

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Терновой С.К.^{1,2}, Чеповский А.М.³, Веселова Т.Н.²,
Борисенко В.В.⁴, Серова Н.С.¹

Инвазивная коронарная ангиография (КАГ) с одновременным измерением фракционного резерва кровотока (ФРККАГ) является референтным методом оценки функциональной значимости стенотического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Компьютерная томографическая ангиография (КТА) в качестве альтернативного неинвазивного метода визуализации коронарного русла обладает высокой диагностической точностью и входит в алгоритм обследования пациентов с ИБС низкого и среднего риска.

Цель исследования. Описать математические принципы и результаты клинической валидации ФРККАГ для оценки ишемии миокарда.

Материалы и методы. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы, научных публикаций, электронных ресурсов.

Результаты. С помощью математического моделирования коронарного кровотока с применением законов гидродинамики стало возможным рассчитать показатель ФРК, используя данные КТА. Результаты крупномасштабных многоцентровых исследований DISCOVER - FLOW, DeFACTO и PLATFORM подтвердили диагностическую точность ФРККАГ в сравнении с ФРК КАГ.

Заключение. Современные разработки в области КТА и математического моделирования позволяют расширить рамки стандартного исследования коронарного русла, которое включает оценку не только анатомических, но и функциональных параметров.

Ключевые слова: фракционный резерв кровотока (ФРК), коронарные артерии, компьютерная томографическая ангиография (КТА), математическое моделирование.

Контактный автор: Крючков И.А., e-mail: mazar15@mail.ru

Для цитирования: Терновой С.К., Чеповский А.М., Веселова Т.Н., Борисенко В.В., Серова Н.С. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии. REJR 2019; 9(2):205-212. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212.

Статья получена: 18.05.19

Статья принята: 14.06.19

MATHEMATICAL MODELING OF CORONARY BLOOD FLOW TO ASSESS THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF STENOTIC LESION BY COMPUTED TOMOGRAPHY

Ternovoy S.K.^{1,2}, Chepovskiy A.M.³, Veselova T.N.²,
Borisenko V.V.⁴, Serova N.S.¹

Invasive coronary angiography (CAG) with simultaneous measurement of fractional blood flow reserve (FFR) is a reference method for assessing the functional significance of coronary artery stenotic lesions in patients with coronary heart disease (CHD). Computed tomographic angiography (CTA) as an alternative non-invasive method of visualization of the coronary bed has high diagnostic accuracy and is included in the algorithm for examining patients with low and medium-risk coronary artery disease.

Purpose. To describe the mathematical principles and results of clinical validation of FFRCTA to assess myocardial ischemia.

Material and methods. Data analysis of domestic and foreign literature, scientific

- 1 - ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). г. Москва, Россия.
- 2 - ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. г. Москва, Россия.
- 3 - Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». г. Москва, Россия.
- 4 - Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. г. Москва, Россия.

- 1 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).
- 2 - National Medical Research Center of Cardiology.
- 3 - National Research University "Higher School of Economics".
- 4 - Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia.

publications, electronic resources.

Results. With the help of mathematical modeling of the coronary blood flow using the laws of hydrodynamics, it became possible to calculate the FFR using data from the CTA (FFR CTA). The results of the large multicenter research DISCOVER-FLOW, DeFACTO and PLATFORM confirmed the diagnostic accuracy of FFRCTA compared to the invasive FFR.

Conclusion. Modern developments in the field of CTA and mathematical modeling allow us to expand the scope of the standard study of the coronary tree, which includes an assessment of not only anatomical, but also functional parameters.

Keywords: fractional blood flow reserve (FFR), coronary arteries, computed tomographic angiography (CTA), mathematical modeling.

Corresponding author: Kryuchkov I.A., e-mail: mazar15@mail.ru

For citation: Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., Veselova T.N., Borisenko V.V., Serova N.S. Mathematical modeling of coronary blood flow to assess the functional significance of stenotic lesion by computed tomography. REJR 2019; 9(2):205-212. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212.

