

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Гогниева Дарья Геннадиевна

**Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при
помощи одномерной математической модели у пациентов с ИБС**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Копылов Филипп Юрьевич

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Ишемия миокарда.....	14
1.2 Инвазивная диагностика ИБС.....	15
1.3 Сравнительная характеристика неинвазивных методик, применяемых для диагностики ишемической болезни сердца	16
1.3.1 Стресс-электрокардиография.....	16
1.3.2 Стресс-эхокардиография	17
1.3.3 Перфузионная сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография).....	18
1.3.4 Позитронная эмиссионная томография.....	20
1.3.5 Магнитно-резонансная томография сердца.....	22
1.3.6 Магнитно-резонансная томография коронарных артерий.....	23
1.3.7 Оценка коронарного кальция.....	23
1.3.8 Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий.....	25
1.3.9 КТ-перфузия.....	27
1.4 Неинвазивный расчет значений фракционного резерва кровотока, описание существующих методик.....	30
1.4.1 FFRCT.....	31
1.4.2 cFFR.....	32
1.4.3 4D-CT-FFR.....	35
1.5 Доказательная база для алгоритма компании HeartFlow, метод –	

FFRCT.....	36
1.5.1. Исследование DISCOVER–FLOW – 2011 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.1)	36
1.5.2 Исследование DeFACTO – 2013 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.1).....	37
1.5.3. Исследование NXT – 2013 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.3.....	38
1.6 Исследования диагностической точности других алгоритмов неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока.....	39
1.7 Метаанализы, направленные на оценку диагностической точности методик неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока.....	40
1.8 Субанализ результатов исследований, приведенных выше.....	41
1.8.1 Пограничные стенозы.....	41
1.8.2 Коронарный кальций.....	42
1.8.3 Многососудистое поражение.....	42
1.9 Сравнение с другими неинвазивными методами.....	44
1.10 Применение методов неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока в клинической практике. Влияние на исходы.....	45
1.11 Исследования, проводимые на данный момент.....	49
1.12 Экономическая эффективность.....	51
1.13 Регистр ADVANCE.....	52
1.14 Исследование FORECAST.....	53

1.15 Ограничения.....	53
1.16 Существующие рекомендации.....	55
1.17 Теоретические основы методики.....	57
1.18 Заключение.....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	60
2.1 Дизайн исследования.....	60
2.2 Клиническая характеристика больных.....	63
2.3 Методы обследования.....	69
2.3.1 Общеклиническое обследование.....	69
2.3.2 Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий.....	70
2.3.3 Математическое моделирование, расчет значений неинвазивного фракционного резерва коронарного кровотока.....	71
2.3.4 Инвазивное определение фракционного резерва кровотока в качестве референсного стандарта.....	73
2.4 Статистический анализ.....	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
3.1 Общие характеристики, включающие локализацию стенозов, степень стенозирования коронарных артерий по данным КТ КА и КАГ, показатели ФРК _{инв} /ФРК _{рас}	76
3.2 Показатели диагностической эффективности методики неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели.....	79
3.2.1 Для ретроспективной группы.....	80
3.2.2 Для проспективной группы.....	82
3.2.3 Для общей группы.....	83
3.3 Сравнение показателей диагностической эффективности одномерной и	

трехмерной методик неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока.....	86
3.4 Сравнение показателей диагностической эффективности рутинной КТ КА и одномерного алгоритма неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока.....	90
3.4.1 Для ретроспективной группы.....	90
3.4.2 Для проспективной группы.....	91
3.4.3 Для общей группы.....	92
3.5 Среднее время расчета ФРКрас.....	93
3.6 Клинические примеры.....	94
3.6.1 Клинический случай № 1.....	94
3.6.2 Клинический случай № 2.....	100
3.7 Осложнения и исходы.....	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	105
4.1 Введение.....	105
4.2 Обоснование полученного результата.....	108
4.3 Обсуждение результатов сравнения 3-D алгоритма (HeartFlow) и предложенного нами 1-D алгоритма.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Согласно определению ВОЗ, ишемическая болезнь сердца представляет собой острую или хроническую дисфункцию миокарда вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью, чаще всего связанную с патологическим процессом в системе коронарных артерий.

В связи со значимым прогрессом и усовершенствованием методик диагностики и лечения ишемической болезни сердца, последние несколько десятилетий ознаменовались значимым снижением показателей инвалидизации и смертности от данной нозологии. Несмотря на это, данное заболевание все еще занимает лидирующие позиции по уровню смертности и временной и стойкой утраты трудоспособности.

«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, то есть даже значимые с анатомической точки зрения стенозы могут не вызывать ишемию миокарда и, наоборот, незначимые стенозы зачастую могут индуцировать развитие ишемии.

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.

В исследованиях, приведенных выше, доказано, что применение изолированного анатомического подхода без оценки функциональной значимости приводит к увеличению частоты ненужных чрескожных вмешательств, что в свою очередь отрицательно влияет на клинический исход и приводит к росту материальных затрат.

«Золотым стандартом» оценки физиологической значимости стеноза коронарной артерии является инвазивное определение фракционного резерва кровотока.

Фракционный резерв кровотока – это отношение максимально достижимого кровотока в участке миокарда при наличии стеноза в его питающей коронарной артерии к нормальному максимально достижимому кровотоку в том же участке в гипотетической ситуации нормального тока крови по этой же артерии.

Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать фракционный резерв кровотока 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 фракционного резерва кровотока ограничено крупными клинико-диагностическими центрами. Что касается неинвазивного определения фракционного резерва коронарного кровотока, 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» (СТ FFRc 1-D), позволяющая неинвазивно оценивать фракционный резерв коронарного кровотока, используя данные рутинной КТ-ангиографии сосудов сердца, путем построения одномерной гемодинамической модели коронарного кровотока.

Внедрению в широкую клиническую практику препятствует отсутствие исследований, направленных на оценку эффективности модели, ее чувствительности, специфичности, отрицательной и положительной прогностической значимости.

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).
- 5.

Научная новизна

Впервые в России планируется проведение пилотного исследования, направленного на определение диагностической эффективности автоматизированной методики неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока 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 фракционного резерва кровотока 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.

Также была выполнена проверка достоверности первичной документации (базы данных, историй болезней, протоколов инвазивного и неинвазивного этапов обследования, выписок, записей КТ-изображений в формате DICOM).

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемия миокарда

Ишемический каскад является последовательностью патофизиологических событий, пусковым механизмом развития которых считается дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и поступлением кислорода к нему.

К физиологическим факторам, влияющим на потребность миокарда в кислороде, относятся: масса миокарда желудочков, рабочая нагрузка на миокард, зависящая от частоты сердечных сокращений и системного артериального давления, напряжение стенки миокарда и сократимость. Уровень доставки кислорода зависит от концентрации кислорода в артериальной крови (определяется показателями гемоглобина и гематокрита) и от коронарного кровотока, формирующегося под воздействием перфузионного давления и сосудистого сопротивления коронарного русла.

При возникновении дисбаланса между потребностью и доставкой возникает нарушение перфузии миокарда, что приводит к развитию метаболических нарушений, постепенно переходящих в функциональные, проявляющиеся диастолической, а затем и систолической дисфункцией. Данные изменения приводят к нарушению процессов реполяризации, в ишемизированном участке увеличивается длительность трансмембранного потенциала действия и изменяется крутизна фазы 3 потенциала действия, что находит отражение на ЭКГ в виде изменения формы и полярности зубца Т. Кроме того, нарушается фаза начальной быстрой реполяризации (фаза 1) и фаза плато (фаза 2), что может приводить к изменению сегмента ST по отношению к изолинии. Распространение ишемии происходит волнообразно от субэндокарда к эпикарду.

Закономерным исходом всех вышеперечисленных событий является развитие приступа стенокардии, с которым пациент, как правило, и обращается к врачу.

1.2 Инвазивная диагностика ИБС

Инвазивное измерение фракционного резерва кровотока в настоящее время широко признано в качестве золотого стандарта оценки функциональной значимости стенозов с целью определения показаний к реваскуляризации [2].

В исследовании FAME (The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Intervention) было продемонстрировано, что использование порогового значения инвазивного ФРК менее 0,80 для принятия решения о необходимости реваскуляризации привело к снижению комбинированной конечной точки (смерти, нефатального инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации) в срок наблюдения до 1 года при сравнении с рутинным подходом с использованием инвазивной коронарографии [2]. Однако через 2 года данное снижение перестало быть статистически значимым, при сохранении статистически значимого снижения частоты ИМ и смертности в группе ФРК [3]. Тем не менее исследования FAME, FAME 2 (The Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) и DEFER (Deferral of Percutaneous Coronary Intervention) показали, что отказ от стентирования у пациентов со стабильной ИБС и значениями инвазивного ФРК более 0,75–0,80 не был ассоциирован с повышением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4;5]. В дополнение к этому в исследовании FAME 2 прослеживалась четкая тенденция к более высокой частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФРК менее 0,80.

При этом, несмотря на то, что инвазивная коронарография на данный момент является золотым стандартом оценки анатомической значимости стенозов, а инвазивное измерение фракционного резерва коронарного кровотока –

золотым стандартом оценки их функциональной значимости, данные диагностические манипуляции являются высокочувствительными и сопряжены с определенным перипроцедурным риском осложнений [6;7]. В связи с этим наиболее остро встает вопрос о поиске неинвазивного метода диагностики ИБС, позволяющего получать оптимальный набор данных не только об анатомическом строении и степени выраженности стенотических поражений, но и о их значимости с точки зрения развития ишемии.

Понимание патофизиологии и последовательности развития ишемического каскада позволяет нам применять различные неинвазивные диагностические тесты.

1.3 Сравнительная характеристика неинвазивных методик, применяемых для диагностики ишемической болезни сердца

1.3.1 Стресс-электрокардиография

В основе метода лежит оценка динамики сегмента ST на фоне физической нагрузки. Диагностически значимым считается возникновение косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, сохраняющейся в течение 0,06–0,08 секунд после точки J. По данным различных исследований чувствительность метода может варьировать от 45 до 50%, при специфичности от 85 до 90%. К преимуществам метода относятся его простота, доступность и низкая стоимость, что и обуславливает широкое применение в клинической практике. Среди недостатков следует особо выделить следующие: отсутствие возможности визуализировать коронарное русло и оценить тяжесть атеросклеротических поражений; невозможность правильной интерпретации теста среди пациентов, имеющих исходные изменения на ЭКГ; невозможность получения достоверных результатов, если пациент не может достичь необходимого уровня нагрузки;

наличие противопоказаний к нагрузочным тестам (заболевания опорно-двигательной системы и т.д.).

1.3.2 Стресс-эхокардиография

Широко распространенный недорогой метод, основанный на оценке локальных нарушений сократимости миокарда, вызванных физической нагрузкой или введением добутамина. Появление или увеличение зоны нарушения локальной сократимости, а также возникновение нарушения глобальной сократимости являются надежными предикторами наличия ишемии.

Чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии в выявлении ишемической болезни сердца варьирует в зависимости от особенностей техники проведения. Для теста с добутамином данные показатели составляют 80 и 86%, для теста с физической нагрузкой – 85 и 76% и для теста с использованием дипиридамола – 78 и 91% соответственно [8;9]. При этом чувствительность и специфичность может снижаться у пациентов с выраженным глобальным нарушением сократимости миокарда.

С прогностической точки зрения риск смерти, вызванной кардиальной патологией, или риск развития нефатального инфаркта миокарда в случае получения отрицательного результата стресс-эхокардиографии составляет 0,5–0,8% [10;11]. Обнаружение зон нарушения сократимости по результатам теста ассоциировано с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в особенности при обнаружении диастолической дисфункции и обширных зон нарушения сократимости [9;12].

Важным преимуществом стресс-эхокардиографии является возможность оценки жизнеспособности миокарда, основанной на выявлении сократительного резерва, т. е. способности ишемизированного миокарда активнее сокращаться при воздействии низких доз инотропных веществ. Чувствительность и специфичность

метода для оценки перспектив восстановления сократимости после реваскуляризации составляет 84 и 81% соответственно. Ложноотрицательные результаты могут наблюдаться у пациентов с выраженным фиброзом миокарда, ложноположительные результаты – в случае наличия жизнеспособной ткани вокруг зоны инфаркта [13].

1.3.3 Перфузионная сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография)

Применяется с 1970 года, ее диагностическое и прогностическое значение было доказано во множестве исследований. В основе методики лежит оценка перфузии посредством внутривенного введения препаратов, содержащих радиоактивный изотоп, с последующим отслеживаем активности его накопления в тканях миокарда. Наиболее часто используются Таллий-201 (^{201}Tl) и препараты, содержащие технеций, – Технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) сестамиби и ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Тетрофосмин. О наличии ишемии будет свидетельствовать снижение захвата изотопа тканями во время нагрузки в сравнении с данными, полученными в покое. Наличие стойкого дефекта перфузии в покое и при нагрузке может указывать на перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. Чувствительность и специфичность методики для диагностики значимых стенозов коронарных сосудов ($> 50\%$) составляет 86% и 74% соответственно [14]. К недостаткам данного метода относится возможность получения ложноотрицательного результата в случае трехсосудистого поражения и поражения ствола левой коронарной артерии, что связано с невозможностью оценить степень нарушения перфузии в связи с отсутствием зон с нормальной перфузией либо невозможностью локализовать поражение из-за наличия диффузного поражения. Отсутствие значимых дефектов перфузии может наблюдаться у 13–15% пациентов данной категории [15;16]. Ложноположительные результаты, связанные с наличием артефактов затухания,

могут снижать специфичность. К примеру, высокое стояние диафрагмы приводит к появлению явного фиксированного дефекта нижней стенки у мужчин, а артефакты от молочной железы могут приводить к появлению дефекта перфузии по передней стенке. Однако современные алгоритмы получения изображений позволяют свести данные явления к минимуму и повысить специфичность [17;18;19]. Кроме того, нельзя недооценивать погрешность выборки, связанную с тем, что только пациенты с положительным результатом направляются на инвазивную коронароангиографию, что также может ложно занижать специфичность.

Если рассматривать перфузионную сцинтиграфию с точки зрения оценки прогноза, риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без дефектов перфузии не превышает 1% [20], выявление дефектов перфузии увеличивает данный риск до 6,7–7% [14;20], степень риска коррелирует с тяжестью перфузионных нарушений. В случае получения отрицательного результата повторное исследование рекомендуется выполнять не ранее чем через 5 лет у стабильных пациентов без отрицательной динамики и через 1–2 года у пациентов женского пола старше 80 лет, страдающих диабетом, т.к. они относятся к категории высокого риска [21].

Еще одним преимуществом перфузионной сцинтиграфии является возможность оценки жизнеспособности миокарда и сократительной способности левого желудочка. В метаанализе, объединившем исследования с использованием таллия и тетрофосфана, была показана хорошая чувствительность (83–88%) и умеренная специфичность (49–69%) в отношении прогнозирования восстановления локальной сократимости после реваскуляризации [13]. Это означает, что методика имеет хорошую отрицательную прогностическую значимость. Низкая прогностическая значимость положительного результата обусловлена низким пространственным разрешением метода. К примеру,

субэндокардиальные инфаркты выходят за рамки пространственного разрешения и могут быть пропущены, что приведет к переоценке жизнеспособности [22].

В метаанализе девяти исследований, направленных на изучение функции левого желудочка, была показана высокая степень корреляции с данными МРТ. При этом погрешность была выше у женщин, имевших меньшие объемы левого желудочка, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и при наличии обширных субэндокардиальных дефектов перфузии [23].

Согласно европейским и американским рекомендациям, применение перфузионной сцинтиграфии для диагностики ИБС считается обоснованным в случае наличия противопоказаний к проведению стресс-ЭКГ теста (выраженная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка), неспособности пациента пройти ЭКГ-тест, сомнительного результата ЭКГ теста, наличия исходных изменений ЭКГ в покое, что делает интерпретацию результатов стресс-ЭКГ затруднительной. У пациентов с уже установленным диагнозом ИБС она может применяться с целью оценки гемодинамической значимости стенозов, что в свою очередь позволит провести стратификацию риска и оценить прогноз у данного пациента.

1.3.4 Позитронная эмиссионная томография

Также применяется для оценки перфузии миокарда, используются радиоактивные индикаторы (Rubidium-82 (^{82}Rb), Аммоний, ^{13}N (Ammonium, ^{13}N), кислород-15 (^{15}O)) и ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) для определения метаболической (гликолитической) способности ткани сердца. Несоответствие между кровотоком и обменными процессами, т. е. нормальный либо повышенный уровень захвата ФДГ на фоне снижения кровотока, указывает на наличие обратимой ишемии. Выявление снижения метаболизма ФДГ, соответствующее снижению кровотоку, позволяет предположить инфаркт. В метаанализе

Nandalur K. R. и соавт., включавшем 19 исследований, в диагностике значимых стенозов (> 50%) ПЭТ имела специфичность 92% и чувствительность 85% [24].

Если рассматривать метод с точки зрения оценки прогноза, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с отрицательным результатом в исследовании Yoshinaga K. и соавт. составила 0,4%, у пациентов с мало выраженным нарушением перфузии – 2,3% и до 7% у пациентов с умеренным и выраженным нарушением перфузии [25]. В исследовании Lertsburapa K. и соавт., включавшем 1 441 человека, было показано, что у пациентов, имевших признаки нарушения перфузии миокарда по данным ПЭТ с рубидием, смертность за период наблюдения в 2,7 года повышалась пропорционально тяжести нарушений перфузии и снижению сократительной способности миокарда [26].

В отношении оценки жизнеспособности миокарда ПЭТ имеет схожую со сцинтиграфией чувствительность и специфичность [27]. Однако в исследовании Bateman T. M. и соавт., где сравнивались ПЭТ и сцинтиграфия в группах пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и массе тела, ПЭТ показала свое преимущество во многих аспектах [28]. К примеру, для стенозов более 50% диагностическая точность ПЭТ составила 87% при 71% для сцинтиграфии. ПЭТ лучше диагностировала многососудистое поражение. За счет меньшего количества артефактов качество ПЭТ-изображений тоже было выше. Отличалась также и скорость исследований, для ПЭТ она была выше, что связано с более высокой скоростью полураспада радиоактивных изотопов (72 секунды для ^{82}Rb , 10 минут для Ammonium, ^{13}N и 2 минуты для ^{15}O). Кроме того, в отличие от сцинтиграфии, ПЭТ позволяла измерять миокардиальный кровоток в абсолютных величинах, что важно при оценке дистального микроциркуляторного русла [29]. Несмотря на все вышеописанные преимущества, применение ПЭТ ограничивается необходимостью использования дорогостоящего оборудования и высокой стоимостью самой процедуры для пациента.

1.3.5 Магнитно-резонансная томография сердца

В данном исследовании используются те же механизмы: стресс, индуцированный физической нагрузкой либо введением фармакологического препарата. Визуализация миокарда осуществляется во время первого прохождения гадолиния, введенного болюсно на фоне стресс-нагрузки. Миокард, не имеющий зон нарушения перфузии, хорошо и полностью контрастируется. Обратимая ишемия визуализируется в виде обратимого, малоинтенсивного сигнала при отсутствии отсроченного усиления. Область инфаркта отображается как зона контрастного усиления, в сравнении с интактным миокардом она имеет черный цвет и отсроченное контрастное усиление. В недавно проведенном метаанализе Намон М. и соавт. была подтверждена высокая чувствительность (89%) и умеренная специфичность (80%) данной методики в диагностике значимых поражений коронарных сосудов в популяции с высокой частотой встречаемости ИБС (57%) [30]. Диагностическая точность контрастного МРТ в популяциях с низкой частотой ИБС не до конца изучена. В большинстве случаев ложноположительные результаты исследования связаны с наличием т. н. артефактов «темного ободка» (данный артефакт чаще всего визуализируется в межжелудочковой перегородке в виде тонкой субэндокардиальной зоны гипоинтенсивного сигнала в момент максимального контрастирования полости левого желудочка, образуется в результате интерполяции соседних пикселей с большой разницей в интенсивности сигнала [31]), плохого стробирования или артефактов движения [32].

С точки зрения оценки прогноза отрицательный результат МРТ-перфузионного исследования был ассоциирован с низким риском сердечно-сосудистых осложнений и равен 1% как в популяциях с низким и средним риском, так и среди пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС [33;34;35]. При этом в исследовании Jahnke С. и соавт. обнаружение дефектов перфузии по

данным теста с аденозином ассоциировалось с двенадцатикратным, а по данным стресс-теста с добутамином – с пятикратным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения в 2-3 года [36].

Оценка жизнеспособности миокарда при помощи МРТ с контрастированием основывается на визуализации рубцовой ткани спустя 10–20 минут после введения гадолиния на основании возникающего градиента отсроченного контрастирования. В исследовании Kim R. J. и соавт. с участием 50 пациентов, которым выполнялось контрастное МРТ до и после реваскуляризации, было показано, что степень выраженности отсроченного усиления, выраженная в процентах, является достаточно точным предиктором восстановления сократимости после инфаркта [37]. Таким образом, отсутствие усиления и усиление более 75% миокарда были лучшими предикторами восстановления либо не восстановления функции миокарда в срок 79 ± 36 дней после реваскуляризации соответственно. Помимо всего прочего, МРТ сердца является золотым стандартом оценки локальной и глобальной функции левого желудочка [38].

1.3.6 Магнитно-резонансная томография коронарных артерий

В отношении диагностики стенозов более 50% данный метод имеет чувствительность около 72% и специфичность до 87% [39]. При этом лучше визуализируются проксимальные и средние сегменты коронарных артерий [40]. В клинической практике методика практически не применяется, т. к. требует больших временных затрат и не позволяет оценить от 30 до 50% сегментов коронарных артерий [40].

