

## Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей

Гогниева Д. Г.<sup>1</sup>, Першина Е. С.<sup>2</sup>, Митина Ю. О.<sup>7</sup>, Гамилов Т. М.<sup>1</sup>, Прямоносков Р. А.<sup>1,3</sup>, Гогиберидзе Н. А.<sup>1</sup>, Рожков А. Н.<sup>1</sup>, Василевский Ю. В.<sup>1</sup>, Симаков С. С.<sup>1</sup>, Лианг Ф.<sup>1,4</sup>, Сеницын В. Е.<sup>5</sup>, Бетелин В. Б.<sup>6</sup>, Щекочихин Д. Ю.<sup>1</sup>, Сыркин А. Л.<sup>1</sup>, Копылов Ф. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗ города Москвы. Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУН Институт вычислительной математики Российской академии наук. Москва, Россия; <sup>4</sup>Шанхайский университет транспорта. Шанхай, Китай; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва, Россия; <sup>6</sup>ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований РАН. Москва, Россия; <sup>7</sup>АНОО ВО "Сколковский институт науки и технологий", Научно-исследовательский Центр Наук о Жизни. Москва, Россия

**Цель.** В сравнении оценить показатели диагностической эффективности одномерного (1-D) и трехмерного (3-D) алгоритмов неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК) на основании результатов компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий (КА).

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов КТ КА 13 пациентов (9 муж.), средний возраст 61,07±9,73 лет, для которых в оригинальной работе был рассчитан ФРК с использованием показателей КТ КА по 3-D алгоритму HeartFlow® компании HeartFlow, Inc. (Калифорния, США) с последующим проведением катетерного измерения ФРК в качестве референсного стандарта. Произведен расчет показателя ФРК с помощью 1-D алгоритма лаборатории математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета. Выполнено сравнение показателей, характеризующих диагностическую точность методики.

**Результаты.** При анализе по сосудам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма составили: 90,91% (95% доверительный интервал (ДИ): 62,26-99,53), и 20% (95% ДИ: 0,01026-62,46),  $p > 0,9999$ ; при анализе по пациентам: 90% (95% ДИ: 59,58-99,49) и 0% (95% ДИ: 0-56,15),  $p > 0,9999$ , соответственно; площадь под ROC-кривой: 93,75% (95% ДИ: 80,26-100),  $p = 2,0431 \cdot 10^{-10}$ . Для 1-D алгоритма данные показатели при анализе по пациентам: 88,89% (95% ДИ: 56,50-99,43) и 25% (95% ДИ: 0,01282-69,94),  $p > 0,9999$ , соответственно. При анализе по сосудам: 100% (95% ДИ: 72,25-100) и 33,33% (95% ДИ: 0,05923-70),  $p = 0,1250$ , соответственно.

Площадь под ROC-кривой составила 84,54% (95% ДИ: 63,93-100),  $p = 0,001$ . Коэффициент корреляции Спирмена между 3-D и 1-D алгоритмами: 0,7326 (95% ДИ: 0,3581-0,9041),  $p = 0,0017$ .

**Заключение.** Несмотря на то, что были получены более низкие показатели площади под ROC-кривой, чувствительность и специфичность тестируемого метода, а также коэффициент корреляции между 3-D и 1-D моделями оказались достаточно высокими. Однако для получения более достоверных результатов необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

**Ключевые слова:** одномерная модель коронарного кровотока, трехмерная модель коронарного кровотока, неинвазивный расчет фракционного резерва кровотока, ишемическая болезнь сердца, компьютерная томография.

**Отношения и деятельность.** Работа поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фию Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003).