Received: 18.05.19

Accepted: 14.06.19

Внедрение компьютерной томографической ангиографии (КТА) в клиническую практику в середине 90-х годов прошлого века изменило парадигму диагностики ишемической болезни сердца (ИБС): от рутинных функциональных тестов до непосредственной оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий. Результаты большого количества исследований доказали, что КТА обладает высокой отрицательной прогностической ценностью [1 - 4], что послужило основанием включения КТ в международные рекомендации в качестве альтернативного метода диагностики ИБС у пациентов низкого и среднего риска [5]. Кроме этого, в рекомендациях по острому коронарному синдрому (ОКС) КТА предлагается в качестве метода первой линии для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий, выявления нестабильных атеросклеротических бляшек и дифференциальной диагностики с расслаивающей аневризмой аорты и тромбозом легочной артерии у больных с атипичным болевым синдромом в грудной клетке без специфических изменений на ЭКГ и отрицательным тестом на тропонин [6]. Аналогичные положения отражены в отечественных публикациях и рекомендациях по ишемической болезни сердца (ИБС) и при ОКС [7 - 9].

При обследовании больных с подтвержденной ИБС использование КТА для решения вопроса о целесообразности реваскуляризации остается открытым. Данные большинства клинических исследований по оценке диагностической точности КТА по сравнению с селективной коронарной ангиографией (КАГ) показали, что визуальная оценка стеноза при КТА как правило переоценивает тяжесть поражения [10]. Со-

ответственно, интенсивно изучаются методы преодоления этого ограничения для более точной оценки функциональной значимости стеноза. Наиболее актуально определение значимости так называемых «пограничных» стенозов, которые составляют 50-70% диаметра просвета артерии.

Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока с помощью математического моделирования.

Методом выбора в оценке гемодинамической значимости пораженного участка считается инвазивное измерение фракционного коронарного резерва (ФРК), выполняемое одновременно с селективной КАГ – ФРК_{КАГ} [11 - 14]. ФРК – метод, проводимый при катетеризации коронарной артерии с использованием одноразовых датчиков для измерения разностей давления в стенозированной коронарной артерии проксимальнее и дистальнее стеноза [11].

В последние годы были разработаны математические 3D-модели для неинвазивного измерения ФРК с помощью постпроцессинговой обработки данных КТА – ФРК_{КТА}. Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать фракционный резерв кровотока неинвазивно на основании данных, полученных при проведении КТА по стандартному протоколу без увеличения лучевой нагрузки и применения различных стресс-агентов [15 - 18].

Расчет ФРК_{КТА} с помощью математического моделирования требует решения следующих пошаговых задач.

1. Создание индивидуальной анатомической модели коронарного дерева.
2. Определение специфических гемодинамических «пороговых» параметров притока и

оттока крови.

3. Применение вычислительных методов гидродинамики для решения уравнений, включающих внутрикоронарное давление и скорость кровотока в состоянии покоя и при индуцированной гиперемии. Хотя анатомическая модель и гемодинамические параметры уникальны для каждого человека, физические уравнения для оценки скорости кровотока и внутрикоронарного давления универсальны [19].

Создание специфической анатомической модели коронарных артерий для каждого пациента требует точной полуавтоматической сегментации и контурирования просвета магистральных эпикардиальных артерий, их ветвей, а также массы левого желудочка, в результате получается геометрическая модель коронарного дерева. Модель кровотока основана на модели течения несжимаемой вязкой жидкости по эластичным трубкам. Трубки объединяются в сеть сосудов, которая получается путём обработки данных КТА. Моделирование включает данные эластичности сосудистой стенки, с учетом входных (аорта) и выходных параметров (микрососудистая сеть) [20]. Модель и методы, использованные для персонализации данных, подробно описаны в исследовании Itu et al. [21]. Формулировка граничных условий включает систолическое и диастолическое давление в аорте в состоянии покоя, частоту сердечных сокращений и массу миокарда левого желудочка (ЛЖ). Указанные условия модифицируют так, чтобы учесть эффект максимальной гиперемии путем моделирования снижения микрососудистого сопротивления, вызванного введением аденозина [15, 22]. Вычисление значений $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ основано на уравнениях Навье-Стокса, описывающих гидродинамические закономерности кровотока. Кровь рассматривается как несжимаемая ньютоновская жидкость с постоянной вязкостью внутри коронарных артерий. Уравнения Навье-Стокса могут быть использованы для расчета кровотока и давления в коронарных сосудах. Решения такого типа уравнений основаны на современных методах вычислительной гидродинамики. Трехмерное моделирование позволяет при развитии методики описывать сосуды как эластичные трубки, что должно дать возможность учета эффектов, связанных с механическим сжатием артерий и вен, локальной реакцией сосудов на внешние воздействия. При этом гидродинамические расчеты требуют спецификации большого количества параметров. Во многих случаях вычислительные модели требуют серьезных вычислительных затрат и новейшей вычислительной техники [23, 24].