1.3.7 Оценка коронарного кальция

Наиболее распространенным методом оценки уровня кальцификации коронарных сосудов является расчёт кальциевого индекса – т. н. индекса Агатстона [41]. В его основе лежит выявление кальция по уровню рентгеновской плотности тканей, кальцинированными считаются структуры имеющие плотность более 130 единиц Хаунсфилда. Производится определение степени кальциноза во всех коронарных сосудах и расчет индекса Агатстона [42].

У бессимптомных пациентов, независимо от их этнической принадлежности, высокий показатель кальциевого индекса является независимым фактором риска наличия значимых атеросклеротических поражений [43; 44; 45; 46]. В исследовании Sarwar A. и соавт. частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нулевым индексом Агатстона составляла менее 1,01% за более чем 50 месяцев наблюдения. Кроме того, у данной категории пациентов намного реже обнаруживались анатомически значимые стенозы коронарных артерий по данным инвазивной коронароангиографии, вероятность развития острого коронарного синдрома была ниже и реже встречалось нарушение кровоснабжения по данным сцинтиграфии миокарда [46].

Несмотря на то, что большая часть данных о прогностической роли коронарного кальция получена из исследований, включавших бессимптомных пациентов, его прогностическая роль также распространяется и на симптомную популяцию. Так в метаанализе Sarwar A. и соавт., состоявшем из семи исследований, суммарно включавших 3 924 пациента, у пациентов с нулевым индексом Агатстона неблагоприятные сердечно-сосудистые события наблюдались в 1,8% случаев, при этом у симптомных пациентов с высоким индексом кальцификации данный показатель составил 8,99% за период наблюдения более чем в 42 месяца.

Методика обладает хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью с точки зрения диагностики значимых атеросклеротических

поражений. Несмотря на то, что существует доказанная взаимосвязь между степенью кальцинации, тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения, в метаанализе Sarwar A. и соавт. и исследовании Rosen B. D. и соавт. было показано, что от 2 до 4% пациентов, не имеющих кальцинации коронарных сосудов, могут иметь значимые атеросклеротические поражения (как правило, молодые пациенты), в связи с чем определение степени риска с применением индекса Агатстона у лиц моложе 50 лет должно производиться с осторожностью.

В исследованиях, где сравнивались степень кальцинации коронарных сосудов и наличие ишемии по данным сцинтиграфии и ПЭТ КТ, у 6% пациентов с нулевым индексом было выявлено наличие ишемии миокарда, данный показатель для пациентов с высоким индексом кальцинации составил 20% [46;47]. Повышение степени кальцинации коронарных сосудов ассоциировано с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с нарушением перфузии миокарда по данным ПЭТ КТ, но и у тех, у кого данные нарушения отсутствуют [48].

1.3.8 Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий

Технологический прогресс привел к созданию КТ-сканеров нового поколения, имеющих более высокое пространственное, временное разрешение, наряду с сокращением радиационной нагрузки на пациента. С точки зрения диагностики ИБС КТ коронарных сосудов позволяет визуализировать локализацию стенотических поражений, определять степень их выраженности и проводить анализ структуры атеросклеротических бляшек.

Согласно многоцентровым проспективным исследованиям [49;50;51] и недавно проведенным метаанализам [52], в которых изучались диагностические возможности 64-срезового томографа, чувствительность КТ-ангиографии составила 99%. КТ-ангиография с высокой степенью достоверности позволяет

исключить наличие стенозов в коронарных артериях у пациентов низкого, среднего и высокого риска.

Однако специфичность методики не так высока и, по данным разных исследований, варьирует от 64% до 89% [50;52;53;54]. Значительно более низкая специфичность, в особенности среди пациентов высокого риска, обусловлена рядом факторов, таких как наличие выраженного кальциноза [49], малого диаметра сосудов [55] и ранее имплантированных стентов [56].

Артефакты, возникающие на фоне высокой частоты сердечных сокращений, аритмий или движения пациента, могут также ошибочно интерпретироваться как стенозы [52]. Таким образом, у пациентов высокого риска выраженность стенотического поражения может быть переоценена.

Как уже говорилось выше, важным преимуществом КТ-ангиографии является способность визуализировать структуру атеросклеротических поражений, оценивать объем атеросклеротической бляшки, выявлять т. н. «мягкие» бляшки, опасные с точки зрения развития острых коронарных событий. В исследовании Springer I. и соавт. была показана высокая корреляция между показателями объема бляшек, полученными с помощью КТ и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [57]. Динамический контроль объема атеросклеротических бляшек открывает перспективы оценки степени ответа организма пациента на липидснижающую терапию, а также может позволить отслеживать комплаентность пациента [58;59]. Следует отметить, что подобный анализ структуры атеросклеротических поражений может быть выполнен только на изображениях высокого качества и во многом зависит от опыта специалиста, выполняющего анализ [60].

МСКТ КА также можно использовать с целью оценки отдаленного прогноза, в метаанализе Hulten E.A. и соавт. годовая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для пациентов без атеросклеротических поражений по данным КТ составила 0,17%, а в группе с атеросклеротическими поражениями

– 8,8% за период наблюдения в 20 месяцев. При этом наблюдалось повышение риска, соответствующее тяжести атеросклеротического поражения [61].

У пациентов со стабильной ИБС МСКТ КА имеет особое значение. Согласно европейским рекомендациям, данная методика может рассматриваться в качестве метода выбора у пациентов с низкой и средней предтестовой вероятностью ИБС. Высокое прогностическое значение отрицательного результата у пациентов данных групп позволяет избежать инвазивных коронарных вмешательств [62]. Однако умеренное прогностическое значение положительного результата ограничивает диагностическую точность методики, в особенности у пациентов высокого риска [50].

1.3.9 КТ-перфузия

Первые попытки применения КТ-перфузионного исследования в покое предпринимались еще в 1970-е годы прошлого века [63]. Однако только сейчас, благодаря усовершенствованию технологий, применение данного метода стало возможным в реальной клинической практике.

Суть исследования заключается во внутривенном введении йодсодержащего контрастного вещества и отслеживании его распространения в миокарде.

Существует два алгоритма выполнения исследования: сначала выполняется исследование в покое, затем с фармакологической нагрузкой (аденозин), либо в обратной последовательности. Обратная последовательность может использоваться в том случае, если необходимо избежать накопления контраста после пробы в покое, что может затруднить интерпретацию данных на фоне нагрузки. Сторонники протокола покой-стресс утверждают, что если показатели перфузии покоя в норме, то пациент не должен подвергаться стресс-части исследования. КТ-перфузионное исследование может быть выполнено с использованием статического или динамического методов.

Статическая КТ-перфузия: в идеале изображения миокарда левого желудочка получают во время максимального контрастного усиления во время первого прохождения контраста. Получение статических изображений осуществляется в покое и во время инфузии фармакологического препарата, увеличивающего ЧСС, при этом применяется как проспективная, так и ретроспективная ЭКГ-синхронизация. Изображения, полученные в покое, также могут быть использованы для оценки состояния коронарного русла. Анализ изображений основан на сравнении гиподенсных областей (указывают на снижение перфузии миокарда) и нормального миокарда с помощью визуальной оценки или измерения рентгеновской плотности (НУ) [64]. Однако дефекты перфузии могут не визуализироваться у пациентов, имеющих т. н. «сбалансированную ишемию», что наблюдается у пациентов с трехсосудистым поражением. Степень глубины распространения дефекта перфузии может быть отражена с помощью трансмурального коэффициента перфузии, представляющего собой отношение между средним субэндокардиальным и средним субэпикардиальным затуханием [65;66].

В метаанализе Sørgaard M. H. изучалась диагностическая точность статической КТ-перфузии, применяемой изолированно либо совместно с КТ КА, в сравнении с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, МРТ-перфузией и/или инвазивной коронароангиографией с/без измерения фракционного резерва кровотока. В метаанализ было включено 19 исследований (1 188 пациентов). Объединенные результаты показали, что статическая КТ-перфузия имела результаты, сопоставимые с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и МРТ-перфузией. При анализе по пациентам чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой составили 0,85 (95% ДИ: 0,70–0,93), 0,81 (95% ДИ: 0,59–0,93), 0,90 (95% ДИ: 0,87–0,92) соответственно. При анализе по сосудам – 0,80 (95% ДИ: 0,67–0,88), 0,81 (95% ДИ: 0,72–0,88) и 0,87 (95% ДИ: 0,84–0,90) соответственно. В том случае, когда в

качестве референсного стандарта использовалась инвазивная коронарография, комбинированное использование КТ КА и КТ-перфузии в сравнении с изолированной КТ КА позволяло значительно повысить специфичность с 0,62 (95% ДИ: 0,52–0,70) до 0,84 (95% ДИ: 0,74–0,91) при анализе по пациентам ($p = 0,008$) и с 0,72 (95% ДИ: 0,63–0,79) до 0,90 (95% ДИ: 0,85–0,93) при анализе по сосудам ($p = 0,0001$), без значимого снижения чувствительности ($p = 0,59$ и $p = 0,23$ соответственно) [67].

Динамическая КТ-перфузия: изображения миокарда левого желудочка получают через некоторое время после болюсного введения контраста для построения кривых ослабления времени (для измерения изменения затухания в миокарде с течением времени). Применение различных методологических подходов (метод максимального наклона перфузионной кривой, деконволюция, анализ графика Патлака) к кривым ослабления времени позволяет количественно определять кровоток миокарда и другие параметры перфузии в абсолютных единицах. Каждый из доступных подходов имеет свои преимущества и недостатки, до сих пор нет общего согласованного мнения, какой из них является оптимальным для расчета кровотока в миокарде [68;69;70].

В недавно выполненном метаанализе по динамической КТ-перфузии Minjie Lu. и соавт., в который было включено 13 исследований и 482 пациента, объединенная чувствительность и специфичность составили 0,83 (95% ДИ: 0,80–0,86) и 0,90 (95% ДИ: 0,88–0,91) при анализе по сегментам; 0,85 (95% ДИ: 0,80–0,88) и 0,81 (95% ДИ: 0,78–0,84) при анализе по сосудам и 0,93 (95% ДИ: 0,82–0,98) и 0,82 (95% ДИ: 0,70–0,91) при анализе по пациентам соответственно. Наибольшие площади под ROC-кривой наблюдались при анализе по сегментам – 0,944, при анализе по сосудам – 0,911 и при анализе по пациентам – 0,949 [71].

Учитывая вышеперечисленное, теоретически КТ-перфузия могла бы стать отличным дополнением к стандартной КТ КА, что позволило бы оценивать не только анатомическую степень тяжести стенотического поражения, но и получать

данные о наличии ишемии. На практике же широкому распространению методики препятствуют следующие факторы: необходимость увеличения лучевой нагрузки; большее время получения и обработки данных, что особенно актуально для крупных, загруженных медицинских учреждений; необходимость назначения препаратов, индуцирующих стресс (аденозин в России не зарегистрирован); отсутствие необходимого технического и программного обеспечения, а также квалифицированных специалистов с опытом работы в данном направлении лучевой диагностики; нет единого мнения о том, какой из опубликованных протоколов перфузии использовать.

Как уже говорилось выше, компьютерная томография коронарных артерий – это неинвазивный метод, обладающий высокой прогностической ценностью отрицательного результата и высокой чувствительностью в выявлении ИБС.

У пациентов, страдающих стабильной ИБС, применение МСКТ КА зарекомендовало себя в многочисленных исследованиях [51]. Данные, полученные в исследовании SCOT–HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART), подтверждают этот подход, и вероятно, в ближайшие годы будет наблюдаться значительный рост применения КТ КА с целью диагностики стабильной ИБС [72]. Однако, как уже говорилось выше, КТ КА обладает низкой специфичностью в диагностике клинически значимой ИБС [49]. У значительной части пациентов, направленных на инвазивную коронароангиографию по результатам КТ КА, обструктивное поражение коронарных артерий не выявляется [73].

1.4 Неинвазивный расчет значений фракционного резерва кровотока, описание существующих методик

В последние годы несколько компаний разработали методы использования данных рутинной КТ КА для неинвазивного расчета ФРК. При этом у каждой

компании методы получения окончательного неинвазивного значения ФРК немного различаются, однако принципы, используемые для построения модели зачастую схожи. При этом для получения необходимых данных не требуется модификация протокола КТ-исследования, увеличение лучевой нагрузки и дополнительное назначение вазодилатирующих препаратов.

1.4.1 Методика FFRCT

Первый алгоритм был разработан американской компанией HeartFlow (США, Калифорния), минимальным требованием для вычисления ФРК является наличие КТ-изображений, выполненных как минимум на 64-срезовом компьютерном томографе. Данные КТ КА сначала используются для получения массы миокарда из объема стенки и создания трехмерной геометрической модели коронарных сосудов и корня аорты. Затем общий коронарный кровоток оценивается с помощью зависимости от массы миокарда. Общее коронарное сопротивление рассчитывается из обратной зависимости между сопротивлением и диаметром сосуда на основе законов аллометрического масштабирования [74;75]. Далее предполагается допущение, что давление в плечевых артериях эквивалентно давлению в корне аорты. На основе КТ-изображений строится трёхмерная структура коронарных сосудов и расчётная сетка, состоящая из миллионов узлов. На построенной сетке численно решаются трёхмерные уравнения Навье–Стокса, что позволяет получить картины распределений скорости кровотока и давления вдоль коронарных сосудов. Состояние гиперемии моделируется путём модификации граничных условий: коронарный кровоток на входе и сопротивление на выходе корректируются, чтобы учесть предварительно рассчитанные эффекты аденозина [76]. Использование этих вычислительных моделей коронарного кровотока позволяет проводить неинвазивное измерение

значений ФРК вдоль основных эпикардальных коронарных сосудов, что эквивалентно инвазивным измерениям [77]

Окончательным результатом обработки данных является предоставление значений рассчитанного FFRCT для каждого сосуда, при этом расчет производится в наиболее дистальном участке сосуда, что немного отличается от инвазивного измерения, при котором датчик давления располагается на расстоянии около 2 см от стеноза интереса. Первоначально время обработки данных составляло около 24 часов, но совершенствование методики и автоматизация алгоритма позволили сократить его до 1–4 часов.

Важной особенностью метода является необходимость передачи данных для последующей обработки в компанию HeartFlow, за пределы центра, где проводилось исследование. Обработанные данные с вычисленным ФРК затем возвращаются лечащему врачу в электронном виде. Подобные манипуляции с личными данными пациентов сопряжены с определенной опасностью распространения конфиденциальной информации, в связи с чем отправляющая сторона должна предварительно провести процедуру обезличивания данных, что в свою очередь связано с дополнительными затратами средств и времени.

Несмотря на определенные недостатки, алгоритм компании HeartFlow на сегодняшний день является единственной коммерчески доступной неинвазивной методикой расчета ФРК, одобренной управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) и Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)).

1.4.2 Методика cFFR

Второй алгоритм был разработан компанией «Сименс», в его основе лежат схожие принципы обработки КТ-изображений, однако в данном случае производится построение одномерной модели коронарного дерева и используется более низкое разрешение коронарной сегментации, чем в случае FFRCT, а область стеноза моделируется трехмерно вручную [78]. В отличие от алгоритма HeartFlow, вычисление ФРК может быть выполнено там же, где производилось КТ-исследование, на обычном персональном компьютере, и занимает значительно меньше времени (от 30 минут до 2 часов), что связано с одномерным характером моделирования и упрощением механизма расчета [79].

В недавно опубликованном исследовании Benton S. M. и соавт. был описан новый алгоритм получения неинвазивных значений фракционного резерва с использованием метода машинного обучения – т. н. machine learning. В основе метода лежит «обучение» нейронной сети с использованием искусственно сгенерированных сетей коронарных сосудов и обширной базы данных КТ КА. Обученная нейронная сеть способна произвести оценку значения фракционного резерва кровотока на основании данных об анатомии коронарных сосудов [80]. Метод практически не предполагает участия врача-исследователя, что способно значительно сократить время обработки при сохранении точности исследования [79].

В крупном многоцентровом исследовании Result From the MACHINE Consortium (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR: A Multi-Center Registry) изучалась диагностическая точность метода СТ-FFR, основанного на машинном обучении. Кроме этого, для всего набора данных производился расчет показателей ФРК с помощью методики, основанной на вычислительной гидродинамике. Обработка данных проводилась с применением программного обеспечения cFFR v1.4, Siemens Healthcare, Германия. В исследовании приняли участие пять медицинских центров, расположенных в Европе, Азии и США, был включен 351 пациент (525 сосудов), в качестве референсного стандарта

применялись значения инвазивно измеренного ФРК. Коэффициент корреляции между методиками неинвазивного расчета ФРК составил 0,997. Площадь под ROC-кривой для обоих методов была равна 0,84, для сравнения: данный показатель для обычной КТ КА составил 0,69 ($p < 0,0001$). При анализе по сосудам диагностическая точность метода, основанного на машинном обучении, составила 78%, данный показатель для КТ КА был равен 58%. При анализе по пациентам точность составляла 85%, для КТ КА – 71%. Добавление алгоритма cFFR, основанного на машинном обучении, позволило реклассифицировать 62 из 85 (73%) ложноположительных результатов КТ КА [81].

В ретроспективном исследовании Mengmeng Yu и соавт. изучалась комбинированная методика, основанная на оценке отношения индекса риска Дьюка (Duke jeopardy score (DJS)) к минимальному диаметру просвета исследуемой коронарной артерии по данным КТ КА, наряду с расчетом cFFR с применением алгоритма машинного обучения. Кроме этого, оценивались такие показатели, как: минимальная площадь просвета, протяженность, диаметр и площадь стеноза, бремя бляшки и индекс ремоделирования. Сто двадцать девять пациентов (166 стенозов) были включены в исследование, значимыми считались стенозы с $\text{ФРК} \leq 0,8$. В качестве референсного стандарта использовался инвазивный ФРК. Согласно результатам исследования, протяженность, диаметр и площадь стеноза, бремя бляшки, индекс риска Дьюка и его отношение к минимальному диаметру просвета исследуемой коронарной артерии были достоверно выше в группе со значением $\text{ФРК} \leq 0,80$ ($p < 0,001$ для всех показателей). Кроме того, было отмечено более низкое значение минимальной площади просвета и минимального диаметра просвета и значений cFFR ($p < 0,001$ для всех показателей). Площади под AUC-кривой для cFFR на основе алгоритма машинного обучения и отношения индекса риска Дьюка к минимальному диаметру просвета исследуемой коронарной артерии оказались самыми высокими среди описанных параметров – 0,85 и 0,83 соответственно ($p < 0,001$ для всех

показателей). Комбинированная методика, включающая оба подхода, показала наилучшую диагностическую точность – 83,7%. Для расчета неинвазивного ФРК применялось программное обеспечение cFFR, v3.0, Siemens Healthcare, Германия [82].

В исследование Xiuhua Hu и соавт. ретроспективно было включено 105 пациентов (117 сосудов с пограничными стенозами от 40 до 80%). Оценивалась диагностическая точность вышеописанного алгоритма, основанного на машинном обучении, и показатели индекса риска Дьюка и диаметра стеноза. Для расчета неинвазивного ФРК использовалось программное обеспечение cFFR prototype v3.0 on syngo.via Frontier, Siemens Healthcare, Германия. Среднее время на обработку данных составило 18 ± 7 минут. Коэффициент корреляции Спирмена между cFFR и инвазивным ФРК составил 0,665, $p < 0,01$. При сравнении с инвазивным показателем инвазивного ФРК $\leq 0,80$ точность методики cFFR была равна 82% с площадью под ROC-кривой – 0,864, что было значимо выше данного показателя для диаметра стеноза, точность – 75%, площадь под ROC-кривой – 0,777, $p = 0,013$. При этом площадь под ROC-кривой для комбинированной методики с применением оценки диаметра стеноза и индекса риска Дьюка значимо различалась с данным показателем для cFFR (0,846, $p = 0,743$) [83].

1.4.3 Методика 4D-CT-FFR

4D-CT-FFR – алгоритм, разработанный компанией «Тошиба Медикал». Получение изображений в данном случае производится пролонгированно в диастолу с использованием 4 фаз от 70 до 100%. Использование 4 различных фаз сбора данных 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, измеренных с помощью 4D-СТ-отслеживания. Далее на основании обработанных КТ-изображений производится компьютерная симуляция анатомии коронарных сосудов и тока крови в них с последующим расчетом ФРК. Обработка данных выполняется специалистом, выполняющим КТ КА, непосредственно после завершения исследования и не требует передачи данных пациентов. К недостаткам методики относится необходимость использования как минимум 320-срезового компьютерного томографа, что может ограничить широкое клиническое применение [84].

К недостатку всех методик, применяемых непосредственно на месте получения КТ-изображений (разработки компаний «Сименс» и «Тошиба»), относится необходимость специалиста затрачивать дополнительное время на постобработку данных, что потенциально способно снизить количество обследований в единицу времени. Однако с развитием методик, основанных на машинном обучении и искусственном интеллекте, процесс в перспективе должен стать полностью автоматизированным, что сведет указанный недостаток к минимуму [79].

1.5 Доказательная база для алгоритма компании HeartFlow, метод – FFRCT

1.5.1 Исследование DISCOVER–FLOW – 2011 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.1)

DISCOVER–FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Stenoses Obtained via Non-invasive Fractional Flow Reserve) было первым многоцентровым международным исследованием, направленным на изучение диагностической точности методики в сравнении с рутинной КТ КА. В исследование было проспективно включено 103 пациента (159 сосудов) с подтвержденной или предполагаемой ИБС, имеющих стенозы более 50% в коронарных артериях

диаметром более 2 мм. В качестве референсного стандарта всем пациентам выполнялась инвазивная коронарография с катетерным определением ФПК в качестве референсного стандарта. Исходно дизайн исследования предполагал только анализ по сосудам, с этим связан малый размер выборки. В анализе по сосудам было показано, что диагностическая точность FFRCT в выявлении значимой ишемии превосходила точность КТ КА, для FFRCT данный показатель составил 84,3%, для КТ КА (стенозы более 50%) – 58,5%. Чувствительность и специфичность FFRCT были равны 87,9% и 82,2% соответственно. Для сравнения: показатель чувствительности для КТ КА в данном исследовании составил 91,4%, а специфичности – всего 39,6%. В дальнейшем был проведен и анализ по пациентам. Площадь под ROC-кривой для FFRCT была больше и составила 0,90 при анализе по сосудам и 0,92 при анализе по пациентам, данный показатель для КТ КА был равен 0,75 и 0,70 соответственно. Коэффициент корреляции Пирсона между FFRCT и инвазивным ФПК составил 0,678 [85].