**Регистрационный номер исследования (ClinicalTrials.gov Identifier):** NCT03797118.

Поступила 26/06-2019

Рецензия получена 26/08-2019

Принята к публикации 05/09-2019



\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (969) 021-48-47

e-mail: dashkagog@mail.ru

[Гогниева Д. Г.\* — аспирант, ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0451-2009, Першина Е. С. — руководитель Центра лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3952-6865, Митина Ю. О. — научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-3742-7959, Гамилов Т. М. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, старший преподаватель кафедры высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0002-1914-3859, Прямоносков Р. А. — 'м.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, 'аспирант, ORCID: 0000-0001-8475-3808, Гогиберидзе Н. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-0243-6724, Рожков А. Н. — соискатель кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2735-076X, Василевский Ю. В. — д.ф.-м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0002-4718-1377, Симаков С. С. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0003-3406-9623, Лианг Ф. — 'доктор философии, с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, доцент, 'н.с. Международного объединенного исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-5012-486X, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Бетелин В. Б. — д.ф.-м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0001-6646-2660, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6452-1222, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, директор Института персонализированной медицины Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5124-6383].

**Для цитирования:** Гогниева Д. Г., Першина Е. С., Митина Ю. О., Гамилов Т. М., Прямоносков Р. А., Гогиберидзе Н. А., Рожков А. Н., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Лианг Ф., Синицын В. Е., Бетелин В. Б., Щекочихин Д. Ю., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю. Сравнение диагностической

эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2303. doi:10.15829/1728-8800-2020-2303

## Non-invasive fractional flow reserve: a comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness

Gognieva D. G.<sup>1</sup>, Pershina E. S.<sup>2</sup>, Mitina Yu. O.<sup>7</sup>, Gamilov T. M.<sup>1</sup>, Pryamonosov R. A.<sup>1,3</sup>, Gogiberidze N. A.<sup>1</sup>, Rozhkov A. N.<sup>1</sup>, Vasilevsky Yu. V.<sup>1</sup>, Simakov S. S.<sup>1</sup>, Liang F.<sup>4</sup>, Sinityn V. E.<sup>5</sup>, Betelin V. B.<sup>6</sup>, Schekochikhin D. Yu.<sup>1</sup>, Syrkin A. L.<sup>1</sup>, Kopylov F. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia; <sup>3</sup>Marchuk Institute of Numerical Mathematics. Moscow, Russia; <sup>4</sup>Shanghai Jiao Tong University. Shanghai, China; <sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; <sup>6</sup>Scientific Research Institute of System Analysis. Moscow, Russia; <sup>7</sup>Skolkovo Institute of Science and Technology. Moscow, Russia

**Aim.** Comparative analysis of the diagnostic effectiveness of one-dimensional (1-D) and three-dimensional (3-D) non-invasive methods for coronary fractional flow reserve (FFR) assessment based on the coronary computed tomography angiography (CCTA).

**Material and methods.** We carried out a retrospective analysis of CCTA data for 13 patients (men — 9, mean age — 61,07±9,73). In the original research, coronary FFR of those patients was evaluated using the original 3-D HeartFlow® Analysis followed by a standard invasive FFR assessment. We estimated coronary FFR using the 1-D algorithm of the Laboratory of Mathematical Modeling (Sechenov University) and compared the diagnostic effectiveness of these methods.

**Results.** In per-vessel analysis, the sensitivity and specificity of the 3-D approach were 90,91% (95% confidence interval (CI) 62,26-99,53) and 20% (95% CI 0,01026-62,46, p>0,9999), respectively; in per-patient analysis — 90% (95% CI 59,58-99,49) and 0% (95% CI 0-56,15, p>0,9999), respectively; area under the ROC curve was 93,75% (95% CI 80,26-100), p=2,0431<sup>6-10</sup>. For the 1-D approach, the same parameters in per-patient analysis were 88,89 % (95% CI 56,50-99,43) and 25% (95% CI 0,01282-69,94, p>0,9999), respectively; in per-vessel analysis — 100% (95% CI 72,25-100) and 33,33% (95% CI 0,05923-70, p=0,1250), respectively; area under the ROC curve was 84,54% (95% CI 63,93-100), p=0,001. Spearman's rank correlation coefficient between the 3-D and 1-D techniques was 0,7326 (95% CI 0,3581-0,9041), p=0,0017.

**Conclusion.** Although we have obtained lower values of area under the ROC curve, the sensitivity and specificity of experimental approach, as well as the correlation coefficient between models were rather high. However, further studies with higher statistical power are required.

**Key words:** one-dimensional model of coronary blood flow, three-dimensional model of coronary blood flow, non-invasive fractional flow reserve, coronary artery disease, computed tomography.