Методика определения $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ на основе принципов гидродинамики показана на рисунке 1 в виде пошаговой процедуры.

Результаты многоцентровых исследований, посвященные клинической валидации $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$.

Начиная с 2011 года, в международных крупномасштабных исследованиях была осуществлена клиническая валидация $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ с инвазивной оценкой ФРК в качестве референтного метода [25 - 28]. Анализ общих результатов показал, что применение КТА с последующим определением ФРК для решения вопроса о целесообразности реваскуляризации миокарда ассоциировано со снижением числа необоснованных инвазивных диагностических вмешательств, неблагоприятных клинических исходов, улучшением качества жизни пациентов, в особенности пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий, и снижением материальных затрат.

На сегодняшний день точность диагностики $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ была оценена в трех проспективных многоцентровых исследованиях и нескольких одноцентровых исследованиях. Основная цель данных исследований состояла в оценке диагностической точности $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ и стандартной КТА в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Стеноз считался гемодинамически значимым при пороговом значении $\text{ФРК}_{\text{КАГ}}$, равном или меньшем 0,8.

Первым многоцентровым исследованием было DISCOVER - FLOW (Diagnosis of Ischemia-causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve), в которое были включены 103 пациента с подтвержденной или вероятной ИБС (159 коронарных артерий) из 4 медицинских центров [25]. Окончательный анализ и построение трехмерной компьютерной модели коронарного кровотока с вычислением $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ производилось специалистами независимой лаборатории, не участвовавшими в выполнении КТА, КАГ и определении $\text{ФРК}_{\text{КАГ}}$. Хотя чувствительность существенно не изменилась: 91% для КТА против 88% для $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$, специфичность возросла с 40% для КТА до 82% для $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$, что привело к повышению диагностической точности на 42% (84% для $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ против 59% для КТА).

Обнадеживающие данные DISCOVER-FLOW послужили основанием для начала крупномасштабного исследования DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CT Angiography), которое включало в 1,5 раза больше пациентов ($n=252$) из 17 медицинских центров [26]. Диагностическая точность и специфичность $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ были выше по сравнению с КТА: 73% против 64% и 54% против 42% соответственно, при схожих значениях чувствительности: 90% против 84%.

В третьем многоцентровом исследовании NXT (The Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) был использован



Рис. 1 а (Fig. 1 a)

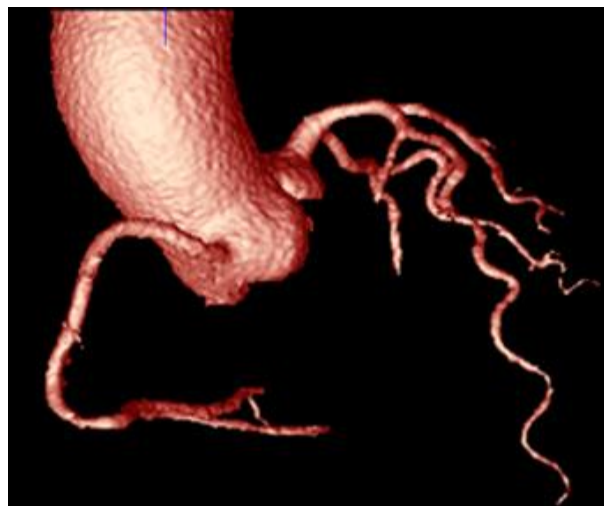


Рис. 1 б (Fig. 1 b)