1.5.2 Исследование DeFACTO – 2013 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.1)

Многоцентровое исследование DeFACTO (Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography) имело схожий дизайн, подразумевающий оценку диагностической точности FFRCT в сравнении с КТ КА с применением катетерного ФПК в качестве референсного стандарта. В исследование были включены 252 пациента (407 сосудов). Первичной конечной точкой исследования была диагностическая точность FFRCT при анализе по пациентам, с нижней границей доверительного интервала более 70%. Несмотря на то, что данное исследование показало превосходство FFRCT в сравнении с КТ КА в диагностической точности (площадь под ROC-кривой 0,81 против 0,61 соответственно) и продемонстрировало чувствительность в 90%, схожую с

цифрами, полученными в исследовании DISCOVER–FLOW, оно не смогло воспроизвести уровень специфичности (54%), и первичная конечная точка не была достигнута.

В анализе по сосудам FFRCT показала более высокую чувствительность – 80% и специфичность – 61%, но данные показатели все равно были меньше, чем в исследовании DISCOVER–FLOW [86].

Следует отметить, что у 28% пациентов во время выполнения КТ КА не использовались β -блокаторы, а в 25% не применялись нитраты. Последующий анализ протоколов исследования позволил предположить, что данный факт мог способствовать снижению точности диагностики в исследовании DeFACTO по сравнению с DISCOVER–FLOW [87].

1.5.3 Исследование NXT – 2013 год (версия программного обеспечения – HeartFlow v1.3)

Исследование NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) также оценивало диагностическую точность FFRCT в сравнении с КТ КА и инвазивным измерением ФРК. Проспективно был включен 251 пациент (484 сосуда), из них 235 (93%) имели пограничные стенозы от 30 до 70%. Диагностическая точность при анализе по пациентам составила 81%, чувствительность и специфичность – 76 и 79% соответственно. Также как и в прошлом исследовании, анализ по сосудам показал более высокую диагностическую точность метода (84%) с более высокой чувствительностью (84%). Исследование NXT продемонстрировало преимущество FFRCT перед КТ КА, площадь под ROC-кривой для данных методов при анализе по пациентам составила 0,90 против 0,81, а при анализе по сосудам 0,93 против 0,79 [88].

Следует отметить, что данное исследование было единственным, проведенным в жестком соответствии с существующими рекомендациями по

компьютерной томографии коронарных артерий. Более того, в данном исследовании впервые применялась обновленная версия программного обеспечения (v1.3). Именно эта версия была одобрена FDA и NICE и на данный момент является коммерчески доступной.

1.6 Исследования диагностической точности других алгоритмов неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока

Иные алгоритмы получения неинвазивного ФРК исследовались в различных ретроспективных и проспективных одноцентровых исследованиях. Два ретроспективных одноцентровых исследования были направлены на изучение точности алгоритма, предложенного компанией «Сименс», – cFFR (версия программного обеспечения – Siemens v1.4). В исследование Renker M. и соавт. было включено 53 пациента (67 сосудов). Чувствительность и специфичность методики при анализе по сосудам составили 85%. При анализе по пациентам чувствительность и специфичность были равны 94% и 84% соответственно. Площадь под ROC-кривой для cFFR составила 0,92, данный показатель для КТ КА был равен 0,72 [89].

В исследовании Soenen A. и соавт. были проанализированы данные 106 пациентов (189 сосудов). При анализе по сосудам чувствительность и специфичность cFFR в сравнении с КТ КА составила 88% против 81% и 65% против 36% соответственно [90].

Впоследствии этим же исследователем было выполнено более крупное многоцентровое когортное исследование, в котором использовалась та же версия программного обеспечения (v1.4) и система искусственного интеллекта, работающая на основе системы машинного обучения. В исследование был включен 351 пациент (525 сосудов). Оба метода (ФРК, рассчитанный с применением вычислительной гидродинамики, и ФРК, рассчитанный при помощи

алгоритма машинного обучения) показали практически идентичную чувствительность и специфичность, 82% против 81% и 76% против 76% соответственно [91].

Алгоритм компании «Тошиба» 4D-CT-FFR исследовался в небольшом проспективном исследовании Ко В. S. и соавт., было включено 42 пациента (58 сосудов). Данный алгоритм при анализе по сосудам показал схожую с КТ КА чувствительность – 77,8% против 78,9% соответственно и более высокую специфичность – 86,8 % против 74,3% с большей площадью под ROC кривой – 0,88 против 0,77 [92].

1.7 Метаанализы, направленные на оценку диагностической точности методик неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока

Метаанализ, выполненный Baumann S. и соавт., включил в себя данные из трех многоцентровых исследований алгоритма FFRCT компании HeartFlow и двух ретроспективных одноцентровых исследований алгоритма cFFR компании «Сименс». При анализе по сосудам, при сравнении с инвазивным ФРК, диагностическая точность составила 83,1%, чувствительность – 83,7% и специфичность – 74,7%. Площадь под ROC-кривой была равна 0,90, для КТ КА данный показатель составил 0,74 [93].

Следует отметить, что разная методология получения значений неинвазивного ФРК, применяемая в указанных исследованиях, затрудняет общую интерпретацию результатов. В связи с этим Li S. и соавт. был выполнен отдельный метаанализ, включивший только три крупных многоцентровых исследования с использованием алгоритма FFRCT (DISCOVER–FLOW, DeFACTO и NXT). При анализе по сосудам чувствительность и специфичность

составили 83% и 78% соответственно. Площадь под ROC-кривой для FFRCT была равна 0,88, при 0,74 для КТ КА [94].

Однако следует помнить, что в вышеуказанных исследованиях использовались разные версии программного обеспечения и разные протоколы выполнения КТ КА, что может отразиться на результатах. Так, в первых двух исследованиях использовалась версия программного обеспечения v1.1, а в исследовании NXT – версия v1.3.

В связи с этим Xu R. и соавт. было выполнено сравнение объединенных результатов исследований DISCOVER–FLOW и DeFACTO с результатами исследования NXT, было продемонстрировано значимое повышение специфичности при анализе по пациентам – 62,2% против 78,7%, $p < 0,001$ [95].

1.8 Субанализ результатов исследований, приведенных выше

1.8.1 Пограничные стенозы

Пограничные стенозы, выявленные при КТ КА, представляют определенную трудность для клинициста, т. к. предполагают выполнение дополнительных диагностических тестов с целью подтверждения либо опровержения наличия индуцированной ишемии миокарда. В этом отношении присоединение функции неинвазивного расчета ФРК к обычному КТ-исследованию открывает интересные перспективы.

В исследовании DISCOVER–FLOW в 66 сосудах по данным КТ КА были диагностированы стенозы от 40 до 69%. Для данной группы поражений диагностическая точность при анализе по сосудам составила 86%, чувствительность – 90%, а специфичность – 83%. Площадь под ROC-кривой была равна 0,86 для FFRCT и 0,58 для КТ КА. При анализе по сосудам в исследовании DeFACTO была продемонстрирована значительно более низкая

диагностическая точность (69%) со значениями чувствительности и специфичности 74% и 67% соответственно. При этом субанализ данного исследования, выполненный на стенозах от 31 до 49%, показал более высокую диагностическую точность – 81%, а на стенозах от 50 до 69% – только 66%. Исследование NXT включало самую большую группу пациентов (235 человек) с пограничными стенозами и продемонстрировало схожий с DISCOVER–FLOW уровень диагностической точности. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность были равны 80%, 80% и 79% соответственно. Площадь под ROC-кривой была равна 0,79 в сравнении с 0,63 для КТ КА.

Nørgaard B. L. и соавт. продемонстрировали опыт перехода отдельно взятого центра от стратегии оценки перфузии миокарда к определению функциональной значимости стенозов посредством FFRCT для пациентов с пограничными стенозами. Это привело к снижению частоты выявления необструктивных поражений коронарной артерии на 12,8% и увеличению частоты реваскуляризаций на 14,8%. Данная стратегия также позволила снизить количество инвазивных коронарографий на 4,2% [96].

1.8.2 Коронарный кальций

Выраженная кальцификация коронарных сосудов, создавая артефакты, может значительно влиять на специфичность КТ КА [97]. В субанализе исследования NXT, выполненном Nørgaard B. L. и соавт. производилась оценка влияния высокого индекса Агатстона на точность расчета FFRCT. Были исследованы данные 214 (84%) пациентов, значимая разница в диагностической точности среди пациентов с разным уровнем кальциевого индекса отсутствовала как в анализе по сосудам, так и в анализе по пациентам [98].

1.8.3 Многососудистое поражение

В исследовании NXT только 15 пациентов (6%) имели более 1 сосуда со значением ФРК меньше 0,80, поэтому было невозможно оценить влияние многососудистого поражения на показатель FFRCT.

Доказано, что функциональный индекс SYNTAX превосходит анатомический с точки зрения прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Тем не менее нет достаточной доказательной базы, подтверждающей подобную тенденцию для неинвазивного функционального индекса SYNTAX.

В связи с этим в исследовании Collet С. и соавт. пациентам из исследования SYNTAX II (SYNergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery II), имеющим трехсосудистое поражение, было выполнено определение неинвазивного анатомического индекса SYNTAX (на основе данных КТ КА) и неинвазивного функционального индекса SYNTAX (на основе данных FFRCT). Оценка анатомического КТ КА-индекса SYNTAX была возможна у 66 из 77 (86%) пациентов, неинвазивный функциональный индекс удалось рассчитать у 53 из 66 (80%) пациентов. Анатомический КТ КА-индекс SYNTAX был завышен в сравнении с индексом, рассчитанным на основании инвазивной коронарографии ($27,6 \pm 6,4$ против $25,3 \pm 6,9$; $p < 0,0001$), в то время как расчет функционального неинвазивного индекса SYNTAX показал результаты, схожие с инвазивным референсным стандартом ($21,6 \pm 7,8$ против $21,2 \pm 8,8$; $p = 0,589$). Функциональный неинвазивный индекс SYNTAX реклассифицировал 30% пациентов из групп высокого и среднего в группу низкого риска. Площадь под ROC-кривой для FFRCT была равна 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,90) с чувствительностью до 95% (95% ДИ: 89%–98%), специфичностью 61% (95% ДИ: 48%–73%), прогностической ценностью положительного результата 81% (95% ДИ: 76%–86%) и

прогностической ценностью отрицательного результата 87% (95% ДИ: 74%–94%) [99].

Несмотря на то, что в исследование были включены только 77 пациентов, оно продемонстрировало потенциальную возможность применения методики неинвазивной оценки ФРК у пациентов с трехсосудистым поражением.

1.9 Сравнение с другими неинвазивными методами

Сравнительные исследования были проведены между FFRCT с более традиционными неинвазивными методами визуализации. Sand и соавт. продемонстрировали, что FFRCT обеспечивает точность диагностики ишемии, определяемой как ФРК более 0,80 по крайней мере в одном сосуде, аналогичную однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – 70% против 68% соответственно. FFRCT показала большую чувствительность (91% против 41%) и диагностировала 6 пациентов с множественной болезнью сосудов, у которых однофотонная эмиссионная компьютерная томография дала ложноотрицательный результат. Диагностическая точность FFRCT в этом исследовании, по-видимому, была ограничена более низкой специфичностью (55%), чем в предыдущих исследованиях. Авторы связывают это с гетерогенным вазодилатационным ответом, обусловленным тем, что в протоколе получения КТ-изображений использовался нитроглицерин в таблетированной форме, а не в форме спрея [100].

В недавно проведенном субисследовании по материалам исследования PACIFIC (The Prospective Comparison of Cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion Imaging and CT Coronary Angiography With Invasive Coronary Angiography) сравнивались методика FFRCT, позитронная эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная томография, FFRCT была выполнена для всех КТ КА-данных из оригинального исследования. В качестве референсного стандарта выступали данные инвазивного измерения ФРК. В анализе по сосудам FFRCT

превзошла КТ КА и ПЭТ в диагностической точности. Однофотонная эмиссионная томография показала более высокую специфичность (97 против 86%). Однако FFRCT продемонстрировала повышение чувствительности до 90% по сравнению с 42% для однофотонной эмиссионной томографии и, следовательно, незначительное улучшение диагностической точности (87 против 82%). Следует отметить, что в этом ретроспективном исследовании 17% данных были недостаточно хорошего качества, что не позволило выполнить неинвазивный расчет ФПК [101].

Danad I. и соавт. провели метаанализ 23 исследований, сравнивая диагностическую точность различных неинвазивных методов (МРТ-перфузия, стресс-эхокардиография, ПЭТ, однофотонная эмиссионная томография, КТ КА и FFRCT) как по сосудам, так и по пациентам, используя инвазивный ФПК в качестве референсного стандарта. При анализе по пациентам диагностическую точность FFRCT (чувствительность 90%, специфичность 70%) удалось превзойти только МРТ-перфузии (чувствительность 90% и специфичность 94%). Диагностическая точность FFRCT превзошла точность всех остальных неинвазивных методик как в анализе по сосудам, так и в анализе по пациентам [102].

1.10 Применение методов неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока в клинической практике. Влияние на исходы.

Как уже говорилось выше, благодаря высокой прогностической точности отрицательного результата, КТ КА является эффективным методом исключения ИБС, однако специфичность данного теста достаточно низкая. Ее повышение при помощи FFRCT, продемонстрированное в многоцентровых исследованиях, способно снизить частоту необоснованных инвазивных вмешательств (коронарография, стентирование).

С целью оценки перспектив применения FFRCT в клинической практике и для оценки ее влияния на исходы у пациентов с ИБС был проведен ряд исследований.

В многоцентровое проспективное исследование PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts) с использованием алгоритма FFRCT были включены 584 человека (пациенты были разделены на группы: группа неинвазивной диагностики – 204 человека, из них 100 проводилось стресс-тестирование и 104 – КТ КА с последующим определением FFRCT, и группа инвазивной диагностики – 380 человек, 187 выполнялась инвазивная коронарография, 193 – КТ КА с последующим определением FFRCT. За год наблюдения в группе инвазивной диагностики с применением FFRCT произошли два клинически значимых события: инфаркт миокарда, развившийся во время коронарографии, и экстренная реваскуляризация во время ожидания операции АКШ. Среди 117 пациентов, которым на основании данных FFRCT была отменена коронарография, развития значимых сердечно-сосудистых событий не наблюдалось.

В группе инвазивной диагностики с применением только коронарографии было отмечено возникновение двух значимых осложнений: смерть от неясной причины и нефатальный ИМ во время операции на сердце. Шестерым из тех, кому коронарография выполнялась первично, в течение последующих 9 месяцев потребовалось выполнение повторной коронарографии, включая 2 повторных ЧКВ. В группе стандартной неинвазивной диагностики с применением FFRCT КТ КА была выполнена всем пациентам, для 67 (64%) из них показатель FFRCT был получен, а проанализирован у 60 (58%) пациентов. Из них инвазивная коронарография в дальнейшем была выполнена у 19 пациентов, а реваскуляризация – у 10, в группе неинвазивной диагностики без FFRCT данные показатели составили 12 и 5 соответственно. При последующем анализе данных было выявлено, что в группе неинвазивной диагностики с применением FFRCT в

12,5% случаев инвазивная коронарография выполнялась у пациентов без гемодинамически значимых стенозов, в группе без применения FFRCT данный показатель составил 6%. В группе стандартной неинвазивной диагностики за период наблюдения было выявлено одно клинически значимое осложнение – нефатальный ИМ, в группе FFRCT-контроля развития клинически значимых осложнений не наблюдалось. Кроме того, в группе стандартной неинвазивной диагностики было выполнено 10 повторных коронарографий и 3 новые реваскуляризации (2 ЧКВ и 1 АКШ) [103].

Аналогично в проспективном одноцентровом исследовании Jensen и соавт. было продемонстрировано, что дополнительное определение FFRCT даже у пациентов с типичной стенокардией, высокой вероятностью ИБС и высоким индексом Агатстона, позволяет отсрочить выполнение инвазивной коронарографии в 63% случаев. При этом частота реваскуляризации среди пациентов, направленных на инвазивную коронарографию после FFRCT, составила 76%, и в срок наблюдения до 90 дней значимые неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данной группе отсутствовали [104].

В исследовании FFRCT RIPCORDER (Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?), включавшем 200 пациентов из исследования NXT, оценивалось, насколько получение дополнительной информации о значении FFRCT способно повлиять на тактику. В 36% случаев это привело к изменению плана ведения. В частности, после выполнения КТ КА 38 пациентов были определены экспертами в группу «необходима дополнительная информация для принятия решения», то есть исходных данных КТ КА было недостаточно. После того как эксперты получили значения FFRCT, для 26% пациентов была рекомендована реваскуляризация, а для 74% – назначение оптимальной медикаментозной терапии. Среди пациентов, которым изначально планировалась реваскуляризация, у 30% тактика была изменена на назначение оптимальной

медикаментозной терапии, а у 18% произошло изменение локализации предполагаемого стентирования. Среди тех, кому исходно была назначена только медикаментозная терапия, 8% после получения результатов FFRCT были направлены на реваскуляризацию [105].

Влияние FFRCT на тактику ведения пациентов исследовалось в еще одной работе Nørgaard B. L. и соавт., расчет FFRCT был выполнен у 185 пациентов, поступивших с впервые выявленной болью в груди. Из них у 31% значения FFRCT были меньше 0,80, и 29% на основании этих данных была выполнена инвазивная коронарография. При сравнении с инвазивным ФПК наблюдалась четкая корреляция у 73% пациентов и 70% сосудов. Важно отметить, что среди 123 (66%) пациентов, которым на основании данных о FFRCT выполнение коронарографии было отложено, не наблюдалось развития значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [106].

Ретроспективный анализ данных исследования PROMISE (The Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain), проведенный Lu M. T. и соавт., изучал, может ли учет показателя $FFRCT \leq 0,80$ оптимизировать процесс направления пациентов на инвазивную коронарографию. Из 271 пациента FFRCT был рассчитан для 181 (67%). При этом показатели FFRCT не соответствовали анатомической значимости стенозов по данным КТ КА в 31% (57/181) и в 29% (52/181) по данным инвазивной коронарографии. Большинство пациентов, перенесших реваскуляризацию, имели $FFRCT \leq 0,80$ (91%; 80/88). Показатель $FFRCT \leq 0,80$ оказался более надежным предиктором последующей реваскуляризации и развития значимых сердечно-сосудистых событий, чем высокая степень стенозирования по данным КТ КА (ОР: 4,3 (95% ДИ: 2,4–8,9) против 2,9 (95% ДИ: 1,8–5,1), $p = 0,033$). Авторы заключают, что применение показателя $FFRCT \leq 0,80$ может снизить количество инвазивных коронароангиографий, не ведущих к реваскуляризации, на 44% и увеличить число ЧКВ, ведущих к реваскуляризации, на 24% [107].

Недавние публикации, посвященные использованию FFRCT «в реальной клинической практике», как в регистре ADVANCE (The Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care), так и одноцентровые, показывают высокую прогностическую ценность показателя FFRCT менее 0,80. В регистре ADVANCE значение FFRCT < 0,8 ассоциировалось со значимо более высокой частотой развития инфаркта миокарда, смерти и реваскуляризации. Для пациентов с FFRCT более 0,80 не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события за период наблюдения в 90 дней. При этом у пациентов с FFRCT менее 0,80 было зарегистрировано 19 случаев (0,6%), из них: 10 смертельных исходов, 4 инфаркта миокарда и 5 незапланированных реваскуляризации [108].

В исследовании Nørgaard B. L. и соавт., проведенном в Дании, изучалось применение FFRCT в качестве диагностического метода первой линии. За период наблюдения в 24 месяца у пациентов со значением FFRCT менее 0,80, получавших медикаментозную терапию, частота комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия и внеплановая реваскуляризация) была выше, чем в группе со значением FFRCT более 0,80, получавших такое же лечение (9,4% против 3,8%, $p = 0,07$). Это наблюдалось в значительной степени за счет более высокой частоты нефатального инфаркта миокарда (8,0% против 0,3%). Пациенты с FFRCT менее 0,80, направленные на коронарографию, имели меньший риск нефатального ИМ (1,3%), обуславливающего более чем пятикратное увеличение частоты реваскуляризации [109].

1.11 Исследования, проводимые на данный момент

Первоначальные исследования с использованием FFRCT были сфокусированы на диагностике и лечении пациентов со стабильной стенокардией

без ранее установленного диагноза ИБС. Однако данный метод потенциально способен ответить и на другие важные клинические вопросы.

К примеру, в небольшом одноцентровом исследовании программное обеспечение для расчета FFRCT использовалось для симуляции результатов стентирования стенозов коронарных артерий. Значения ФПК после виртуального стентирования сравнивали с измерениями как инвазивного, так и неинвазивного ФПК до и после фактического коронарного вмешательства. Была показана высокая корреляция, подтверждающая возможность применения данного метода при планировании реваскуляризации [110].

В последние годы особо возрос интерес к возможности выявления нестабильных, склонных к разрыву бляшек с помощью КТ КА. Для данных бляшек характерны значительные изменения касательных (сдвиговых) сил, что приводит к развитию атеросклероза [111]. С помощью методов вычислительной гидродинамики можно обнаружить участки с высоким уровнем сдвиговых напряжений, а следовательно, и риском будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [112].