**Relationships and Activities.** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grants № 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524); the work by Liang F. was supported by the China National Natural Science Fund (grants № 81611530715, 11832003).

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT03797118.

Gognieva D. G.\* ORCID: 0000-0002-0451-2009, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, Mitina Yu. O. ORCID: 0000-0003-3742-7959, Gamilov T. M. ORCID: 0000-0002-1914-3859, Pryamonosov R. A. ORCID: 0000-0001-8475-3808, Gogiberidze N. A. ORCID: 0000-0003-0243-6724, Rozhkov A. N. ORCID: 0000-0002-2735-076X, Vasilevsky Yu. V. ORCID: 0000-0002-4718-1377, Simakov S. S. ORCID: 0000-0003-3406-9623, Liang F. ORCID: 0000-0001-5012-486X, Sinityn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Betelin V. B. ORCID: 0000-0001-6646-2660, Schekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383.

\*Corresponding author: dashkagog@mail.ru

**Received:** 26/06-2019

**Revision Received:** 26/08-2019

**Accepted:** 05/09-2019

**For citation:** Gognieva D. G., Pershina E. S., Mitina Yu. O., Gamilov T. M., Pryamonosov R. A., Gogiberidze N. A., Rozhkov A. N., Vasilevsky Yu. V., Simakov S. S., Liang F., Sinityn V. E., Betelin V. B., Schekochikhin D. Yu., Syrkin A. L., Kopylov F. Yu. Non-invasive fractional flow reserve: a comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2303. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2303

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, КА — коронарная артерия, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧСС — частота сердечных сокращений.

## Введение

Более десяти лет назад результаты исследования FAME (The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Intervention) изменили взгляд кардиологов на оценку значимости атеросклеротических поражений, продемонстрировав, что анатомический подход, основанный на оценке тяжести поражения по степени стенозирования сосудов, выраженной в %, зачастую плохо коррелирует с их истинной функциональной значимостью, т.е. способностью вызывать ишемию мио-

карда. Это многоцентровое рандомизированное исследование, включившее 1005 пациентов, продемонстрировало снижение относительного риска комбинированной конечной точки смерти, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации на 72% за период наблюдения, равный 1 году, в группе пациентов, у которых решение о реваскуляризации принималось на основании значений фракционного резерва кровотока (ФРК) [1]. Результаты двух- и пятилетнего наблюдений подтвердили долгосрочную эффективность стратегии оценки функцио-

нальной значимости [2, 3]. При этом только 35% из всех стенозов (50-70%) в этом исследовании оказались функционально значимыми [4]. Кроме того, в крупной ретроспективной работе было продемонстрировано, что из 398987 пациентов, направленных на коронарографию с целью верификации диагноза ишемической болезни сердца (ИБС), только 37,6% имели значимое поражение коронарных артерий (КА) [5].

В следующем исследовании FAME 2 (The Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) сравнивали эффективность двух стратегий: 1 — оптимальная медикаментозная терапия и реваскуляризация функционально значимых стенозов (по данным ФРК); 2 — медикаментозная терапия без реваскуляризации. Исследование было преждевременно прекращено в связи с выявлением достоверных различий в частоте первичных конечных точек — 4,3% в первой группе vs 12,2% во второй ( $p < 0,001$ ) [6].

Несмотря на впечатляющие результаты исследований, приведенных выше, методика инвазивного измерения ФРК не получила широкого применения в клинической практике. Это связано, в первую очередь, с высокой стоимостью расходных материалов. Процедура не входит в перечень диагностических манипуляций, выполняемых за счет средств обязательного медицинского страхования, как в России, так и в странах Евросоюза, и, соответственно, не выполняется рутинно. Не стоит также забывать о том, что коронароангиография и катетерное измерение ФРК — инвазивные процедуры, сопряженные с определенными рисками интраоперационных осложнений.

В свете вышесказанного, оптимальный метод диагностики стабильной ИБС должен соответствовать следующим основным характеристикам: неинвазивность; возможность получения анатомических данных о локализации и степени выраженности стенозов; возможность получения сведений о способности стеноза вызывать ишемию миокарда — функциональная значимость. Для оценки значимости коронарного стеноза применяется ряд неинвазивных методов. В последние годы все большее внимания привлекают два метода, основанные на данных компьютерной томографии (КТ) — это КТ-перфузия с фармакологической нагрузкой и неинвазивный расчет ФРК на основании данных КТ КА.