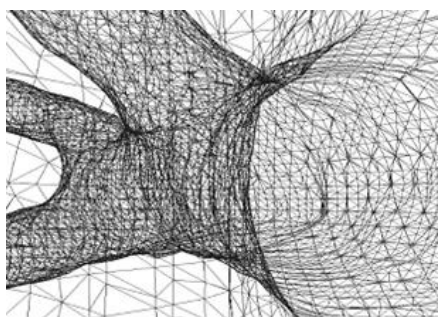


Рис. 1 в (Fig. 1 c)

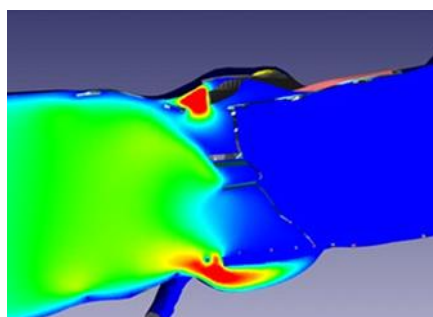


Рис. 1 г (Fig. 1 d)

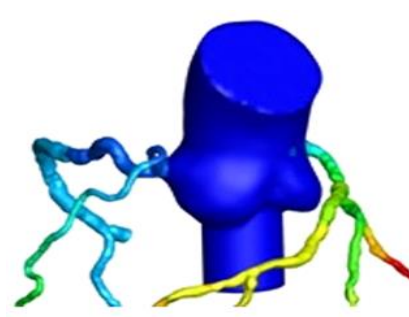


Рис. 1 д (Fig. 1 e)

Рис. 1. Пошаговая процедура определения ФРК_{КТА}.

- а – Получение поперечных изображений сердца и коронарных артерий методом КТА.
- б – Построение анатомической трехмерной модели коронарных артерий на основе изображений КТА.
- в – Создание вычислительной сетки артерий для гидродинамических расчетов.
- г – Расчет кровотока на основе метода конечных объемов гидродинамической модели.
- д – Трехмерная сетка с цветовой кодировкой корня аорты и коронарных артерий в зависимости от значений ФРК_{КТА}.

Fig. 1. Step-by-step procedure for determining FFR_{CTA}.

- a – obtaining of transverse images of the heart and coronary arteries by CTA.
- b – Creation of a three- dimensional model of the coronary artery anatomy based on CTA images.
- c – Creation of grid of arteries for fluid simulation.
- d – Computation blood flow using finite volume fluid model.
- e – Color-coded three-dimensional mesh of the aortic root and coronary arteries, depending on the values of FFR_{CTA}.

обновленный протокол КТА, в котором учитывалась масса тела пациента для повышения отношения сигнал/шум [27]. Кроме того, применялся усовершенствованный алгоритм построения 3D-модели для измерения ФРК_{КТА} с улучшенной идентификацией границы просвета коронарных артерий и дополнительными физиологическими параметрами. По сравнению

с предыдущими исследованиями эти модификации привели к значительному улучшению диагностической точности ФРК_{КТА} для каждого пациента и для каждого стеноза по сравнению с КТА (81% против 53% и 86% против 65% соответственно).

В метаанализе Gonzalez с соавт., который включал данные многоцентровых исследовани-

ях DISCOVER-FLOW, DeFACTO, NXT и одного ретроспективного одноцентрового исследования, проведенного Renker с соавт., авторы показали высокие значения чувствительности и специфичности ФРК_{КТА} для выявления ишемии: 0,90 (95% доверительный интервал: 0,85, 0,93) и 0,82 (95% доверительный интервал: 0,68, 0,76) соответственно [29]. В метаанализе Baumann с соавт., включающем те же исследования, авторы оценили диагностическую точность ФРК_{КТА} в подгруппе пациентов с пограничными стенозами: чувствительность и специфичность ФРК_{КТА} составили 0,83 (95% доверительный интервал: 0,78, 0,89) и 0,74 (95% доверительный интервал: 0,52, 0,97) соответственно [30].