Компьютерная томография коронарных артерий часто используется для определения проходимости коронарных шунтов. Еще одним потенциальным направлением развития является использование неинвазивного расчета ФПК у шунтированных пациентов. Однако в крупных исследованиях наличие перенесенной операции коронарного шунтирования являлось критерием исключения, поэтому необходимая доказательная база отсутствует [113].

В исследовании Meijboom W. В. и соавт. было показано, что использование КТ КА является полезным инструментом для исключения ишемической болезни сердца у пациентов, ожидающих операции на клапане, либо для определения необходимости проведения одновременного шунтирования. Данная группа пациентов тоже не входила в крупные исследования FFRCT, однако

присоединение неинвазивного измерения ФРК потенциально способно повысить диагностическую точность КТ у пациентов с клапанными пороками [114].

Применение КТ КА с целью диагностики ОКС ранее изучалось в группах пациентов низкого риска [115;116]. Еще не получены окончательные результаты исследования RAPID CCTA (Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CCTA), но пилотные исследования подтверждают, что КТ КА может рассматриваться в качестве быстрого и безопасного теста для выявления групп риска [117].

Вопрос о том, может ли FFRCT быть использована у пациентов с ОКС для улучшения диагностической точности КТ КА, ранее не исследовался. На данный момент в США проходит одноцентровое исследование The Value of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography as Compared to CCTA or CCTA and Stress MPI in the Triage of Low to Intermediate Emergent Chest Pain Patients With Toshiba CT-FFR, включаются пациенты низкого и среднего риска, поступившие с ОКС, неинвазивный расчет ФРК производится с помощью программного обеспечения Toshiba 4D-CT-FFR. Завершение исследования планируется в марте 2022 года.

1.12 Экономическая эффективность

Экономическая эффективность применения оценивалась только для алгоритма, предложенного компанией HeartFlow, т.к. только он является коммерчески доступным на данный момент. В исследовании PLATFORM, предполагавшем наблюдение в течение 1 года, оценивались затраты и сравнивалась стоимость в группах пациентов, которых вели по стандартному протоколу и с применением алгоритма FFRCT. Наблюдалось значимое снижение затрат в группе FFRCT в сравнении с группой, где применялась обычная инвазивная стратегия (коронарография) (средние затраты – 8 127 против 12 145

долларов; $p < 0,0001$). Однако сравнение с пациентами, у которых применялась обычная неинвазивная стратегия, не показало значимого снижения затрат [103]. Это дает основание полагать, что многим медицинским учреждениям, обладающим иными возможностями неинвазивной диагностики, может быть не выгодно переходить на применение методики FFRCT.

В исследовании Rajani и соавт., проведенном в Великобритании, был выполнен ретроспективный анализ, направленный на оценку потенциального снижения затрат при добавления методики FFRCT к стандартной КТ КА. Было обнаружено, что у пациентов с предтестовой вероятностью ИБС от 10–90%, применение FFRCT вместо оценки перфузии миокарда привело к снижению стоимости обследования на 200 фунтов на каждого пациента [118].

1.13 Регистр ADVANCE

С 15 июля 2015 года по 20 октября 2017 года в данный проспективный регистр было включено 5 083 пациента (38 международных центров) с клиникой стенокардии и наличием атеросклеротических поражений коронарных сосудов по данным КТ КА. Оценивались демографические показатели, симптоматика, данные КТ КА и FFRCT, проводимое лечение и исходы за период наблюдения, равный 90 дням. Первичная конечная точка в виде изменения тактики ведения пациентов после получения дополнительной информации о значениях FFRCT была достигнута у 66,9% пациентов (ДИ: 64,8–67,6).

Недавно авторы регистра опубликовали первые данные о 4 893 пациентах, которым было выполнено FFRCT после КТ КА. При этом у 4 737 (96,8%) пациентов качество КТ-данных было достаточным для расчета неинвазивного ФРК и только 3,2% были исключены из регистра в связи с плохим качеством. Для сравнения: в исследовании NXT данный показатель составил 13%. Также сообщалось, что тактика ведения была изменена у 66,9% пациентов для КТ-

лабораторий и у 63,5% пациентов в локальных центрах. У пациентов, которых по данным КТ-исследования изначально классифицировали в группу «необходима дополнительная информация», 70% были реклассифицированы в группу оптимальной медикаментозной терапии, а 24,4% направлены на ЧКВ. Из тех, кому на основании КТ КА исходно планировалось выполнение реваскуляризации, 22,6% на основании данных FFRCT были реклассифицированы в группу оптимальной медикаментозной терапии. Между тем только 5,4% из тех пациентов, кто изначально был определен в группу консервативной терапии, были перенаправлены на реваскуляризацию. Частота выявления необструктивного стенотического поражения по данным инвазивной коронарной ангиографии была значительно ниже среди пациентов со значением FFRCT менее 0,80, чем при значениях FFRCT более 0,80 (14,4% против 43,8% $p < 0,001$) [108].

1.14 Исследование FORECAST

Рандомизированное контролируемое исследование FORECAST (Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain) будет также направлено на оценку экономической эффективности применения методики FFRCT в клинической практике. Планируется включить 1 400 пациентов со стабильной стенокардией. Будут выделены две группы: группа стандартного ведения и группа с применением алгоритма FFRCT. Вторичными конечными точками исследования станут большие сердечно-сосудистые события (ИМ, смертность от всех причин, незапланированная реваскуляризация) и качество жизни пациентов. Завершение исследования планируется в декабре 2020 года.

1.15 Ограничения

Несмотря на то, что потенциал использования FFRCT, по данным исследований, приведенных выше, пока выглядит многообещающим, все же есть определенные ограничения, которые могут помешать широкому использованию.

Основным недостатком методики является необходимость получения КТ-изображений высокого качества, что сопряжено с определенными техническими трудностями, в особенности у пациентов с тахикардией, не поддающейся консервативной терапии, аритмиями, в частности фибрилляцией предсердий, при наличии избыточной массы тела и выраженного снижения функции почек. Кроме того, у пациентов, страдающих непереносимостью препаратов, используемых в соответствии с протоколом проведения КТ КА (β -блокаторы, нитропрепараты), вряд ли удастся получить КТ-изображения высокого качества, приемлемые для анализа с помощью имеющихся алгоритмов. Как уже говорилось выше, одной из причин несоответствия в диагностической точности, продемонстрированной между исследованиями DeFACTO, DISCOVER–FLOW и NXT, было различие в использовании нитратов для оптимизации изображений [119]. В исследованиях NXT и PLATFORM 13% и 12% КТ-изображений соответственно были исключены из анализа в связи с недостаточно хорошим качеством. В исследовании, использовавшем данные из исследования PROMISE, 33% изображений были исключены из анализа в связи с плохим качеством. И это при том, что 50% исходной когорты исследования были исключены в связи с тем, что получение КТ-данных осуществлялось с нарушением протокола [107]. Однако в более поздних проспективных исследованиях с использованием FFRCT частота исключения данных из анализа, основанная на качестве изображений, была намного ниже [108;109].

При интерпретации данных FFRCT и планировании реваскуляризации также требуется помнить и понимать, что показатель FFRCT получен за счет расчетов в области наибольшего сужения артерии, а не измерен за стенозом, как при инвазивной процедуре. В небольшом когортном исследовании Kueh и соавт.

показали, что 43,9% пациентов, имевших FFRCT меньше 0,80 в области наибольшего сужения, имели FFRCT более 0,80 в пределах 2 см от ангиографического стеноза. При этом пациенты, имевшие FFRCT более 0,80 в пределах 2 см от стеноза, имели меньшую частоту реваскуляризаций, чем те, у кого показатель FFRCT более 0,80 был рассчитан в месте наибольшего сужения коронарной артерии [120].

Кроме того, требуется большая доказательная база для применения FFRCT среди пациентов с недавно перенесенным ОКС. Три крупных исследования алгоритма FFRCT включили всего 22 пациента, перенесших в прошлом инфаркт миокарда. В исследовании DeFACTO перенесенный инфаркт миокарда вообще являлся критерием исключения. В дополнение к этому в одноцентровом исследовании Gaur S. и соавт., где у пациентов с перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST проводился расчет FFRCT не на инфарктсвязанной артерии, диагностическая точность была ниже в сравнении с данными предшествующих исследований на пациентах со стабильной стенокардией. Авторы поясняют, что у пациентов было более низкое отношение объема к массе по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью и это тесно коррелировало с неточностью результатов FFRCT. Кроме того, допущения о характере микрососудистого вазодилатационного ответа, применяемые при моделировании кровотока, у пациентов с перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST могут быть неточными либо вообще ошибочными [121].

В крупные исследования алгоритма FFRCT также не включались пациенты, перенесшие шунтирование, и было включено только 16 пациентов, перенесших стентирование. В связи с этим недостаточно данных для применения методики FFRCT у данной категории, в то время как она составляет значительную часть пациентов кардиологического профиля.

1.16 Существующие рекомендации

На сегодняшний день, согласно рекомендациям по лечению стабильной ИБС Европейского общества кардиологов от 2013 года, выполнение КТ КА рекомендовано рассматривать как альтернативу стресс-методам визуализации в плане исключения ИБС у пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС либо при получении неубедительного результата ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-метода визуализации, а также у пациентов с противопоказаниями к нагрузочным пробам (уровень доказательности – С, класс – IIa). При этом выполнение КТ КА не рекомендуется тем, у кого по данным нативного исследования индекс Агатстона составил более 400 ед. (уровень доказательности – С, класс – III) [122]. В недавно опубликованных рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов от 2018 года рассматривается вопрос возможного применения метода неинвазивного расчета ФРК, однако указывается, что доказательная база недостаточна для того, чтобы рекомендовать его применение в клинической практике [123].

Согласно рекомендациям по диагностике и ведению пациентов со стабильной ИБС Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца, проведение КТ КА может быть целесообразным у пациентов с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС, способных переносить нагрузку и не имеющих тяжелой сопутствующей патологии (уровень доказательности – В, класс – IIb). Для пациентов, имеющих ограничения физической активности или тяжелую сопутствующую патологию, проведение КТ КА рекомендуется при низкой и промежуточной предтестовой вероятности ИБС (уровень доказательности – В, класс – IIa).

Также КТ КА может применяться у пациентов с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС в следующих случаях: а) если результаты теста с нагрузкой отрицательные, но продолжает беспокоить ангинозная симптоматика; б) получены неубедительные результаты предыдущих стресс-тестов (физических

и фармакологических); с) стресс-МРТ-перфузия или стресс-ЭхоКГ не могут быть выполнены пациентом (уровень доказательности – С, класс – IIa) [124].

В обновленных рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании от 2016 года выполнение КТ КА в качестве теста первой линии рекомендовано всем пациентам с предтестовой вероятностью ИБС менее 90% независимо от характера стенокардии (типичная/атипичная) [125]. При этом до недавнего времени неинвазивная оценка ФРК была рекомендована только пациентам с уже установленным диагнозом ИБС. В феврале 2017 года Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании опубликовал руководство по применению алгоритма Heart Flow FFRCT для измерения ФРК, в котором применение данного метода было одобрено для пациентов со стабильной стенокардией, у которых симптоматика появилась недавно и диагноз еще не был верифицирован [126].

1.17 Теоретические основы методики

В последние годы всё большее распространение получает моделирование кровеносной системы, основанное на уравнениях механики сплошной среды. Этот подход часто классифицируют по числу размерностей. Трёхмерные модели позволяют детально рассмотреть кровотоки в локальной области и изучить многие эффекты, наблюдаемые при движении крови в рамках одного или нескольких соединенных между собой сосудов. Например, такими методами могут быть исследованы завихрения потока крови в области стыковки сосудов или около клапана. Из-за большой вычислительной ресурсоемкости серьёзной проблемой многомерных моделей является учёт эластичности стенок сосудов и, как следствие, их подвижности.

В одномерных моделях кровотока предлагается рассматривать кровь как несжимаемую вязкую жидкость, текущую по сети эластичных трубок. Система уравнений одномерной модели гемодинамики может быть получена путём осреднения трёхмерных уравнений Навье–Стокса. Важное значение при этом имеют граничные условия, которые ставятся на точках соединения сосудов, а также вид уравнений состояния, связывающих сечение сосуда и кровяное давление. Система уравнений одномерной модели гемодинамики в сегменте сосуда является хорошо изученной гиперболической системой. Для численного решения гиперболических систем уравнений разработано большое количество методов, применяющихся в задачах газовой динамики, теории мелкой воды, магнитной гидродинамики и др. В точках соединения сосудов решается система уравнений, определяющая перераспределение потоков. Во всех вариантах одномерных моделей гемодинамики в эту систему входит закон сохранения массы. Дополнительные соотношения могут включать в себя непрерывность давления, непрерывность интеграла Бернулли или соотношение Пуазейля.

В данной работе предлагается использовать одномерный подход, позволяющий моделировать большое количество сосудов при минимальных требованиях к вычислительным ресурсам [127-129].

Практические аспекты методики будут описаны в разделе «Материалы и методы».

1.18 Заключение

Несмотря на то, что неинвазивное определение фракционного резерва коронарного кровотока до сих пор не входит в рекомендации, методика является достаточно перспективной. Из всех неинвазивных методов данный подход – один из немногих, позволяющих получить представление не только об анатомическом

строении коронарного русла и степени выраженности стенозов, но и о их функциональной значимости, т. е. способности вызывать ишемию миокарда.

Дополнительным преимуществом является возможность оценивать структуру бляшек и выявлять нестабильные атеросклеротические поражения, опасные с точки зрения развития острых коронарных событий.

Единственная методика, позволяющая получать схожий объем информации – КТ-перфузионное исследование, однако, как уже говорилось выше, отсутствие единого протокола, необходимость увеличения лучевой нагрузки и отсутствие достаточной доказательной базы ограничивают ее применение.

К сожалению, единственная коммерчески доступная методика неинвазивного расчета ФРК компании HeartFlow не доступна для жителей России в связи с санкционной политикой (сайт компании заблокирован). Это делает проводимое нами пилотное исследование еще более актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

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 фракционного резерва кровотока. 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. Он подразумевал включение пациентов, описывающих клинику стенокардии II-III функциональных классов, имевших положительные, сомнительные и неинформативные результаты теста с физической нагрузкой либо противопоказания к его выполнению. В исследование также включались пациенты с диагностированной по данным СМЭКГ/ЭКГ безболевого ишемией миокарда. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Пациенты были проинформированы о предполагаемом обследовании, получено их добровольное согласие. Всем пациентам, соответствовавшим критериям включения, выполнялась компьютерная томография коронарных артерий на 640-срезовом мультиспиральном томографе по стандартному протоколу. На данном этапе из исследования исключались пациенты, не имевшие атеросклеротических поражений; пациенты, имевшие выраженную кальцинацию коронарных артерий,

что затрудняло дальнейший анализ; те, кто отказался от инвазивного этапа исследования.

Для последующей обработки и построения математической модели с вычислением показателя фракционного резерва кровотока данные всех пациентов (проспективные и ретроспективные) были переданы на обработку в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета. Часть пациентов была исключена из исследования в связи с плохим качеством изображений, затруднившим построение одномерной модели и дальнейший расчет ФРК.

Расчет неинвазивного ФРК выполнялся слепо, 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 фракционного резерва кровотока на базе ФГБНУ Российского Научного Центра Хирургии им. Академика Б. В. Петровского (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения), ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения) и Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии. 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.

Первичной конечной точкой исследования была диагностическая эффективность при анализе по сосудам, полученная на основании данных о чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата. Также выполнялся анализ вышеуказанных показателей по пациентам. Полученные результаты сравнивались с идентичными показателями КТ КА. Производился расчет среднего времени, затраченного на обработку данных.

Данное исследование не предполагало оценку частоты развития осложнений и больших сердечно-сосудистых событий.

Регистрационный номер исследования (ClinicalTrials.gov Identifier): NCT03797118. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.2 Клиническая характеристика больных

На проспективном этапе в исследование было включено 64 пациента, соответствовавших нижеперечисленным критериям.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст от 18 лет до 85 лет;
3. Наличие клиники стенокардии напряжения II-III функционального класса либо наличие безболевого ишемии миокарда по данным СМЭКГ/ЭКГ;
4. 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.

После проведения МСКТ из исследования были исключены 6 пациентов с индексом Агатстона более 1500 ед.; 24 пациента, имевших положительный результат стресс-ЭКГ теста, у которых по данным КТ КА не было выявлено атеросклеротических поражений, соответствующих критериям включения; те, у кого в связи с плохим качеством КТ-изображений анализ данных был невозможен – 10 человек; 9 – отказавшиеся от инвазивного этапа исследования. В ходе обработки из 16 пациентов ретроспективной группы 3 были исключены из исследования в связи с плохим качеством КТ-изображений и невозможностью построения модели. Таким образом, 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.

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

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±9,70	65,44±2,14	63,61±1,65
Мужчины, n (%)	9 (69)	12 (66,67)	22 (70,97)
Рост, см	170,00±2,14	171,33±2,33	170,74±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)

<i>Продолжение таблицы 1</i>			
Параметр	А. Ретроспективная группа (n=13)	В. Проспективная группа (n=18)	С. Общая группа (n=31)
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)	-

<i>Продолжение таблицы 1</i>			
Параметр	А. Ретроспективная группа (n=13)	В. Проспективная группа (n=18)	С. Общая группа (n=31)
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.

2.3 Методы обследования

2.3.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование проводилось при первом контакте с пациентом и включало сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективный осмотр, ознакомление с медицинской документацией пациента (выписки, протоколы обследований и т. д.). Повторные осмотры проводились непосредственно перед выполнением компьютерной томографии коронарных артерий и госпитализацией с целью выполнения коронароангиографии с

последующим инвазивным измерением ФРК. В дальнейшем осуществлялись заочные консультации по телефону (по желанию пациентов), с вызовом на очный прием при необходимости (субъективное и объективное ухудшение состояния).

2.3.2 Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий

Пациентам первой (ретроспективной) группы компьютерная томография выполнялась на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Discovery 850 (General Electric, США) с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 сек). Нативная фаза выполнялась с проспективной ЭКГ-синхронизацией для подсчета кальциевого индекса. При выполнении артериальной фазы использовалась проспективная ЭКГ-синхронизация. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат (Йопамидол, 370 мг/мл) в дозе из расчёта 1 мл на 1 кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 5 мл/сек. В имеющихся ретроспективных данных отсутствует информация о кальциевом индексе каждого пациента, однако известно, что в выборку не включались данные пациентов с индексом Агатстона выше 400 ед.

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

Пациентам второй (проспективной) группы компьютерная томография коронарных артерий выполнялась на 640-срезовом мультиспиральном томографе Aquilion ONE (Toshiba, Japan) с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 с). Исследование проводилось согласно стандартному протоколу в нативную и артериальную фазы. Нативная фаза выполнялась с проспективной ЭКГ-синхронизацией для подсчета кальциевого

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

С целью повышения качества визуализации пациентам обеих групп, не имевшим признаков выраженной гипотонии (АД не ниже 110/70 мм рт. ст.), назначался сублингвальный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг за 5 минут до исследования, что обеспечивало необходимый уровень вазодилатации. Пациентам, имевшим ЧСС выше 70 уд/мин, предварительно назначались β -блокаторы (метопролол, бисопролол), доза подбиралась индивидуально.

Гемодинамически значимыми по данным КТ КА считались стенозы $\geq 50\%$.

Далее формировался протокол исследования, включавший данные о локализации стенозов и степени их выраженности, представленной в процентах. Копия протокола направлялась в лабораторию математического моделирования вместе с КТ-данными пациента.

2.3.3 Математическое моделирование, расчет значений неинвазивного фракционного резерва коронарного кровотока

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

1. Компьютерную обработку данных КТ: реконструкция трехмерной структуры коронарного русла с помощью алгоритмов сегментации и

реконструкция осредненной одномерной структуры коронарного русла. КТ-снимки обрабатывались в следующей последовательности:

- предобработка – на данном этапе при необходимости удалялись первые несколько срезов с суженной областью видимости и затемнялись сосуды легких с помощью методов математической морфологии;
- сегментация аорты, поиск точек устья и сегментация коронарных артерий – на данном этапе производилось получение трехмерных областей аорты и коронарных артерий;
- скелетонизация артерий – из трехмерной области сосудов выделялись их центральные линии;
- построение графа артерий – производилось построение графа, содержащего информацию о топологии сети сосудов, диаметрах и длинах сосудов; места расчета виртуального ФРК помечались отдельными ребрами графа с соответствующими модифицированными диаметрами;

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

3. Математическое моделирование гемодинамических показателей коронарного кровотока в условиях вазодилатации с помощью одномерной сетевой динамической модели гемодинамики. С помощью моделирования рассчитывались средняя линейная скорость кровотока и давление во всех коронарных сосудах, подвергшихся реконструкции на этапе сегментации;

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

Ишемия подтверждалась 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.

2.3.4 Инвазивное определение фракционного резерва кровотока в качестве референсного стандарта

В качестве референсного стандарта выполнялось инвазивное определение показателя фракционного резерва кровотока. Время от выполнения КТ-ангиографического исследования до госпитализации пациента в рентгенохирургическое отделение не превышало срока в 2 месяца. Для инвазивного измерения ФРК использовалась консоль Volcano S5 (Volcano corporation, США) и внутрисосудистые проводники (0,014") с датчиками для измерения интракоронарного давления PrimeWire (Volcano corporation, США). Проводник с датчиком подключался к соответствующему интерфейсу (RadiAnalyzer™ Xpress Measurement System (St. Jude Medical Inc., США) или ComboMap® Pressure and Flow System (Volcano Corporation, США). В устье коронарной артерии устанавливался диагностический или направляющий катетер размером 6 F. Для достижения коронарной вазодилатации интракоронарно вводилось 250 мкг нитроглицерина. После введения нитроглицерина датчик давления присоединялся к коннектору консоли S5, автоматически обнулялся и вводился в организм пациента. Датчик располагался непосредственно у выхода из направляющего катетера, после чего проводилась нормализация давлений в аорте и на внутрисосудистом датчике. Далее датчик давления заводился не менее чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. Максимальная гиперемия достигалась путем интракоронарного введения папаверина. Для левой коронарной артерии доза папаверина составляла 20 мг, для правой коронарной артерии – 12 мг. После этого выполнялось измерение ФРК.