Первая методика имеет как преимущества (не принадлежит какому-либо производителю), так и определенные ограничения: требуется увеличение лучевой нагрузки; дополнительное время на обработку данных; назначение стресс-индуцирующих препаратов; нет единого, общепринятого протокола проведения исследования; доказательная база относительно невелика.

Вторая методика применяется более широко. Коммерчески доступный алгоритм, предложенный компанией HeartFlow®, основанный на построении трехмерной гемодинамической модели коронарного кровотока по данным КТ КА, доказал свою высокую диагностическую эффективность в рандомизированных многоцентровых исследованиях [7]. Однако применение этой методики ограничивается ее высокой стоимостью и принадлежностью только одной компании.

В 2015г учеными из Института вычислительной математики РАН совместно со специалистами Сеченовского Университета была предложена методика неинвазивного расчета ФРК с помощью построения одномерной гемодинамической модели [8-11].

В представленной статье будут приведены результаты сравнения показателей диагностической эффективности 3-D алгоритма (HeartFlow®) и предложенного нами 1-D алгоритма на верифицированной ранее базе данных пациентов с уже имеющимися показателями ФРК и КТ ФРК.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование из оригинальной проспективной работы Першиной Е.С. и др. (2018) [12]. В последнюю исходно были включены результаты КТ КА 16 пациентов (13 мужчин/3 женщины, средний возраст  $47,8 \pm 2,3$  лет), имеющих стенозы от 45% до 75% в артериях диаметром  $> 2$  мм. Из исследования исключались пациенты после оперативного вмешательства по поводу ИБС (аортокоронарного шунтирования/чрескожного коронарного вмешательства), пациенты с острым коронарным синдром, с окклюзирующими поражениями КА, с врожденными пороками сердца, некупируемой желудочковой тахикардией, с частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $> 100$  уд./мин, экстрасистолией, непереносимостью йодсодержащих контрастных веществ,  $\beta$ -адреноблокаторов, нитропрепаратов.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КТ КА на 64-срезовом томографе “Discovery 850”, GE, США” с проспективной кардиосинхронизацией. Анонимизированные КТ-изображения направлялись в компанию HeartFlow® (Калифорния, США) (в рамках ограниченного гранта) для анализа и последующей обработки и расчета значений КТ ФРК. Анонимизация также сохранялась при возвращении результатов в электронном виде. В дальнейшем все пациенты в пределах 2 нед. госпитализировались в рентгенохирургические отделения с целью выполнения инвазивного измерения ФРК и коронарной ангиографии в качестве референсного стандарта. Значимым считалось значение ФРК  $< 0,80$  как для неинвазивного, так и для инвазивного методов.

В настоящее ретроспективное исследование исходно включены все 16 пациентов оригинального исследования. Обезличенные КТ-данные были направлены в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета, где проводилась их дальнейшая обработка. Она включала следующие последовательные этапы: предобработка, сегментация аорты и КА, скелетонизация артерий, построение графа артерий, пер-

сонализация модели коронарного кровотока, математическое моделирование гемодинамических показателей коронарного кровотока с помощью одномерной сетевой динамической модели гемодинамики, вычисление коэффициента ФРК. Подробнее эти этапы описаны в более ранних работах [8, 10]. На этапе сегментации в связи с качеством, непригодным для анализа, из исследования были исключены результаты 3 пациентов. Вычисление неинвазивного ФРК с применением одномерной модели кровотока было выполнено для 13 пациентов (16 сосудов). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Далее проводилось определение и сравнение показателей точности, чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата, площади под ROC-кривой между 3-D и 1-D моделями.