В проспективном исследовании PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impact) впервые проводилась оценка клинической и экономической целесообразности определения ФРК_{КТА} [28]. В исследование были включены 584 пациента со стабильной загрудинной болью, которым планировалось проведение КАГ или неинвазивное тестирование на ИБС в зависимости от клинической картины. В обеих группах примерно половине пациентов была выполнена КТА с оценкой ФРК_{КТА} (КТА/ФРК_{КТА}). Первичной конечной точкой был процент пациентов, которым по данным обследования планировалась КАГ и у которых в течении 90 дней не было выявлено обструктивного поражения коронарных артерий. По данному показателю были выявлены статистически достоверные различия. В группе КТА/ФРК_{КТА} лишь у 12% пациентов по данным КАГ не было обнаружено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, а в группе стандартного обследования процент пациентов с отсутствием обструктивного поражения оказался значительно выше и составил 73%. Важно отметить, что у 61% больных КАГ была отменена из-за отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным КТА/ФРК_{КТА}. Вторичными конечными точками были основные неблагоприятные коронарные события (смерть, инфаркт миокарда, внеплановая реваскуляризация), общие медицинские расходы и качество жизни. По данным однолетнего наблюдения частота коронарных событий не различалась в группах инвазивной и неинвазивной диагностики. Важным итогом данного исследования стало доказательство экономической эффективности КТА с оценкой ФРК_{КТА} перед плановой КАГ.

Таким образом, анализ опубликованных исследований показал, что современные разработки в области КТА и математического моделирования позволяют расширить рамки стандартного исследования коронарного русла, которое включает оценку не только анатомиче-

ских, но и функциональных параметров.

Перспективные направления математического моделирования коронарного кровотока по результатам объемной компьютерной томографии.

В настоящее время оценка ФРККАГ осуществляется в рамках крупномасштабных научных исследований и не является надежным диагностическим инструментом, одобренными официальными рекомендациями. Учитывая высокий диагностический потенциал неинвазивного определения ФРК, разработка гидродинамической модели коронарного кровотока является важнейшей задачей российской кардиологии. На сегодняшний день специалистами Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России разработана вычислительная модель кровотока на основе конечно-объемного метода аппроксимации уравнений движения жидкости.

Для применения процедур конечной аппроксимации уравнений движения жидкости необходимо построение трехмерной модели аорты и коронарных артерий по результатам томографического обследования, которое основано на трехмерном алгоритме «роста области из семени» (Seeded Region Growing). Окончательно триангуляция строится как поверхность множества вокселей, выделенного из общей модели кровеносной системы в ходе интерактивной полуавтоматической процедуры. Построенная поверхность нуждается в сглаживании, которое основано на алгоритме сглаживания типа Subdivision Surface (дробление поверхности). На основе математической трехмерной модели сосуда для задач гидродинамики автоматически строится расчетная сетка, которая для разрешения пограничных слоев использует призматическую сетку. Способ построения сетки позволяет существенно уменьшить количество расчетных ячеек при гидродинамических расчетах.

Вычислительная модель кровотока основана на конечно-объемной аппроксимации систем уравнений Навье-Стокса. Используется метод расщепления по физическим процессам, предусматривающий представление системы уравнений Навье-Стокса в виде уравнения для скорости и уравнения для давления. Особенностью этого метода является то, что перед началом расчета всех уравнений определяются скорости, удовлетворяющие закону сохранения массы на гранях ячеек, а затем решаются все остальные уравнения.