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

2.4 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 Лиллиеформа. Также дополнительно был построен КК-график.

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

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

проспективным данным, полученным на 640-срезовом томографе (вторая группа пациентов, $n = 18$), и общий расчет на обе группы ($n = 30$).

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

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

Была использована классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции:

до 0,2 – очень слабая корреляция;

до 0,5 – слабая корреляция;

до 0,7 – средняя корреляция;

до 0,9 – высокая корреляция;

свыше 0,9 – очень высокая корреляция.

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1 Общие характеристики, включающие локализацию стенозов, степень стенозирования коронарных артерий по данным КТ КА и КАГ, показатели ФРКинв/ФРКрас

Как уже говорилось выше, из 80 пациентов, изначально включенных в исследование, 3 были исключены из первой (ретроспективной) группы и 46 из второй (проспективной) группы, причины подробно описаны в главе «Материалы и методы». Итоговая общая (ретроспективная и проспективная) выборка включила данные 31 пациента. Было проанализировано 44 сосуда. Характеристики сосудов, полученные при неинвазивном обследовании пациентов, представлены в таблице 2А и Б, при инвазивном обследовании – в таблице 3.

Таблица 2А. Результаты неинвазивного обследования (n = 44).

КТ КА с неинвазивным расчетом ФРК	n (%)
Степень стенозирования 30–49%	9 (20,45)
Степень стенозирования 50–70%	24 (54,55)
Степень стенозирования > 70%	11 (25)
ФРКрас < 0,80	17 (38,64)
Локализация стенозов в артериях	
ПНА	26 (59,09)

<i>Продолжение таблицы 2А</i>	
ОВ	8 (18,18)
ПКА	9 (20,45)
Ствол ЛКА	1 (2,27)
КТ КА – компьютерная томография коронарных артерий; ФРКрас – фракционный резерв кровотока; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия	

Таблица 2Б. Результаты неинвазивного обследования (n = 44).

Индекс Агатстона, среднее ± стандартное отклонение, ед.	376,56±127,04
Размах значений индекса Агатстона, ед.	0–1493
Число пациентов с индексом Агатстона ≥ 400 ед.	5 (16,13)

Таблица 3. Результаты инвазивного обследования (n = 44).

Коронарография с катетерным измерением ФРК	n (%)
Степень стенозирования 30–49%	14 (31,82)

<i>Продолжение таблицы 3</i>	
Степень стенозирования 50–70%	18 (40,91)
Степень стенозирования > 70%	12 (27,27)
ФРК _{инв} < 0,80	17 (38,64)
Локализация стенозов в артериях	
ПНА	26 (59,09)
ОВ	8 (18,18)
ПКА	9 (20,45)
Ствол ЛКА	1 (2,27)
КТ КА – компьютерная томография коронарных артерий; ФРК _{инв} – фракционный резерв кровотока, измеренный инвазивно; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия	

Для второй (проспективной) группы пациентов (n = 18) также приведены данные по результатам стресс-тестирования и данным СМЭКГ до включения в исследование, см. таблицу 4.

Таблица 4. Результаты прескринингового обследования (n = 18).

Стресс-тест	n (%)
Положительный результат	3 (16,67)

<i>Продолжение таблицы 4</i>	
Сомнительный результат	2 (11,11)
Стресс-тест не выполнялся в связи с наличием противопоказаний	10 (55,56)
Наличие признаков ишемии по данным СМЭКГ	3 (16,67)

3.2 Показатели диагностической эффективности методики неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели

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

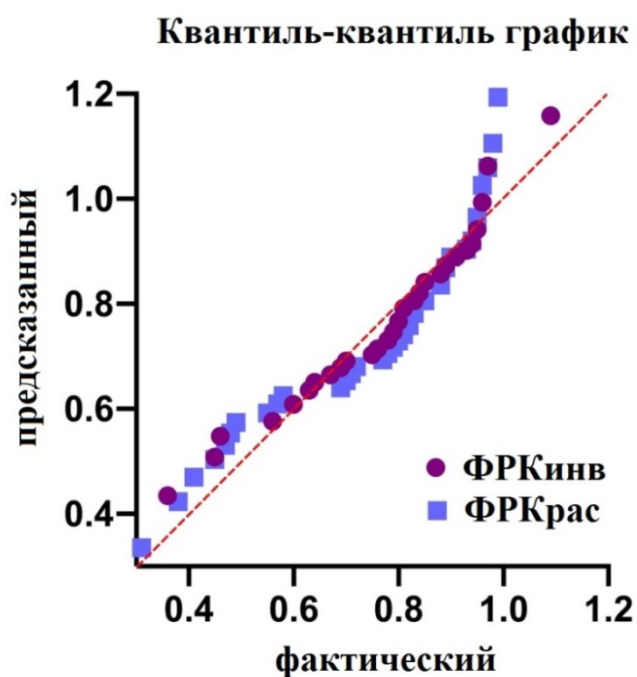


Рисунок 3. Квантиль-квантиль график соответствия реального распределения идеальному.

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

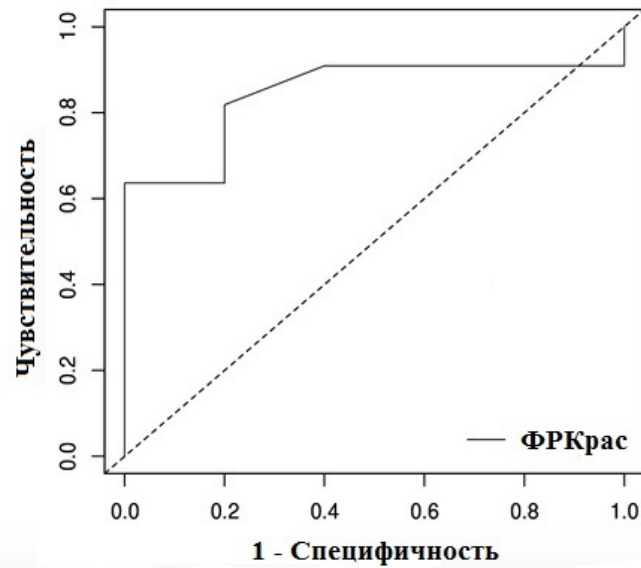
3.2.1 Для первой (ретроспективной) группы – 13 человек (16 сосудов)

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).

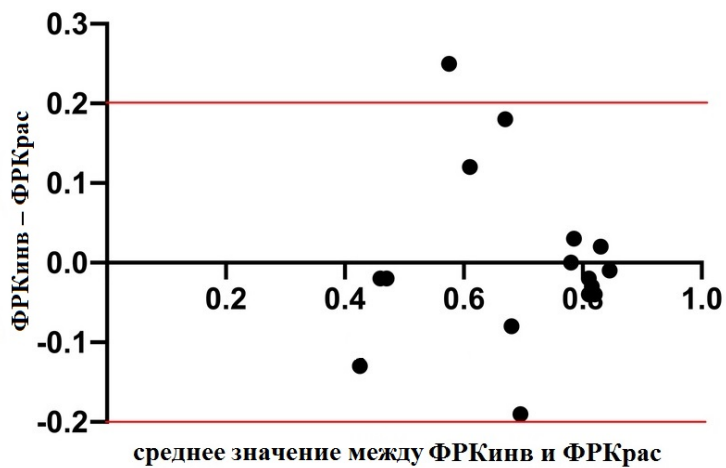


Рисунок 5. Метод сравнения Бланда–Альтмана для первой (ретроспективной) группы.

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

3.2.2 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).

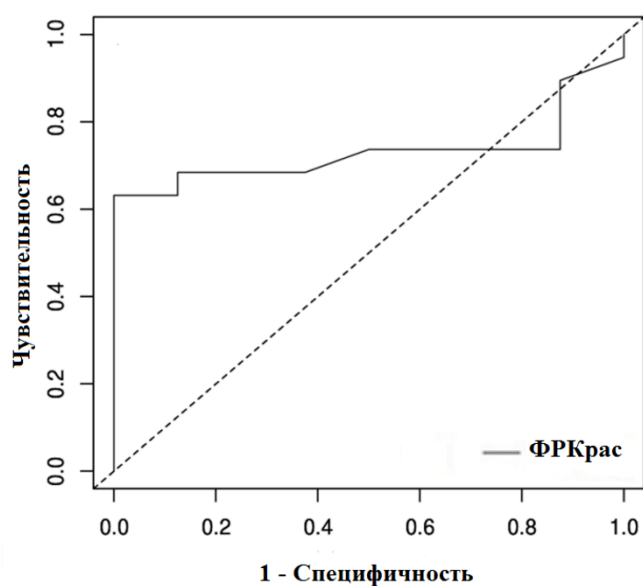


Рисунок 6. ROC-анализ (по сосудам) второй (проспективной) группы (n = 28).

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

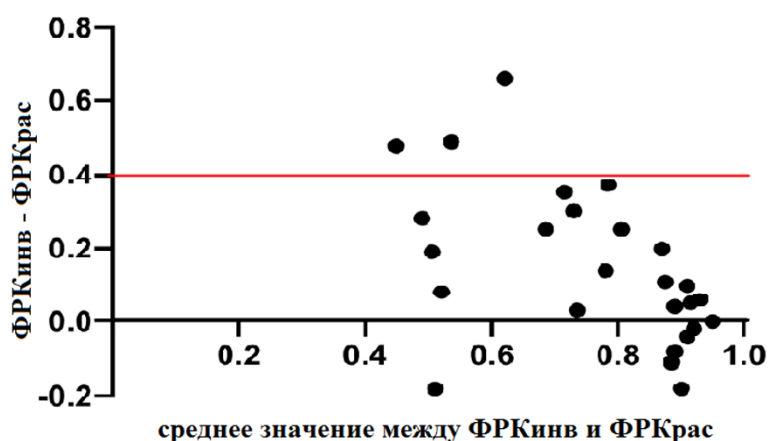


Рисунок 7. Метод сравнения Бланда–Альтмана для второй (проспективной) группы.

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

3.2.3 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).

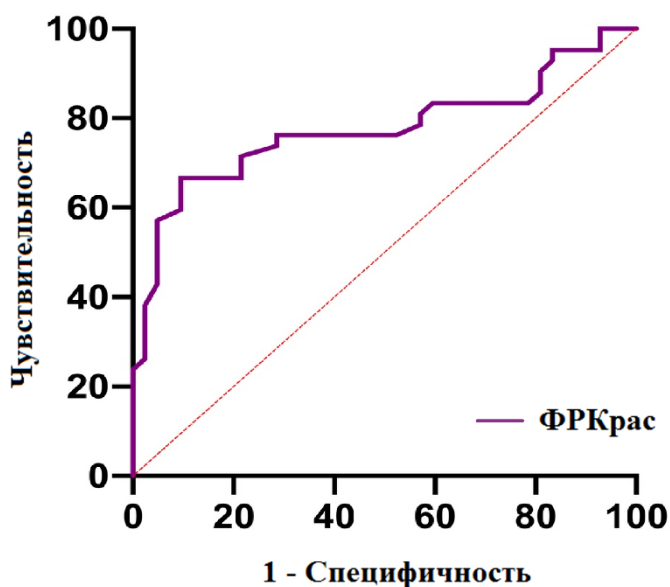


Рисунок 8. ROC-анализ (по сосудам) общей группы (n = 44).

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).

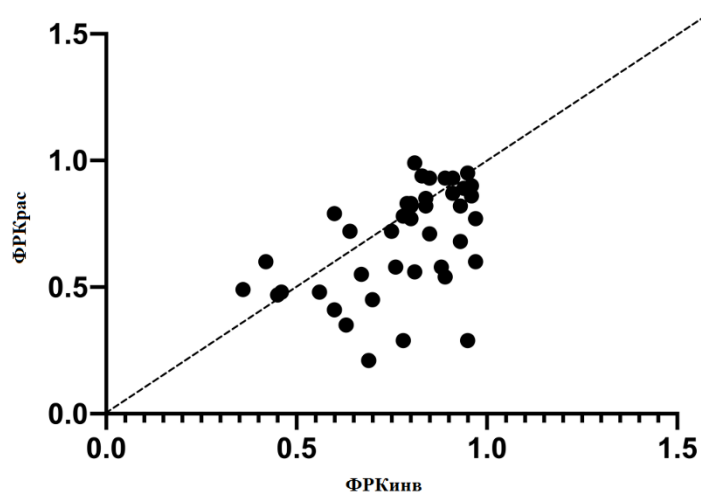


Рисунок 10. Коэффициент корреляции Спирмена для показателей инвазивного и неинвазивного ФРК.

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

3.3 Сравнение показателей диагностической эффективности одномерной и трехмерной методик неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока

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.

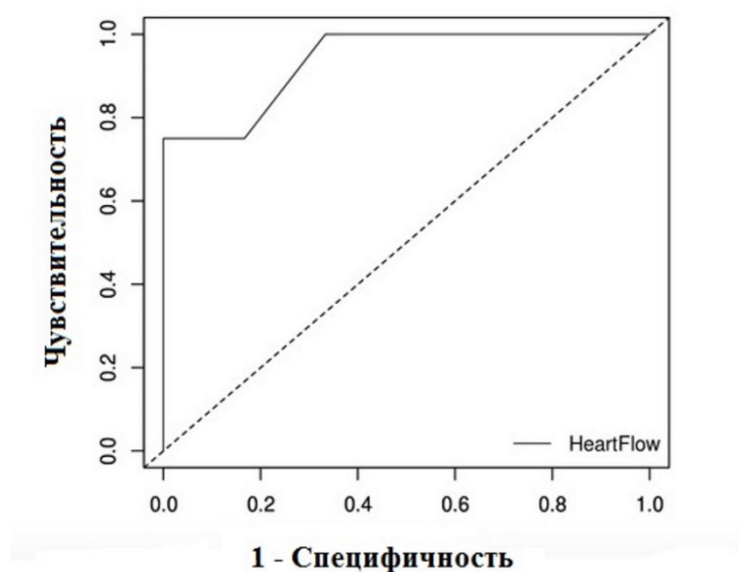


Рисунок 11. ROC-кривая показателей 3-D алгоритма (HeartFlow®).

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).

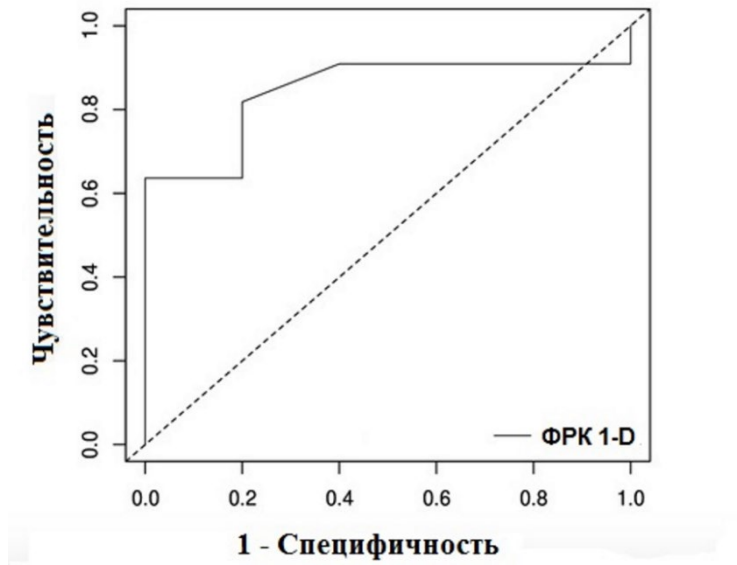


Рисунок 12. ROC-кривая показателей 1-D алгоритма.

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

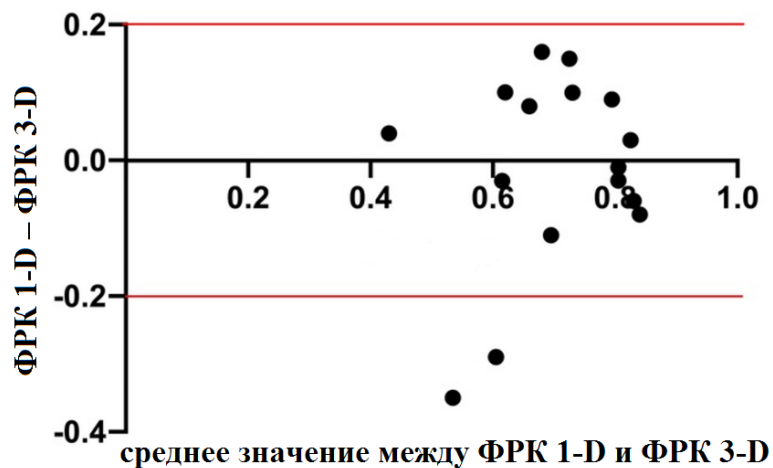


Рисунок 13А. Анализ по Бланду-Альтману для 1-D и 3-D алгоритмов. Средняя разность измерений: $-0,01313 \pm 0,1444$ (ДИ), $-0,2962 - 0,2700$.

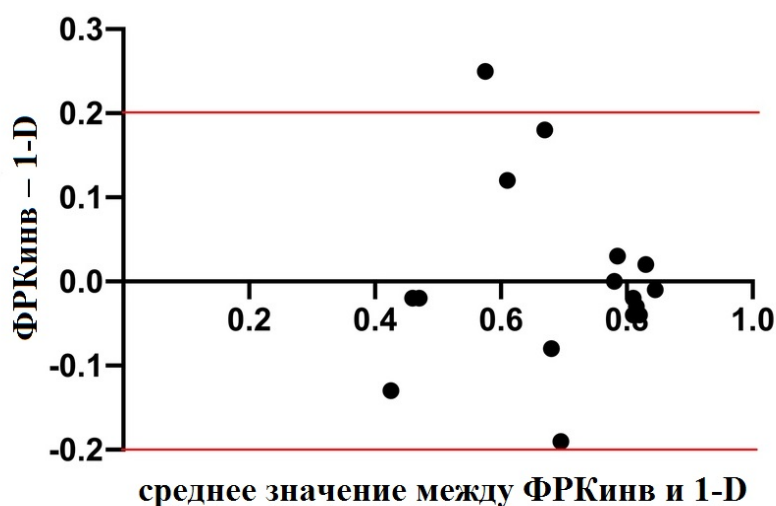


Рисунок 13В. Анализ по Бланду-Альтману для ФРКинв и 1-D алгоритма. Средняя разность измерений: $0,0001250 \pm 0,1081$ (ДИ), $-0,2107 - 0,2132$.

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).

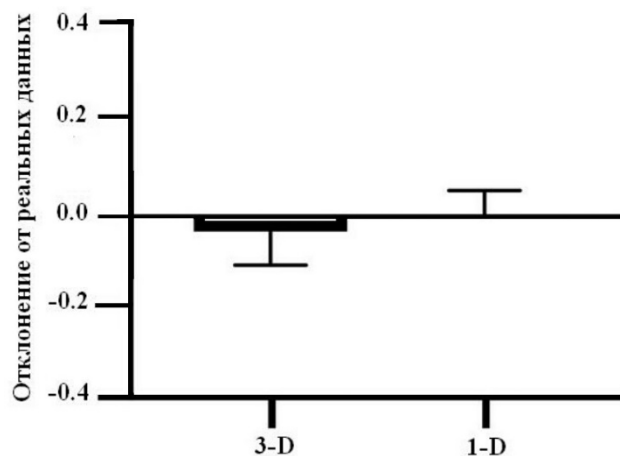


Рисунок 14. Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1D и 3D алгоритмов, с данными референсного стандарта.

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			

3.4 Сравнение показателей диагностической эффективности рутинной КТ КА и одномерного алгоритма неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока

3.4.1 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.

3.4.2 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).

3.4.3 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).

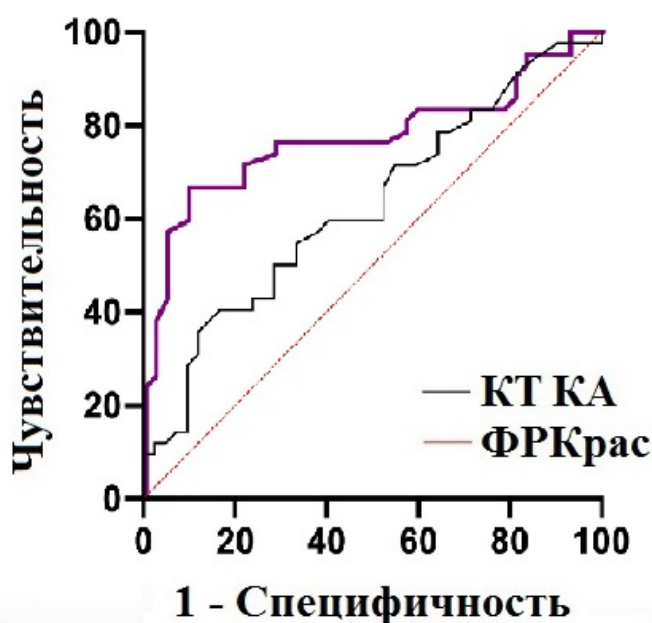


Рисунок 15. ROC-анализ. Сравнение КТ КА и ФРКрас.

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

3.5 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. Различия объясняются более сложной и подробной структурой сети сосудов, получаемой из 640-срезового КТ. Эти данные не

включают в себя двух пациентов 640-срезового КТ и одного пациента 64-срезового КТ, для которых понадобилась ручная обработка в связи с попаданием венозных участков в сегментацию. Расчеты выполнялись на персональном компьютере с процессором с тактовой частотой в 2 ГГц и 6 ГБ оперативной памяти.