**Статистический анализ.** Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием специализированных статистических пакетов языка программирования R (cran.r-project.org). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Значения  $p < 0,05$  ( $p$  —  $p$ -value —  $p$ -уровень статистической значимости) рассматривались как статистически значимые. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости проводилась с использованием гибридного теста Уилсона-Брауна. Для сравнения методик также были выполнены анализ по Блэнду-Альтману и ROC-анализ. Учитывая ненормальность распределения, для оценки степени корреляции между значениями, полученными при неинвазивном расчете ФРК при помощи 3-D алгоритма (HeartFlow®), и значениями ФРК, полученными при помощи 1-D алгоритма, использовали критерий Спирмена, а для попарного сравнения полученных данных в трех группах был использован тест Фридмана. Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной КА, для которого ФРК соответствовал  $< 0,80$ .

## Результаты

Согласно тесту Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, фактическое распределение исследуемых количественных показателей в экспериментальных группах не соответствовало нормальному. Статистически достоверных различий между группами КТ ФРК 1-D, 3-D и ФРК 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

Таблица 1

Характеристика включенных пациентов (n=13)

Параметры	
Возраст (лет)	61,07 $\pm$ 9,73
Мужчины n (%)	9 (69%)
Рост (см)	170,00 $\pm$ 2,14
Вес (кг)	86,69 $\pm$ 2,64
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,02 $\pm$ 0,83
Курение, n (%)	0
Сахарный диабет, n (%)	0
Артериальная гипертензия	0
Наличие клиники стенокардии	13
Кальциевый индекс (Ед)	<400
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	135 $\pm$ 3
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	86,15 $\pm$ 1,34
ЧСС (уд./мин)	64,92 $\pm$ 0,68

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

ROC-кривой составила 93,75% (95% ДИ: 80,26–100),  $p = 2,0431^{e-10}$  (рисунок 1).

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.

Для 1-D алгоритма эти 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),  $p = 0,001$  (рисунок 2).

Средняя разность измерений и пределы согласованности были оценены с помощью анализа Бланда-Альтмана: для 1-D и 3-D алгоритмов (рисунок 3А) и для инвазивного ФРК и 1-D алгоритма (рисунок 3Б).

Коэффициент корреляции Спирмена между значениями ФРК, полученными при использовании 3-D и 1-D алгоритмов, составил 0,7326 (95% ДИ: 0,3581–0,9041),  $p = 0,0017$ .

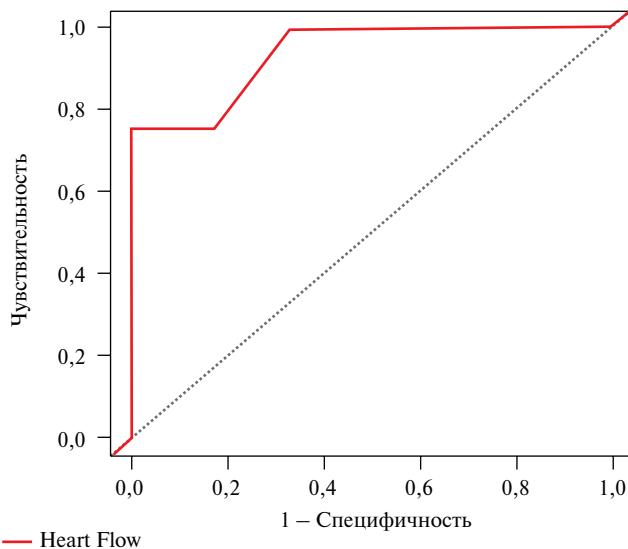


Рис. 1 ROC-кривая показателей 3-D алгоритма (HeartFlow®), анализ по сосудам.

Примечание: ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма.

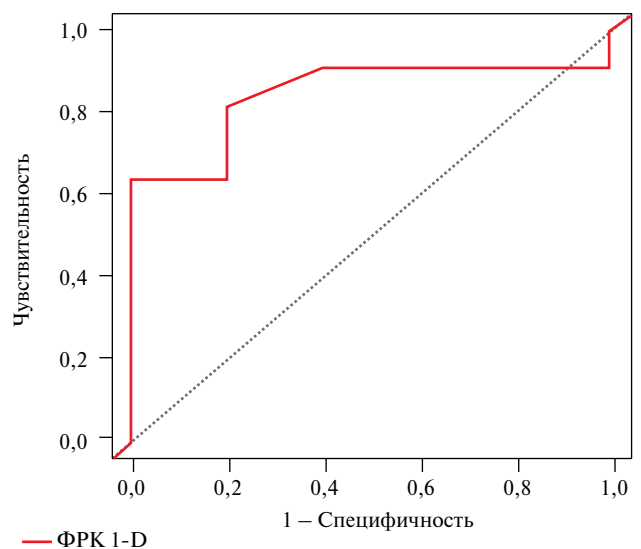


Рис. 2 ROC-кривая показателей 1-D алгоритма, анализ по сосудам. Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма.

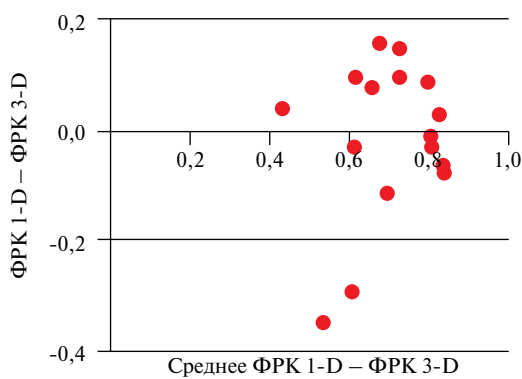


Рис. 3А Анализ по Бланду-Альтману для 1-D и 3-D алгоритмов. Средняя разность измерений:  $-0,0131 \pm 0,1444$  (95% ДИ:  $-0,2962-0,2700$ ).

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма (HeartFlow®).

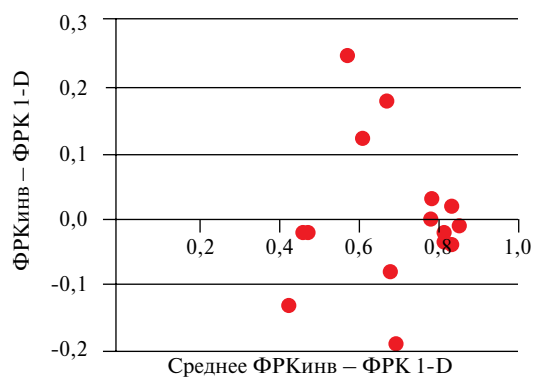


Рис. 3Б Анализ по Бланду-Альтману для ФРК и 1-D алгоритма. Средняя разность измерений:  $0,0001 \pm 0,1081$  (95% ДИ:  $-0,2107-0,2132$ ).

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК — инвазивный ФРК.

Таблица 2

Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с показателями 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
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			

В связи с изначальной несбалансированностью выборки — недостаточное число отрицательных контролей для выборки, значения ФРК у большинства пациентов, приближенные к 0,8, также было выполнено сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с данными референсного стандарта. Величина абсолютной ошибки в случае использования 1-D алгоритма была меньше, хотя данное различие не являлось статистически значимым ( $p=0,5808$ ) (рисунок 4, таблица 2).

## Обсуждение

Несмотря на увеличившееся в последнее время количество исследований, связанных с определением диагностической эффективности различных алгоритмов неинвазивного определения ФРК, работ по сравнению 1-D и 3-D подходов на сегодняшний день довольно мало. В ходе анализа литературных источников удалось найти одну схожую публикацию. В исследовании [13] сравнивали одномерную и трехмерную модели с точки зрения прогнозирования значения КТ ФРК. В исследование были включены 20 пациентов и построены 29 трехмерных математических моделей коронарного русла: 9 на основании данных КТ КА и 20 на основании данных, полученных при выполнении внутрисосудистого ультразвука. 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). В исследовании были 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 надежной альтернативой 3-D алгоритмов.

Результаты представленного исследования несколько хуже, чем в процитированной выше работе, однако следует отметить, что дизайн этого исследования отличался от предложенного авторами. Кроме того, в работе [13] использовался алгоритм построения трехмерной модели, предложенный самими исследователями, а не методика HeartFlow®, как в настоящей работе.