3.6 Клинические примеры

3.6.1 Клинический случай № 1

Пациент С. мужского пола 58 лет без тяжелой сопутствующей соматической патологии, отягощенного наследственного анамнеза, анамнеза употребления табака (курения). При опросе ангинозную симптоматику отрицал, субъективное снижение толерантности к физической нагрузке отсутствовало. Дебют ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения III функционального класса в 2016 году, 16.04.2016 перенес острый инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST задненижней локализации, по экстренным показаниям выполнена диагностическая коронарография, выявлено: сбалансированный тип кровоснабжения, ПНА – стеноз проксимального сегмента до 40%, среднего сегмента до 50%; ДВ – стеноз в устье до 60%; ОВ – протяженный стеноз максимально до 99%. Выполнена коронарная ангиопластика и стентирование ОВ голометаллическим стентом Driver 2,75x24 мм. Пациент был выписан на терапии: клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки, метопролол 50 мг 1 раз в сутки, лизиноприл 5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки. Была рекомендована плановая консультация кардиолога для решения вопроса о выполнении операции реваскуляризации ПНА. На фоне терапии эпизоды болей в груди не возникали. От 12.05.2016 выполнен тредмил-тест: достигнута нагрузка 7,6 METs, на пике

нагрузки (ЧСС 146 уд/мин) отмечалась инверсия зубцов Т в отведениях II, III, AVF, V5, V6, на третьей минуте восстановительного периода отмечалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях V2 – V4, не сопровождающаяся болевым синдромом в грудной клетке. Проба была расценена как положительная, рекомендовано определение фракционного резерва кровотока с последующей реваскуляризацией ПНА при необходимости. При физикальном осмотре значимых отклонений выявлено не было. По данным лабораторных методов исследования значимых отклонений не выявлено, показатели общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в пределах нормы. По данным электрокардиографического исследования выявлены признаки перенесенного инфаркта, рубцовые изменения миокарда задней стенки левого желудочка, по данным эхокардиографического исследования нарушения локальной сократимости не выявлено, фракция выброса составила 59%, кроме того, имела место недостаточность митрального клапана с регургитацией до 1 степени и незначительное увеличение левого предсердия. Учитывая данные анамнеза и объективных методов обследования, был выставлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Безболевая ишемия миокарда. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST заднебоковой локализации от 16.06.2016). Сопутствующей патологии, способной ухудшить прогноз заболевания, пациент не имел. С целью неинвазивного определения фракционного резерва коронарного кровотока пациенту была выполнена КТ КА на 640-срезовом компьютерном томографе. Полученные КТ-изображения (рис. 16) были обработаны специалистами лаборатории математического моделирования Сеченовского Университета.

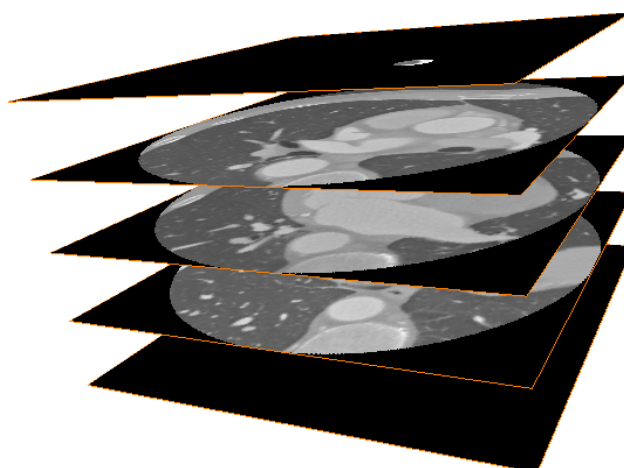


Рисунок 16. Исходное изображение в формате DICOM, на верхнем срезе область видимости сужена. DICOM-изображение имело разрешение 512x512x160 вокселей, разрешение вокселя – 0.5x0.5x1.0 мм.

КТ-снимки были обработаны в следующей последовательности:

1. предобработка – на данном этапе были удалены первые несколько срезов с суженной областью видимости и затемнены сосуды легких с помощью методов математической морфологии;
2. сегментация аорты, поиск точек устья и сегментация коронарных артерий – на данном этапе были получены трехмерные области аорты и коронарных артерий (рис. 17), в случае данного пациента некоторые сегменты артерий были выделены в ручном режиме;
3. скелетонизация артерий – из трехмерной области сосудов были выделены их центральные линии;
4. построение графа артерий – был построен граф, содержащий информацию о топологии сети сосудов, толщинах и длинах сосудов;

5. места расчета виртуального ФРК были помечены отдельными ребрами графа с соответствующими диаметрами, после чего выполнялись вычислительные эксперименты.

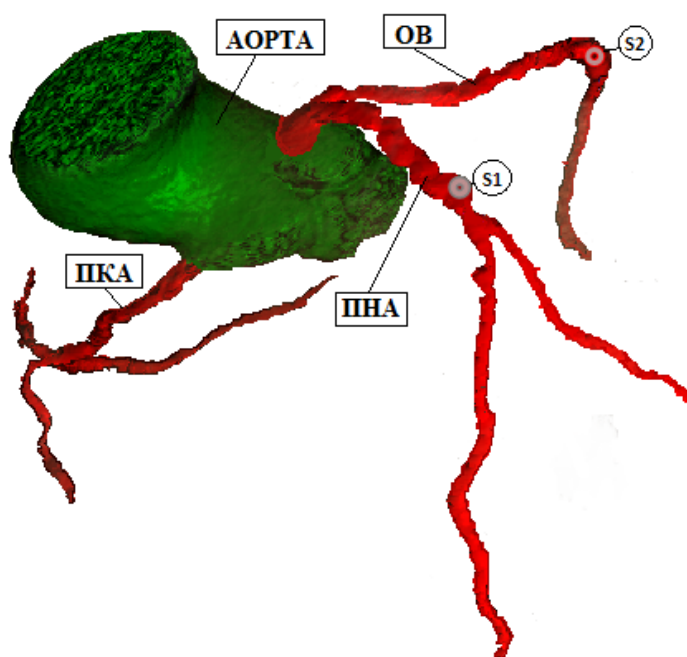


Рисунок 17. Трехмерные области аорты и коронарных артерий. ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОБ – огибающая ветвь; S1, S2 – стенозы 1 и 2.

Были получены следующие результаты: ФРК_{рас} ПНА – 0,57; ФРК_{рас} ОБ – 0,88 (рис. 18А). В качестве референсного стандарта пациенту было также выполнено инвазивное определение фракционного резерва, по данным которого: ФРК_{инв} ПНА – 0,6; ФРК_{инв} ОА – 0.88 (рис. 18В).

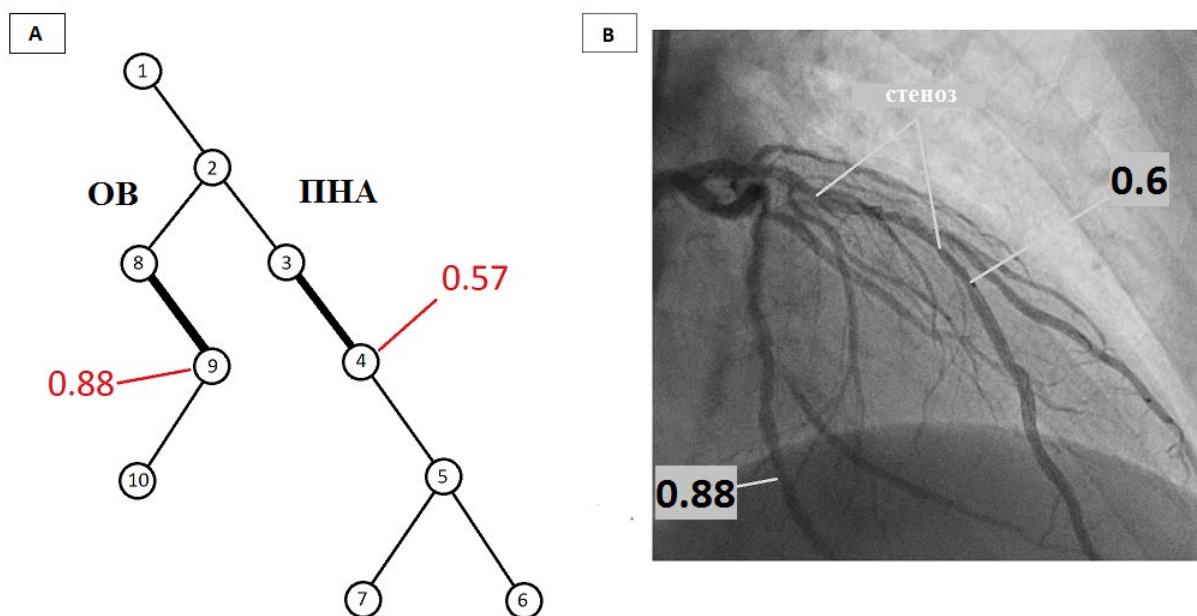


Рисунок 18. А. одномерная математическая модель кровотока: ФРК_{рас} ПНА – 0,57; ФРК_{рас} ОВ – 0,88. В. Показатели инвазивного измерения: ФРК_{инв} ПНА – 0,6; ФРК_{инв} ОВ – 0,88.

Одномоментно выполнена коронарная ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием Synergy 3,00x48 мм. При контрольном инвазивном измерении ФРК ПНА после стентирования составил 0,86 (рис. 19).



Рисунок 19. Инвазивное измерение ФРК после стентирования: ФРКинв ПНА – 0,86; ФРКинв ОВ – 0,88.

Пациент был выписан на терапии: клопидогрел 150 мг 1 раз в сутки в течение месяца, затем по 75 мг 1 раз в сутки в течение 11 месяцев, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки пожизненно, метопролол 25 мг 1 раз в сутки, лизиноприл 5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки, пантопрозол 40 мг 1 раз в сутки.

В течение всего периода наблюдения, включая неинвазивный и инвазивный этапы, возникновение неблагоприятных и непредвиденных событий отмечено не было. Спустя три месяца после операции стентирования пациенту была выполнена функциональная проба с физической нагрузкой, по данным которой признаки индуцированной ишемии отсутствовали.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует преимущества предлагаемой методики у пациентов, имеющих пограничные стенозы и нетипичную/бессимптомную стенокардию.

3.6.2 Клинический случай № 2

Пациент мужского пола 76 лет, описывал клинику стенокардии напряжения III ФК. Проба с физической нагрузкой не проводилась в связи с высокой предтестовой вероятностью ИБС. Была выполнена КТ КА на 640-срезовом компьютерном томографе. По данным нативного исследования определялась значительная кальцинация коронарных артерий – индекс Агатстона 1256 ед. (рис. 20), однако пациенту все же была выполнена контрастная фаза исследования, по данным которой достоверная оценка степени атеросклеротического поражения оказалась невозможной.

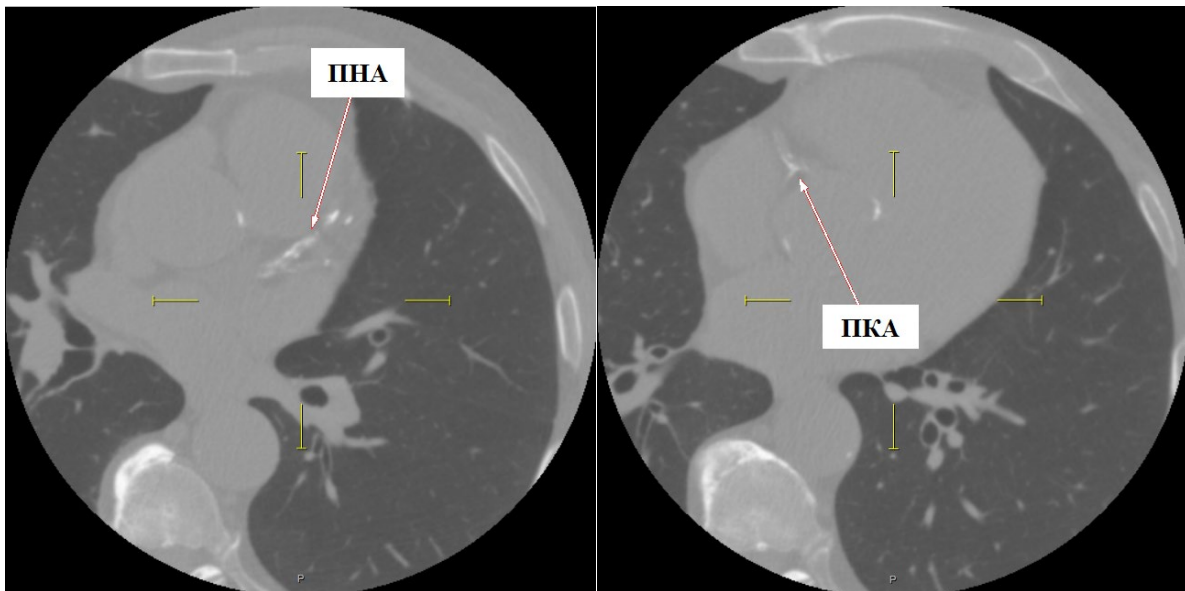


Рисунок 20. КТ-изображения в формате DICOM. Нативные (без контраста) изображения. Визуализируется выраженный кальциноз.

КТ-изображения были направлены в лабораторию математического моделирования в биомедицине, выполнена обработка КТ-изображений согласно алгоритму, описанному выше.

Была выполнена оценка ФРКрас для двух стенозов. Стеноз ПНА (средний сегмент) до 90%: ФРКрас – 0,31; стеноз ПКА (проксимальный сегмент) до 60%: ФРКрас – 0,80 (рис. 21. А и В).

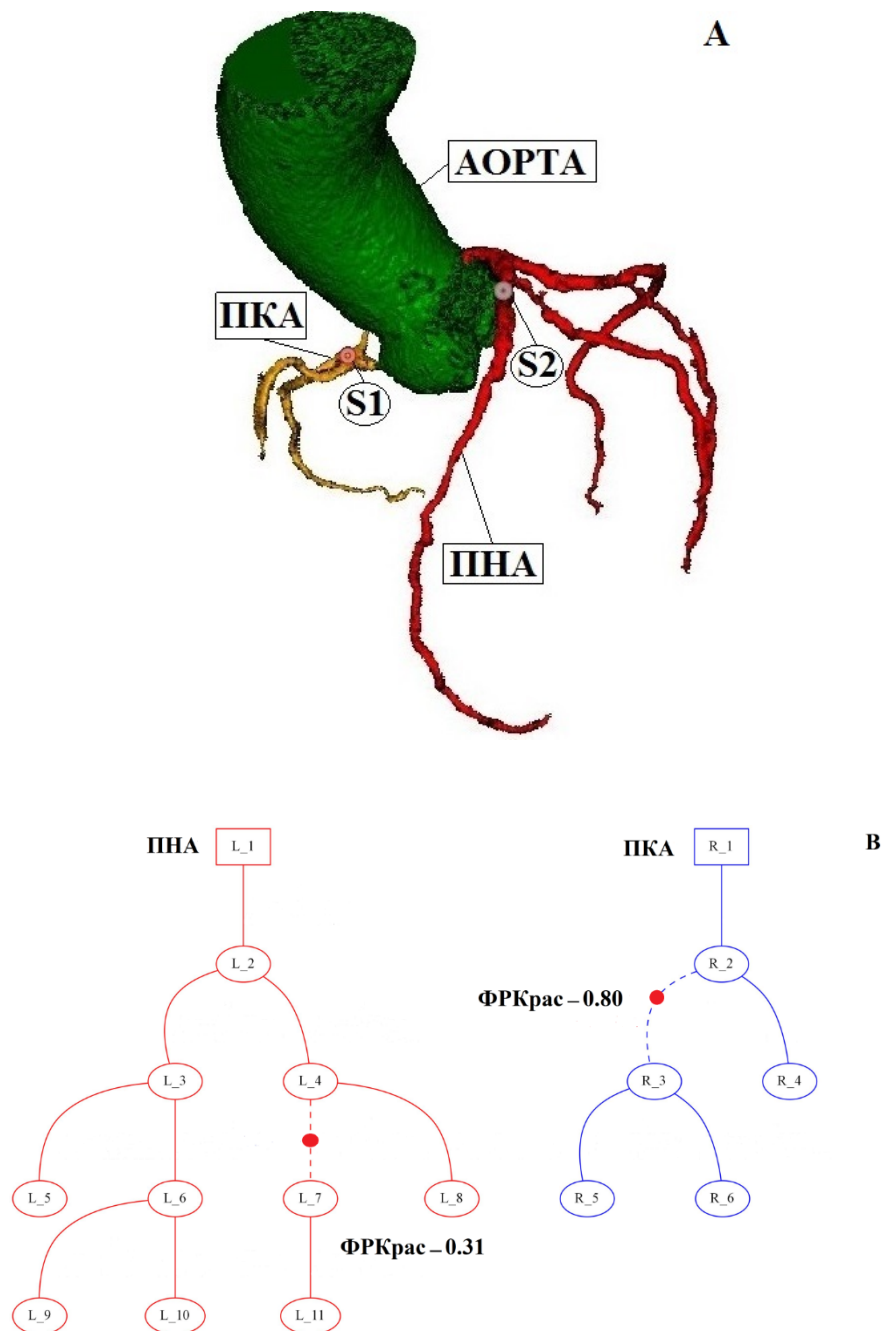


Рисунок 21. А. Трехмерная модель коронарного кровотока; ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия. В. Одномерная математическая модель коронарного кровотока: ФРК_{Крас} ПНА – 0,31; ФРК_{Крас} ПКА – 0,8

Далее пациент был госпитализирован для выполнения инвазивной коронарографии с катетерным измерением ФРК в качестве референсного стандарта. По данным коронарографии с инвазивным измерением ФРК: стеноз среднего сегмента ПНА – до 90%, ФРК_{Инв} – 0,42, стеноз проксимального сегмента ПКА – до 60%, ФРК_{Инв} – 0,83.

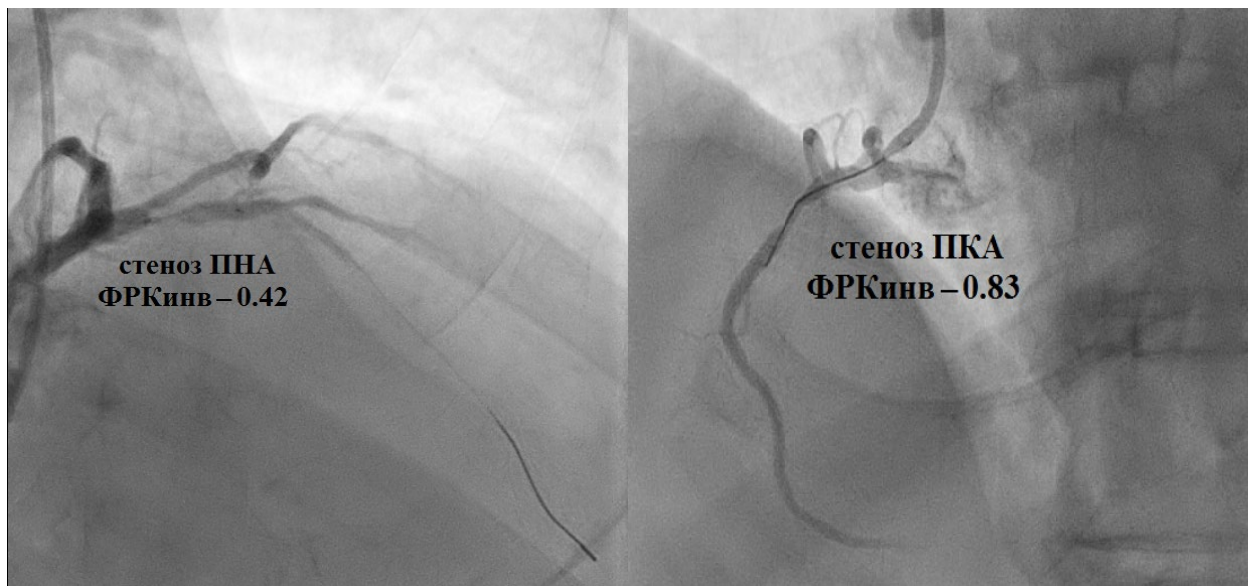


Рисунок 22. Инвазивная коронароангиография с катетерным измерением фракционного резерва коронарного кровотока.

Функционально значимый стеноз передней нисходящей артерии был стентирован стентом с лекарственным покрытием Synergy 4,0x20 мм (рис. 23).

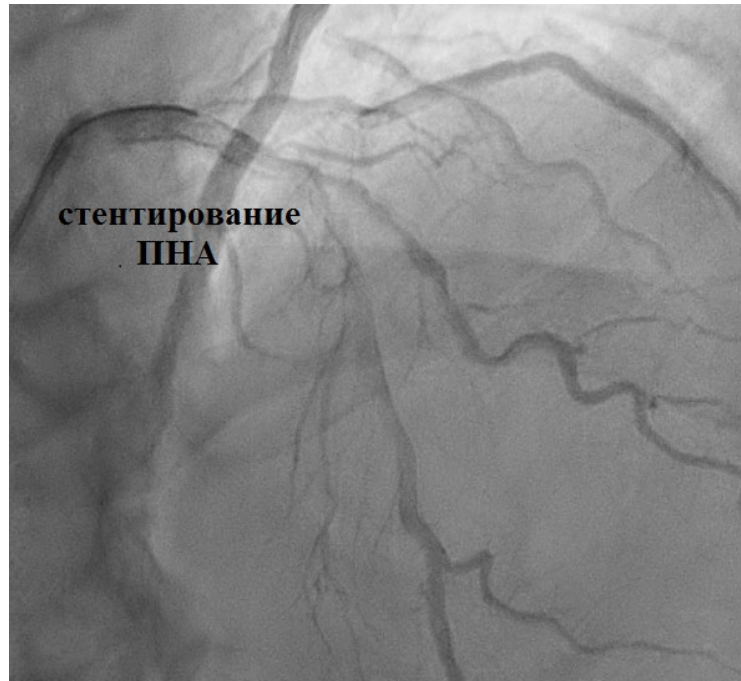


Рисунок 23. Стентирование передней нисходящей артерии.