Проведено сравнение показателей диагностической точности предложенной авторами 1-D методики с результатами расчета ФРК с использованием 3-D алгоритма компании HeartFlow®. К сожалению, в распоряжении авторов имелись только окончательные данные расчетов, без исходного набора показателей

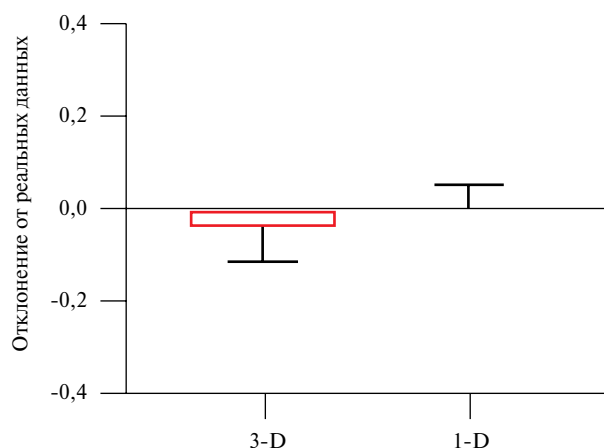


Рис. 4 Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с показателями референсного стандарта.

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма (HeartFlow®).

пациентов. Наличие полной информации, возможно, позволило бы провести более глубокий анализ.

Полученные в исследовании результаты и расхождение с данными 3-D алгоритма 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 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 3 случаях на КТ-изображениях присутствовали вены, которые затруднительно отделить от артерий при автоматической сегментации, применяемой в одномерном алгоритме. Во всех 3 случаях наблюдалось значительное ( $>0,15$ ) отклонение измеренного ФРК от оценки ФРК с помощью одномерного алгоритма. Следует помнить, что инвазивное измерение ФРК хоть и является золотым стандартом, все же имеет свои недостатки и свою точность, поэтому по-прежнему критичным остается повышение чувствительности и точности методов именно в диапазоне 0,75–0,85.

## Заключение

Несмотря на то, что показатели площади под ROC-кривой были более низкими, чувствительность и специфичность метода, а также коэффициент корреляции между 3-D и 1-D моделями оказались достаточно высокими. 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 эта разница очень мала (сотые и тысячные доли), но целью насто-

ящего исследования было получение максимально полного соответствия данным инвазивного ФРК.

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

**Благодарности.** Работа поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа

Фию Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
2. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC.* 2010;56(3):177-84. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012.
3. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
4. Tonino PA. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *JACC.* 2010;55:2816-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096.
5. Patel MR, Peterson ED, David D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010; 362:886-95. doi:10.1056/NEJMoa0907272.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
7. Gognieva DG, Syrkin AL, Vassilevski YV, et al. Noninvasive Assessment of Fractional Flow Reserve Using Mathematical Modeling of Coronary Flow. *Kardiologiya.* 2018;58(12):85-92. (In Russ.) Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2018;58(12):85-92. doi:10.18087/cardio.2018.12.10164.
8. Danilov AA, Ivanov YuA, Pryamonosov RA, et al. Methods of graph network reconstruction in personalized medicine. *Int J Numer Meth Biomed Engng.* 2015; e02754. Published online. <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/cnm.2754>; doi:10.1002/cnm.2754.
9. Gamilov T, Kopylov Ph, Simakov S. Computational simulations of fractional flow reserve variability. *Numerical Mathematics and Advanced Applications — ENUMATH 2015* (Bülent Karasözen, Murat Manguoglu, Münevver Tezer-Sezgin, Serdar Göktepe, Ömür Ugur eds.). *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Springer 2016, pages 499-507.
10. Gamilov TM, Kopylov Ph Yu, 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.* 2015;30(5):269-76. doi:10.1515/rnam-2015-0024.
11. Kopylov Ph, Bykova A, Vassilevski Yu, et al. Role of measurement of fractional flow reserve (FFR) in coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive.* 2015;87(9):106-13. (In Russ.) Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В. и др. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. *Терапевтический архив.* 2015;87(9):106-13. doi:10.17116/terarkh2015879106-113.
12. Pershina ES, Sinitin VE, Mershina EA, et al. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): first data of clinical use. Comparison with invasive measurement. *Medical Visualization.* 2018;(2):47- 55. (In Russ.) Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. *Медицинская визуализация.* 2018;(2):47-55. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
13. 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]. May 2018.