Данный пример демонстрирует возможность применения неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока с целью повышения диагностической эффективности рутинной компьютерной томографии у пациентов группы высокого риска, имеющих кальцинированные поражения сложные для интерпретации.

3.7 Осложнения и исходы

Во время проведения диагностических манипуляций (МСКТ КА) не наблюдалось развития осложнений.

Как уже говорилось выше, представленное исследование не предполагало оценку частоты развития больших сердечно-сосудистых событий у пациентов после включения. Однако следует отметить, что на момент завершения исследования (февраль 2019 года) среди пациентов наблюдалось лишь одно

неблагоприятное событие, не связанное с сердечно-сосудистой патологией, – смерть пациентки на фоне прогрессирования симптоматики бокового амиотрофического склероза в связи с остановкой дыхания спустя 6 месяцев после включения в исследование. Диагноз был заподозрен через три месяца на повторном визите, проведенном в связи с возникновением жалоб на ослабление кашлевого и глотательного рефлексов. Пациентка была направлена к неврологу, где по данным МРТ головного мозга и электромиографии диагноз был подтвержден.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Введение

Следует отметить, что пороговое значение ФРК, равное 0,80, используемое для диагностики ишемии, является недостаточно точным. Как было продемонстрировано с помощью математического моделирования, для коронарных артерий различного диаметра использование данного значения может приводить как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным заключениям [130]. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений также являются параметрами, обуславливающими значение ФРК [131]. Таким образом, для более точной оценки следует учитывать возможную вариабельность данного показателя, что осуществимо при использовании пациент-специфического математического моделирования.

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

В таблице, приведенной ниже, проведено сравнение основных показателей диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока. В нее включены три основных исследования методики с применением алгоритма HeartFlow, четыре исследования с применением методики компании Siemens, одно исследование алгоритма компании Toshiba Medical и показатели, полученные при использовании нашей методики.

Таблица 7. Сравнение показателей диагностической эффективности исследуемой методики с применением одномерной математической модели с работами по неинвазивному расчету фракционного резерва кровотока, описанными в литературе.

Исследование	DISCOVER– FLOW	DeFACTO	NXT	Renker и соавт.	Соепен и соавт.	Ко соавт.	Kruk и соавт.	Yang и соавт.	Исследуемая методика
Год	2011	2013	2013	2014	2015	2016	2016	2016	2019
Дизайн исследования	П/м	П/м	П/м	Р/о	Р/о	П/о	П/о	П/о	П/р/о
Кол-во пациентов (n)	103	252	254	53	106	42	90	72	31
Кол-во сосудов (n)	159	407	484	67	189	78	96	138	44
П/о	HeartFlow v1.1	HeartFlow v1.1	HeartFlow v1.3	Siemens v1.4	Siemens v1.4	Toshiba Medical	Siemens v1.4	Siemens v1.4	1-D алгоритм
Чувствительность п/с	0,88 (0,77–0,95)	0,80 (0,73–0,86)	0,84 (0,75–0,89)	0,85 (0,62–0,97)	0,88 (0,78–0,91)	0,78 (0,51–0,92,6)	75,6	87 (75–94)	66,67 (47–82)
Специфичность п/с	0,82 (0,73–0,89)	0,61 (0,54–0,67)	0,86 (0,82–0,89)	0,85 (0,72–0,94)	0,65 (0,55–0,74)	0,87 (0,71–0,95)	72,3	77 (66–85)	78,95 (57–91)
Чувствительность п/п	0,93 (0,82–0,98)	0,90 (0,83–0,95)	0,86 (0,77–0,92)	0,94 (0,70–0,99)	н/д	н/д	75,6	н/д	69,57 (49–84)
Специфичность п/п	0,82 (0,68–0,91)	0,54 (0,45–0,63)	0,79 (0,72–0,84)	0,84 (0,68–0,94)	н/д	н/д	71,4	н/д	88 (53–99)
ПЦПР п/с	0,74 (0,62–0,84)	0,56 (0,49–0,62)	0,61 (0,53–0,69)	0,71 (0,49–0,87)	0,66 (0,55–0,74)	0,74 (0,49–0,90)	67,4	71 (58–81)	80 (58–92)
ПЦОР п/с	0,92 (0,85–0,97)	0,84 (0,78–0,89)	0,95 (0,93–0,97)	0,93 (0,81–0,98)	0,88 (0,79–0,94)	0,89 (0,74–0,96)	80,0	90 (80–96)	65,22 (45–81)
Площадь под	0,92	0,81	0,90	0,91	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

ROC-кривой п/п									
Площадь под ROC-кривой п/с	0,90	н/д	0,93	0,92	0,83	0,88	0,835	0,893	66,25 (47,82–84,67)
Точность	84,3 (77,7–90,0)	–	86 (83–89)	–	74,6 (68,4–80,8)	83,9	74,0	81 (74–88)	-
Коэффициент корреляции Пирсона/Спирмена¹	0,678	0,63	0,82	0,66	0,59	0,57	0,67 ¹	0,671	0,6591 ¹
<p>ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР - прогностическая ценность положительного результата</p> <p>П/о – программное обеспечение, П/с – по сосудам; П/п – по пациентам</p> <p>¹Коэффициент корреляции Спирмена</p>									

Из таблицы 7, видно, что полученные нами показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической ценности положительного результата в целом сопоставимы с данными других исследований, кроме того, имеется высокий коэффициент корреляции с показателями инвазивного измерения ФРК. Несмотря на это, получен достаточно низкий, статистически недостоверный показатель площади под ROC-кривой – всего 66,25% (47,82–84,67), $p < 0,083$ для общей выборки пациентов. Хотя для проспективной и ретроспективной групп отдельно он составил 75,36% (57,60–93,12), $p < 0,005$ и 84,54% (63,93–100), $p < 0,001$ соответственно. В основе данного несоответствия, скорее всего, лежит исходная гетерогенность данных и малая мощность исследования, что подробно будет рассмотрено ниже.

4.2 Обоснование полученного результата

В ходе обработки данных возникали определенные трудности. Во-первых, невозможность сегментации участков артерий, не наполненных контрастом. В этих случаях при построении графа сосудов эти участки заменялись прямолинейными ребрами. Во-вторых, наличие контраста в венах добавляло в сегментацию участки вен. Ребра графа сосудов, отвечающие венозным участкам, удалялись перед расчетом ФРК в ручном режиме. Несмотря на то, что снимки, полученные на 640-срезовом томографе, несут больше информации, чем 64-срезовые, наиболее серьезным фактором являлась фаза контрастирования, как было показано в [132]. Кроме того, как уже было указано выше, у пациентов ретроспективной группы не было информации по ряду гемодинамических показателей, что несколько снизило точность расчетов.

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

Пациент № 1: значение неинвазивного ФРК составило 0,83, значение инвазивного измерения – 0,79.

Пациент № 2: рассчитанный ФРК был равен 0,77, инвазивный контроль – 0,80.

В обоих случаях различия не являлись значительным, но произошел переход за пороговое значение, равное 0,80, что могло бы повлиять на тактику ведения.

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

У пациентов № 3 (неинвазивный ФРК – 0,45 против инвазивного ФРК – 0,70) и № 4 (неинвазивный ФРК – 0,79 против инвазивного ФРК – 0,70) были просегментированы контрастированные участки вен, что могло повлиять на результат, а также требовало ручной доработки графа сосудов.

Пациент № 5: неинвазивный ФРК – 0,58 против инвазивного ФРК – 0,76, имелся выраженный 80% стеноз с гипотетически сложной трехмерной геометрией, которая могла не воспроизвестись 1-D-моделью. В случае выраженного стеноза сложной формы одномерная модель плохо подходит

для описания характера течения крови, поэтому при низких значениях ФРК часто наблюдаются значительные отклонения неинвазивного ФРК от измеренного. Данный недостаток не является критичным, т.к. даже при низкой точности значение рассчитанного ФРК не переходит через пороговое значение, если показатель измеренного ФРК меньше 0,60. Возможно, у пациента также были проблемы с капиллярами в данной области, что повысило измеренный ФРК. При вычислении неинвазивного ФРК мы предполагали, что у пациента не было заболеваний микроциркуляторного русла.

Среди пациентов проспективной группы клинически значимые (влияющие на тактику лечения) расхождения показателей инвазивного и неинвазивного ФРК наблюдались у двух пациентов.

Пациент № 1: инвазивный ФРК: ПНА – 0,56; ствол ЛКА – 0,81; ОВ – 0,63 против неинвазивного: ПНА – 0,41; ствол ЛКА – 0,88; ОВ – 0,81. Расхождение измеренных значений ФРК со значениями, полученными при инвазивном измерении, в случае данного пациента можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, при обработке данных возникли проблемы с сегментацией в связи с выраженным кальцинозом (индекс Агатстона = 1401 ед.) и сниженной фракцией выброса ЛЖ (38%) и, как следствие, плохим контрастированием, что привело к возникновению разрывов в сегментации, кроме того, были просегментированы контрастированные участки вен. При построении графа потерянный участок ОВ пришлось достраивать вручную, наличие вен тоже потребовало дополнительной обработки данных (рис. 25 и 26). Во-вторых, согласно анамнестическим данным, в 2011 году пациент перенес Q-ИМ нижней стенки с последующим стентированием ПКА, по данным КТ КА от 2018 года определялся субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда верхушки сердца и ее локальное истончение.

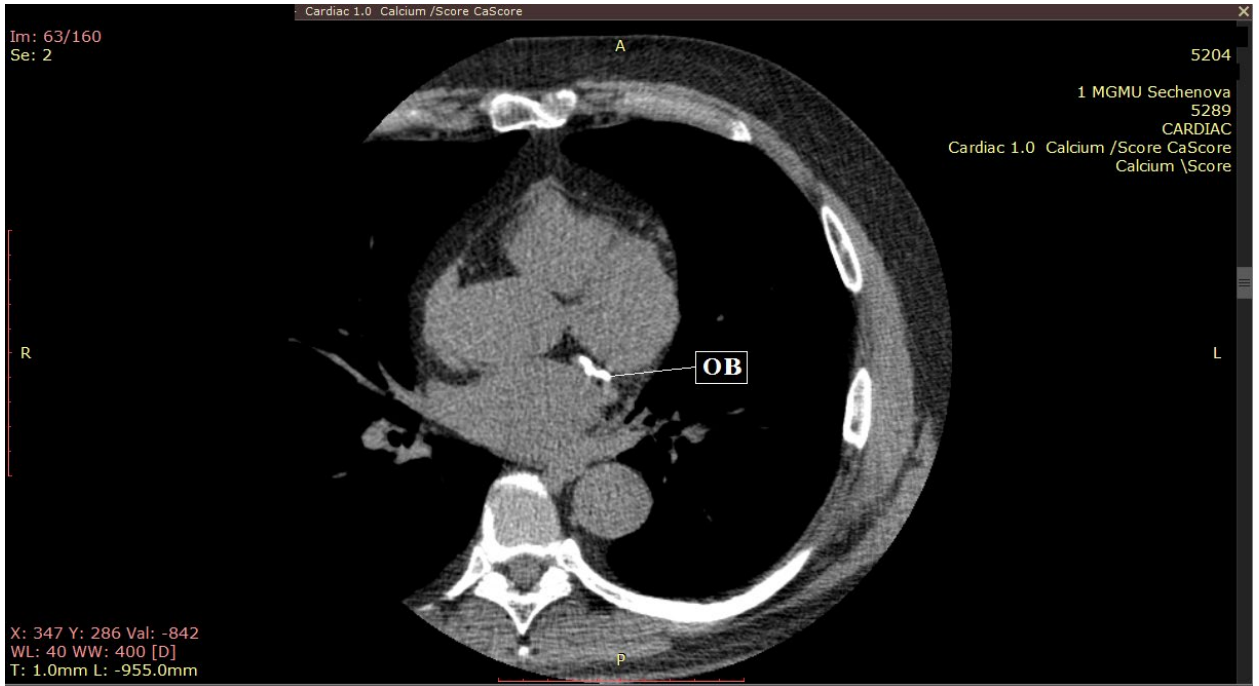


Рисунок 24. Нативные КТ-изображения в формате DICOM. Выраженный кальциноз огибающей ветви (ОВ).

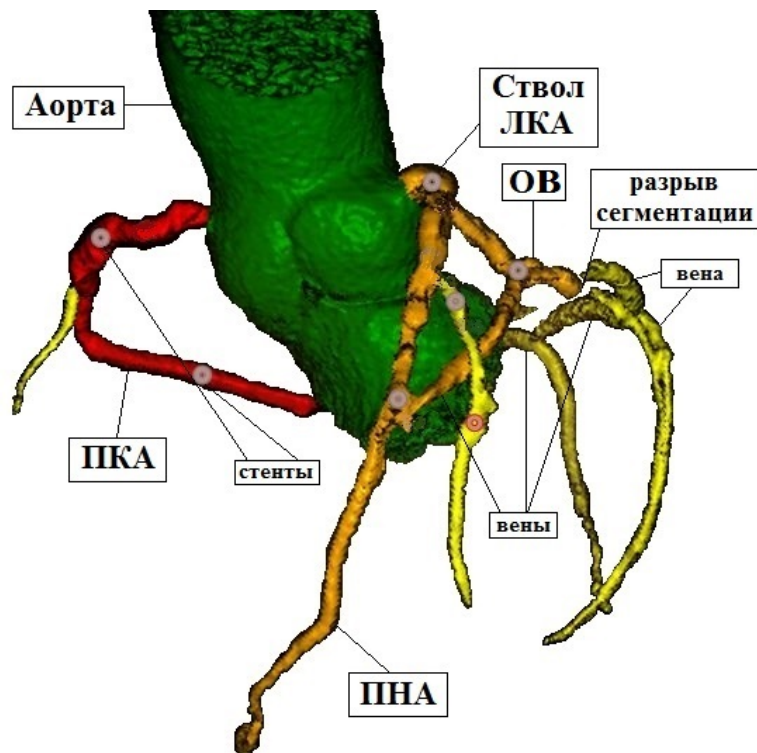


Рисунок 25. Трехмерная реконструкция коронарного русла. Видны просегментированные участки вен и разрыв сегментации огибающей артерии. ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОВ – огибающая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия.

Как уже говорилось выше, у пациентов, перенесших Q-ИМ, имеющих рубцовые изменения миокарда, диагностическая точность неинвазивного измерения ФРК ниже, что, по всей видимости, связано с более низким отношением объема к массе по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью. Кроме того, допущения о характере микрососудистого вазодилатационного ответа, применяемые при моделировании кровотока, у пациентов с перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST могут быть неточными либо вообще ошибочными [121].

Несмотря на то, что для ствола ЛКА и ПНА были получены результаты, не перешедшие пороговый уровень, все же расхождения были значительными. Бляшка, расположенная в стволе ЛКА, имела признаки нестабильности («мягкая бляшка»), т.е. не была кальцинированной, соответственно уровень кальцинации не мог повлиять на анализ. Следует помнить, что измерение инвазивного ФРК осуществляется дистальнее стеноза. Поражения ПНА/ОВ, расположенные ниже стеноза ствола ЛКА, могут влиять на результат инвазивного измерения, кроме того, на результат измерения оказывает влияние и масса миокарда, кровоснабжаемая данным участком артерии, а следовательно, поражения, расположенные проксимально, влияют на ФРК в большей степени. В случае неинвазивного расчета ФРК значение рассчитывается в месте наибольшего сужения артерии без учета нижележащих стенозов.

Схожая картина наблюдается и в случае нескольких последовательно расположенных стенозов. Инвазивное измерение ФРК проводится путем

постепенного перемещения проводника с датчиком давления от дистального сегмента к проксимальному в условиях максимальной гиперемии. В связи с тем, что каждый предшествующий стеноз будет влиять на гиперемический кровоток в поражении, расположенном ниже (влияние стенозов, расположенных дистально, более значимо, чем наоборот), индивидуальная оценка ФРК на каждом поражении в клинике не применяется, а используется оценка значений ФРК в совокупности. Так же может рассматриваться стентирование стенозов, расположенных дистально, с последующим измерением ФРК на проксимальных поражениях [133].

Опять же, принципиально иной подход применяется для расчета неинвазивного ФРК, при этом учитываются только отдельно взятые стенозы. В работе Симакова С. С. и соавт. был продемонстрирован случай неинвазивного расчета ФРК с применением 1-D модели у пациента, имевшего два последовательных стеноза. Авторы сделали выводы, что формула расчета ФРК для оценки функциональной значимости каждого из них должна быть существенно модифицирована [130].

Пациент № 2: инвазивный ФРК (ПНА) – 0,93, неинвазивный ФРК – 0,70. В данном случае полученные расхождения можно объяснить наличием исходного несоответствия между тяжестью стеноза, описанного по данным КТ КА (степень стенозирования – 65%) с данными, полученными при инвазивной коронароангиографии (степень стенозирования – максимально до 35%) (рис. 27 и 28). Учитывая то, что данный показатель является одним из ключевых при выполнении расчетов, завышение анатомической степени выраженности стеноза может привести к формированию ложноположительного результата.

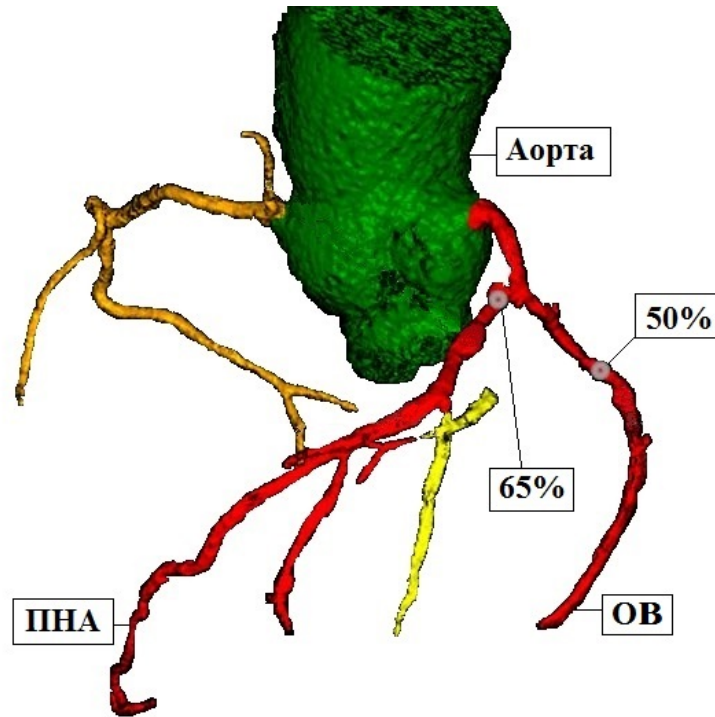


Рисунок 26. Трехмерная реконструкция коронарного русла. По данным КТ-исследования, стеноз проксимального сегмента ПНА – 65%.

Сокращения: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОВ – огибающая ветвь.



Рисунок 28. Инвазивная коронарография. Стеноз проксимального сегмента ПНА – до 35%.

Сокращения: ПНА – передняя нисходящая артерия.

Кроме того, следует принять во внимание тот факт, что 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), прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ: 75,75–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44), $p = 0,1429$.

Для второй (проспективной) группы пациентов данные показатели были равны: чувствительность – 83,87% (95% ДИ: 67,37–92,91), специфичность – 58,33% (95% ДИ: 31,95–80,67); прогностическая ценность положительного результата – 83,87% (95% ДИ: 67,37–92,91), прогностическая ценность отрицательного результата – 58,33% (95% ДИ: 31,95–80,67), $p = 0,0099$. Приведенные результаты косвенно указывают на зависимость точности результатов КТ КА от опыта специалиста лучевой диагностики, а если учесть то, что в основе алгоритма неинвазивной оценки ФРК лежит введение значений степени выраженности стеноза (указанной в процентах), то исходно неточные данные могут значительно изменить результат.

4.3 Обсуждение результатов сравнения 3-D алгоритма (HeartFlow) и предложенного нами 1-D алгоритма

Несмотря на увеличившееся в последнее время количество исследований, связанных с определением диагностической эффективности

различных алгоритмов неинвазивного определения фракционного резерва кровотока, работ по сравнению 1-D и 3-D подходов на сегодняшний день достаточно мало. В ходе анализа литературных данных нам удалось найти одну схожую публикацию. В своем исследовании Blanco P.J. и соавт. сравнивали одномерную и трехмерную модели с точки зрения прогнозирования значения ФРК. В исследование были включены 20 пациентов и построены 29 трехмерных математических моделей коронарного русла: 9 на основании данных компьютерной томографии коронарных артерий и 20 на основании данных, полученных при выполнении внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ). Для каждой трехмерной артериальной модели был сгенерирован одномерный аналог. В сравнении с показателями 3-D, разница для результатов 1-D алгоритма составила $0,00 \pm 0,03$, площадь под ROC-кривой была равна 0,97, точность – 0,98, чувствительность – 0,99, специфичность – 0,90, прогностическая ценность положительного результата – 0,82, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,99 (значение ФРК, равное 0,80, было принято как пороговое). Как видно, в исследовании получены достаточно хорошие результаты, это позволило авторам заключить, что 1-D моделирование кровотока, являющееся менее затратным как с точки зрения времени, так и с точки зрения материальных ресурсов, может быть надежно использовано в качестве альтернативы для 3-D алгоритмов [134].

Результаты нашего исследования несколько хуже, чем в процитированной выше работе, однако следует отметить, что дизайн исследования, приведенного выше, отличался от предложенного нами, кроме того, в работе использовался алгоритм построения трехмерной модели, предложенный самими исследователями, а не методика HeartFlow, как в нашей работе.

Мы сравнивали показатели диагностической точности предложенной нами 1-D методики с результатами расчета ФРК с использованием 3-D алгоритма компании HeartFlow. К сожалению, в нашем распоряжении имелись только окончательные данные расчетов без исходного набора данных пациентов. Наличие полной информации, возможно, позволило бы провести более глубокий анализ.

Полученные в нашем исследовании результаты также можно объяснить особенностями рассматриваемых алгоритмов. В сравнении с трехмерным, одномерный алгоритм не всегда способен точно воспроизводить геометрию стенозов высоких градаций. Кроме того, все допущенные расхождения в значениях ФРК соответствовали диапазону от 0,75-0,85, что находится в пределах чувствительности алгоритма и что допустимо, но в условиях такой малой выборки любая ошибка алгоритма становится более весомой. В трёх случаях на КТ-изображениях присутствовали вены, которые затруднительно отделить от артерий при автоматической сегментации, применяемой в одномерном алгоритме. Во всех трёх случаях наблюдалось значительное (более 0,15) отклонение измеренного ФРК от оценки ФРК с помощью одномерного алгоритма. Кроме того, не следует забывать, что инвазивное измерение ФРК хоть и является золотым стандартом, но все же имеет свои недостатки и свою точность, поэтому, по-прежнему, критичным остается повышать чувствительность и точность методов именно в диапазоне 0,75-0,85.

Несмотря на то, что нами были получены более низкие показатели площади под ROC-кривой, чувствительность и специфичность метода, а также коэффициент корреляции между 3-D и 1-D моделями оказались достаточно высоким. Кроме того, среднее отклонение от референсного стандарта при использовании 1-D-алгоритма было минимальным и составило 0,001250, что в 10 раз меньше, чем у 3-D-алгоритма (-0,01563).

Справедливости ради, стоит заметить, что мы сравниваем сотые и тысячные доли, но наша цель максимально полно соответствовать данным инвазивного ФРК.

Для получения более достоверных результатов необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе любой диагностической стратегии, в том числе с применением методики неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока, должен лежать персонализированный подход. Критическое значение при этом имеет исходный отбор пациентов, у которых данный метод позволит получить более полный и качественный набор данных. Применение описываемой методики скорее всего нецелесообразно у пациентов высокой группы риска, у которых диагноз стенокардии не вызывает сомнений, и у пациентов, имеющих высокие значения кальциевого индекса. У данных категорий использование методики может быть рассмотрено только в случае многососудистого поражения с наличием пограничных стенозов при отсутствии возможности выполнения инвазивного измерения фракционного резерва.

Кроме того, вызывает определенные сомнения применение алгоритма у пациентов, перенесших в прошлом инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и имеющих зоны рубцовых изменений миокарда.

Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением 1-D алгоритма может быть особо актуальной у пациентов с пограничными, не кальцинированными стенозами коронарных артерий, нетипичной ангинозной симптоматикой или ее отсутствием, а также у тех пациентов, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить тест с нагрузкой, либо его результаты представляются сомнительными.

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-КГ; 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВУРТ – атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ВПВ синдром – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГБ – гигабайт

ГГц – гигагерц

ДВ – диагональная ветвь

ДИ – доверительный интервал

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ /Q-ИМ – инфаркт миокарда/ инфаркт миокарда с зубцом Q

КА – коронарная артерия

КАГ – инвазивная коронарная ангиография

КК-график – квантиль-квантиль график

КТ – компьютерная томография

КТ КА – компьютерная томография коронарных артерий

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ КА – мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий

ОВ – огибающая ветвь

ОКС – острый коронарный синдром

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

СМЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФРК/ФРК_{инв} – фракционный резерв кровотока

ФРК_{рас} – рассчитанный фракционный резерв кровотока

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ADVANCE – The Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care

cFFR – алгоритм расчета фракционного резерва кровотока компании «Siemens»

DeFACTO – Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography

DEFER – Deferral of Percutaneous Coronary Intervention

4D-CT-FFR – алгоритм расчета фракционного резерва кровотока компании «Toshiba Medical»

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

DISCOVER–FLOW – Diagnosis of Ischemia – Causing Stenoses Obtained via Non-invasive Fractional Flow Reserve

DJS – Duke jeopardy score

FAME – The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Intervention

FAME 2 – The Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2

FDA – Food and Drug Administration

FFRCT – алгоритм расчета фракционного резерва кровотока компании «HeartFlow»

FFRCT RIPCORD – Does the Routine Availability of CT–Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?

FORECAST – Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain

HU – единицы Хаунсфилда

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

METs – Metabolic Equivalent of Task

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NXT – Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps

NYHA – the New York Heart Association

PACIFIC – The Prospective Comparison of Cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion Imaging and CT Coronary Angiography with Invasive Coronary Angiography

PLATFORM – Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts

PROMISE – The Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain

RAPID CCTA – Rapid Assessment of Potential Ischemic Heart Disease with CCTA

ROC – Receiver Operating Characteristic

SCOT–HEART – Scottish Computed Tomography of the HEART

SYNTAX II – Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus
and Cardiac Surgery II

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda. *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
2. Tonino PAL, De Bruyne B., Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guideing percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–24.
3. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PL, et al. FAME 2 yr follow up. *J Am Coll Cardiol .* 2010;56:177–84.
4. Bech GJ, De Bruyne B., Pijls NH, et al. DEFER 2001. *Circulation.* 2001;103:2928–34.
5. Xaplanteris P., Fournier S., Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med,* 2018; 379:250-9.
6. Darlington M., Gueret P., Laissy J-P, et al. Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography. *Eur J Health Econ,* 2014;647 55.
7. Kreisz FP, Merlin T., Moss J., et al. The pre-test risk stratified cost-effectiveness of 64-slice computed tomography coronary angiography in the detection of significant obstructivemcoronary artery disease in patients otherwise referred to invasive coronary angiography. *Heart Lung Circ.* 2009;18:200–7.
8. Beleslin BD, Ostojic M., Djordjevic-Dikic A., et al. Integrated evaluation of relation between coronary lesion features and stress echocardiography results: the importance of coronary lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:717–26.
9. Marwick TH, Case C., Sawada S., et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:754–60.

10. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:144–9.
11. Chung G., Krishnamani R., Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease—a British general hospital experience. *Int J Cardiol* 2004;94:181–6.
12. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., et al. Stress Echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–37.
13. Bax JJ, Wijns W., Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451–60.
14. Underwood SR, Anagnostopoulos C., Cerqueira M., et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:261–91.
15. Melikian N., De Bondt P., Tonino P., et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:307–14.
16. Berman DS, Kang X., Slomka PJ, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521–8.
17. Smanio P., Watson D., Segalla D., et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1687–92.

18. Dondi M., Fagioli G., Salgarello M., et al. Myocardial SPECT: what do we gain from attenuation correction (and when)? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:181–7.
19. Berman DS, Kang X., Nishina H., et al. Diagnostic accuracy of gated Tc-99m sestamibi stress myocardial perfusion SPECT with combined supine and prone acquisitions to detect coronary artery disease in obese and nonobese patients. *J Nucl Cardiol* 2006;13:191–201.
20. Iskander S., Iskandrian AE. Risk assessment using singlephoton emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57–62.
21. Hachamovitch R., Hayes S., Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329–40.
22. Wagner A., Mahrholdt H., Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361:374–9.
23. Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Danias PG. Electrocardiogramgated single-photonemission computed tomography versus cardiacmagnetic resonance imaging for the assessmentof left ventricular volumes and ejection fraction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2059–68.
24. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2008;15:444–51.
25. Yoshinaga K., Chow BJW, Williams K., et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1029–39.

26. Lertsburapa K., Ahlberg AW, Bateman TM, et al. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008;15:745–53.
27. Gerber BL, Ordoubadi FF, Wijns W., et al. Positron emission tomography using 18F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community concerted action multicenter study on use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial viability. *Eur Heart J* 2001;22:1691–701.
28. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24–33.
29. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076–87.
30. Hamon M., Fau G., Nee G., et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:29.
31. Краковская К.А., Железняк И.С., Труфанов Г.Е. и соавт. Артефакты при магнитно-резонансной томографии сердца: способы устранения и правильной интерпретации. *Медицинская визуализация*. 2014;(2):104–109.
32. Gerber BL, Raman SV, Nayak K., et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:18.

33. Lerakis S., McLean D., Anadiotis A., et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with lowrisk chest pain. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:37.
34. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1427–32.
35. Pilz G., Jeske A., Klos M., et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2008;101:1408–12.
36. Jahnke C., Nagel E., Gebker R., et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests. adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769–76.
37. Kim RJ, Wu E., Rafael A., et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–53.
38. Natale L., Meduri A., Caltavuturo C., et al. MRI assessment of ventricular function. *Rays* 2001;26:35–44.
39. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J* 2006;151:404–11.
40. Bluemke DA, Achenbach S., Budoff M., et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2008;118:586–606.

41. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
42. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243–52.
43. Shaw LJ, Raggi P., Schisterman E., et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228:826–33.
44. Bellasi A., Lacey C., Taylor AJ, et al. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). *Am J Cardiol* 2007;100:409–14.
45. Detrano R., Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336–45.
46. Sarwar A., Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:675–88.
47. Berman DS, Wong ND, Gransar H., et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923–30.
48. Schenker MP, Dorbala S., Hong ECT, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation* 2008;117:1693–700.

49. Budoff MJ, Dowe D., Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–32.
50. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–44.
51. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–36.
52. Mowatt G., Cook JA, Hillis GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008;94:1386–93.
53. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F., et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2008;121:715–25.
54. Sun Z., Lin C., Davidson R., et al. Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Radiol* 2008;67:78–84.
55. Dodd JD, Rieber J., Pomerantsev E, et al. Quantification of nonculprit coronary lesions: comparison of cardiac 64- MDCT and invasive coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:432–8.
56. Sheth T., Dodd JD, Hoffmann U., et al. Coronary stent assessability by 64 slice multidetector computed tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:933–8.

57. Springer I., Dewey M.. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *Eur J Radiol* 2009;71:275–82.
58. Burgstahler C., Reimann A., Beck T., et al. Influence of a lipid-lowering therapy on calcified and noncalcified coronary plaques monitored by multislice detector computed tomography: results of the New Age II Pilot Study. *Invest Radiol* 2007;42:189–95.
59. 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 аторвастатином. *REJR* 2018; 8(3):164–173.
60. Ferencik M. Assessment of coronary plaque burden by computed tomography: getting closer—step by step. *Heart* 2010;96:575–6.
61. Hulten EA, Carbonaro S., Petrillo SP, et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237–47.
62. Danciu SC, Herrera CJ, Stecy PJ, et al. Usefulness of multislice computed tomographic coronary angiography to identify patients with abnormal myocardial perfusion stress in whom diagnostic catheterization may be safely avoided. *Am J Cardiol* 2007; 100:1605–8.
63. Wolfkiel CJ, Ferguson JL, Chomka EV, et al. Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography. *Circulation*. 1987;76:1262-73.
64. Pelgrim GJ, Nieuwenhuis ER, Duguay TM, et al. Optimal timing of image acquisition for arterial first pass CT myocardial perfusion imaging. *Eur J Radiol*. 2017;86:227–33.

65. Cury RC, Magalhaes TA, Paladino AT, et al. Dipyridamole stress and rest transmural myocardial perfusion ratio evaluation by 64 detector-row computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011;5:443–8.
66. George RT, Arbab-Zadeh A., Miller JM, et al. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:333–40.
67. Sørgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* (2016).
68. Rossi A., Merkus D., Klotz E., et al. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology.* 2014;270:25–46.
69. Pelgrim GJ, Handayani A., Dijkstra H., et al. Quantitative Myocardial Perfusion with Dynamic Contrast-Enhanced Imaging in MRI and CT: Theoretical Models and Current Implementation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1734190.
70. Bindschadler M., Modgil D., Branch KR, et al. Comparison of blood flow models and acquisitions for quantitative myocardial perfusion estimation from dynamic CT. *Phys Med Biol.* 2014;59:1533–56.
71. Lu M., Wang Sh., Sirajuddin A., et al. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis, *Int J Cardiol* (2017).
72. Newby D., Adamson P., Berry C., et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018 Aug 25;379:924–33.
73. Douglas PS, Hoffmann U., Patel MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1291–300.

74. Choy JS, Kassab GS. Scaling of myocardial mass to flow and morphometry of coronary arteries. *J Appl Physiol* . 2008;104:1281–6.
75. Huo Y., Kassab GS. Scaling laws of coronary circulation in health and disease. *J Biomech*. 2016;49:2531–9.
76. Wilson RF, Wyche K., Christensen BV., et al. Effects of adenosine on human coronaryarterial circulation. *Circulation*. 1990;82:1595–606.
77. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2233–41.
78. De Geer J, Sandstedt M, Björkholm A et al. Software-based on-site estimation of fractional flow reserve using standard coronary CT angiography data. *Acta radiol*. 2016;57:1186–92.
79. Tesche C., De Cecco CN, Baumann S., et al. Coronary CT angiography–derived fractional flow reserve: machine learning algorithm versus computational fluid dynamics modeling. *Radiology*. 2018 Apr 10:171291.
80. Benton SM, Tesche C., De Cecco et al. Noninvasive Derivation of Fractional Flow Reserve From Coronary Computed Tomographic Angiography. *Journal of thoracic imaging*. 2018 Mar 1;332:88-96.
81. Adriaan Coenen, Young-Hak Kim, Mariusz Kruk, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography–Based Fractional Flow Reserve Result From the MACHINE Consortium Cardiovasc Imaging. 2018;11:e007217.
82. Mengmeng Yu., Zhigang L., Wenbin Li, et al. CT morphological index provides incremental value to machine learning based CT-FFR for predicting hemodynamically significant coronary stenosis. *International Journal of Cardiology* 265 (2018) 256–261.
83. Xiuhua Hu, Minglei Yang, Lu Han et al. Diagnostic performance of machine-learning-based computed fractional flow reserve (FFR) derived

- from coronary computed tomography angiography for the assessment of myocardial ischemia verified by invasive FFR. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. Published online: 30 July 2018.
84. Kato M., Hirohata K., Kano A., et al. Fast Ct-Ffr Analysis Method for the Coronary Artery Based on 4d-Ct Image Analysis and Structural and Fluid Analysis. In: *Proceedings of the Asme International Mechanical Engineering Congress and Exposition, 2015, Vol 3*.
 85. Koo BK, Erglis A., Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1989–97.
 86. Min JK, Leipsic J., Pencina MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *JAMA*, 2012;308:1237
 87. Leipsic J, Yang TH, Thompson A et al. CT Angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: Results from the determination of fractional flow reserve by anatomic CTA (DeFACTO) study. *Am J Roentgenol*. 2014;202:989–94.
 88. Nørgaard BL, Leipsic J., Gaur S., et al. 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;63:1145–55.
 89. Renker M., Schoepf UJ, Wang R., et al. Comparison of Diagnostic Value of a Novel Noninvasive Coronary Computed Tomography Angiography Method Versus Standard Coronary Angiography for Assessing Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2014;114:1303–8.

90. Coenen A., Lubbers MM, Kurata A., et al. Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive CT Angiography Data: Diagnostic Performance of an On-Site Clinicianoperated Computational Fluid Dynamics Algorithm. *Radiology* [Internet]. 2015;274:674–83.
91. Coenen A., Kim YH, Kruk M., 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 Jun;11:e007217.
92. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:663–73.
93. Baumann S., Renker M., Hetjens S., et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography-Derived vs Invasive Fractional Flow Reserve Assessment: Meta-Analysis with Subgroup Evaluation of Intermediate Stenosis. *Acad Radiol*. 2016;23:1402–11.
94. Li S., Tang X., Peng L., et al. The diagnostic performance of CT-derived fractional flow reserve for evaluation of myocardial ischaemia confirmed by invasive fractional flow reserve: A meta-analysis. *Clin Radiol*. 2015;70:476–86.
95. Xu R., Li C., Qian J., et al. Computed tomography-derived fractional flow reserve in the detection of lesion-specific ischemia: an integrated analysis of 3 pivotal trials. *Medicine*. 2015 Nov;94:46.
96. Nørgaard BL, Gormsen LC, Bøtker HE, et al. Myocardial Perfusion Imaging Versus Computed Tomography Angiography–Derived Fractional Flow Reserve Testing in Stable Patients With Intermediate-Range Coronary Lesions: Influence on Downstream Diagnostic Workflows and Invasive

- Angiography Findings. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Aug 22;6:e005587.
97. Abdulla J., Pedersen KS, Budoff M., et al. Influence of coronary calcification on the diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012 Apr 1;28:943–53.
 98. Nørgaard BL, Gaur S., Leipsic J., et al. Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015 Sep 1;8:1045–55.
 99. Collet C., Miyazaki Y., Ryan N., et al. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Jun 11;71:2756–69.
 100. Sand NP, Veien KT, Nielsen SS, et al. PRrospEctive Comparison of FFR Derived From Coronary CT Angiography With SPECT PerfuSion Imaging in Stable Coronary ArtEry DiSeaSe: The ReASSESS Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018 Jun 13:2644.
 101. Driessen RS, Danad I., Stuijzand WJ, et al. 1185 Head-to-head comparison of FFR-CT against coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging for the diagnosis of ischaemia. *European Heart Journal*. 2018 Aug 1; 39:ehy565-1185.
 102. Danad I., Szymonifka J., Twisk JW, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European heart journal*. 2017 Apr 1;38:991–8.
 103. Douglas PS, De Bruyne B., Pontone G., et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:435–45.

104. Møller Jensen J., Erik Bøtker H., Norling Mathiassen O., et al. Computed tomography derived fractional flow reserve testing in stable patients with typical angina pectoris: influence on downstream rate of invasive coronary angiography. *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging*. 2017 Apr 20;19:405–14.
105. Curzen NP, Nolan J., Zaman AG, et al. Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCTRIPCARD Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1188–94.
106. Nørgaard BL, Hjort J., Gaur S, et al. Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:541–50.
107. Lu MT, Ferencik M., Roberts RS, et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1350–8.
108. Fairbairn TA, Nieman K., Akasaka T., et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *European heart journal*. 2018 Aug 25.
109. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, et al. Clinical Outcomes Using Coronary CT Angiography and FFRCT-Guided Management of Stable Chest Pain Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Aug 25.
110. Kim K-H, Doh J-H, Koo B-K et al. A Novel Noninvasive Technology for Treatment Planning Using Virtual Coronary Stenting and Computed Tomography-Derived Computed Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Interv* . 2014;7:72–8.

111. Samady H., Eshtehardi P., McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:779–88.
112. Choi G., Lee JM, Kim HJ, et al. Coronary artery axial plaque stress and its relationship with lesion geometry application of computational fluid dynamics to coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1156–66.
113. Miller, J., Rochitte, C., Dewey, et al. (2008). Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *New England Journal of Medicine*, 359:2324-36.
114. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CAG, et al. Pre-Operative Computed Tomography Coronary Angiography to Detect Significant Coronary Artery Disease in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1658–65.
115. Linde JJ, Kofoed KF, Sørgaard M., et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: Results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). *Int J Cardiol*. 2013;168:5257–62.
116. Dedic A., Lubbers MM, Schaap J., et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins Randomized Multicenter Study, *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. 67:16–26.
117. Gray AJ, Roobottom C., Smith JE, et al. The RAPID-CCTA trial (Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CCTA) - a multicentre parallel-group randomised trial to compare early computerised tomography coronary angiography versus standard care in patients

- presenting with suspected or confirmed acute coronary syndrome: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17.
118. Rajani R., Webb J., Marciniak A., et al. Comparative efficacy testing - Fractional flow reserve by coronary computed tomography for the evaluation of patients with stable chest pain. *Int J Cardiol*. 2015;183:173–7.
119. Nørgaard, B., Leipsic, J., Koo BK, et al. Coronary Computed Tomography Angiography Derived Fractional Flow Reserve and Plaque Stress. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 2016;9:2.
120. Kueh SH, Mooney J., Ohana M., et al. Fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography reclassification rate using value distal to lesion compared to lowest value. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2017 Nov 1;11:462–7.
121. Gaur S., Taylor CA, Jensen JM, et al. FFR derived from coronary CT angiography in nonculprit lesions of patients with recent STEMI. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017 Apr 3;10:424–33.
122. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал №7 (111): 7-79, 2014.*
123. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–96.
124. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* December 18/25, 2012.
125. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. NICE Guidelines. 2010;(March);<https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>; Accessed on: 18/08/2018

126. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. 2016
<https://www.nice.org.uk/guidance/GIDMT252/documents/consultation-document>, Accessed on: 18/10/2018
127. Simakov SS, Gamilov TM, Kopylov PhYu, et al. Computational study of multivessel coronary disease: haemodynamic significance of stenoses in simulation. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162(7), 128–131, 2016.
128. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., et al. Methods of Blood Flow Modelling. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 11(1), 1–25, 2016.
129. Gamilov TM, Kopylov PYu, Pryamonosov RA, et al. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 30(5), 269–276 (2015).
130. Simakov SS, Gamilov TM, Kopylov PhYu, et al. Evaluation of the hemodynamic significance of stenosis in multiple lesions of the coronary vessels using mathematical modeling. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(7):128–32.
131. Gamilov T., Simakov S., Kopylov Ph.. Computational simulations of fractional flow reserve variability. *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*. 2016;112:499–507.
132. Danilov A., Ivanov Yu., Pryamonosov R., et al. Methods of Graph Network Reconstruction in Personalized Medicine. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2015; doi:10.1002/cnm.2754.
133. Миронов В.М. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Роль измерения фракционного резерва кровотока в выборе тактики лечения «пограничных» поражений коронарного русла

у пациентов с многососудистым и/или многоуровневым поражением коронарного русла при хронической ишемической болезни сердца.
Москва 2014 год

134. Blanco PJ, Bulant CA, Muller LO, et al. Comparison of 1D and 3D Models for the Estimation of Fractional Flow Reserve. Medical Physics (physics.med-ph); Computational Engineering, Finance, and Science (cs.CE), arXiv:1805.11472 [physics.med-ph].