Решаемые гидродинамические задачи кровообращения соответствуют задачам тече-

ния вязкой жидкости по трубкам и требуют корректного задания граничных и начальных условий. Движение вязкой жидкости в сосуде осуществляется за счет продольного градиента давления, который создается «напорным сосудом». Работа сил давления при этом расходуется как на покрытие вязких потерь, так и на изменение кинетической энергии жидкости. Описание такого рода вброса жидкости определяет начальные условия кровотока. Одной из ключевых проблем является эластичность сосудов, которая определяется механическими свойствами сосудистой стенки как конструктивного элемента расчетной схемы. Для формирования полноценной расчетной модели требуется анализ распределения напряжений и деформаций

в стенке сосудов, растянутых давлением.

Вычислительная модель функционирования элементов системы кровообращения, описанная выше, опирается на фундаментальные физические законы, но требует тщательной проверки на экспериментальных данных с целью уточнения расчетных параметров.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-26012. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Mowatt G., Cummins E., Waugh N. et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technology Assessment*. 2008;12:iii-iv, ix-143.
2. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G. 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. *Journal American College Cardiology*. 2008; 52:1724–32.
3. Tesche C., De Cecco C.N., Caruso D. et al. Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *Journal Cardiovascular Computer Tomography*. 2016;10(3):199–206.
4. Chow B.J., Small G., Yam Y. et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: Coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2011; 4(5):463–472.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34:2949–3003.
6. Marco Roff, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37(3): 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
7. Терновой С.К., Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Шария М.А. Выявление нестабильности атеросклеротических бляшек у больных ишемической болезнью сердца методом мультиспиральной компьютерной томографии. *Креативная*

- кардиология*. 2015:1; 19-27.
8. *Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (под общ. Ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. 2-е изд., исправл. и доп.) Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2014: 1; 67-78.
9. Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Миронов В.М., Меркулова И.Н., Терновой С.К. Компьютерная томография в оценке состояния атеросклеротических бляшек коронарных артерий при сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология*. 2017: 1; 42-47.
10. Fischer J.J., Samady H., McPherson J.A., et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *American Journal Cardiology*. 2002; 90(3):210–215.
11. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354–1367.
12. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994; 89(3):1013–1022.
13. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *New England Journal Medicine*. 2014; 371(13):1208–1217.
14. 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(3):213– 224.
15. Sharma P, Itu L, Zheng X, et al. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hyperemia. *Conference proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012; 2012:6665–6668.
16. Grunau G.L., Min J.K., Leipsic J. Modeling of fractional ow reserve based on coronary CT angiography. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(1):336.
17. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quanti-

fication of fractional flow reserve: scientific basis. *Journal American College Cardiology* 2013;61(22):2233–2241.

18. Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of Applied Physiology*. 2016;121(1):42–52.

19. Tesche C., De Cecco C.N., Albrecht M.H. et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2017; 285(1):17–33. doi: 10.1148/radiol.2017162641.

20. Mantero S, Pietrabissa R, Fumero R. The coronary bed and its role in the cardiovascular system: a review and an introductory single-branch model. *Journal of Biomedical Engineering*. 1992;14(2):109–116.

21. Itu L, Sharma P, Kamen A, Suciu C, Comaniciu D. A novel coupling algorithm for computing blood flow in viscoelastic arterial models. *Conference proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2013; 2013:727–730.

22. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82(5):1595–1606.

23. Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of Biomedical Engineering*. 2010; 38(10):3195–3209.

24. Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Outflow boundary conditions for 3D simulations of non-periodic blood flow and pressure fields in deformable arteries. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2010;13(5):625–640.

25. Min JK, Koo BK, Erglis A, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: re-

sults from the prospective multicenter international DISCOVERFLOW study. *Journal Cardiovascular Computer Tomography*. 2012; 6(3):191–199.

26. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):881–889.

27. 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). *Journal American College Cardiology*. 2014;63(12):1145–1155.

28. 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. *Journal American College Cardiology*. 2016;68(5):435–445.

29. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography-fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *American Journal Cardiology*. 2015;116(9):1469–1478.

30. 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. *Academic Radiology* 2016;23(11):1402–1411.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.07.007>.

References:

1. Mowatt G., Cummins E., Waugh N. et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technology Assessment*. 2008; 12:iii-iv, ix-143.

2. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G. 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.

3. Tesche C., De Cecco C.N., Caruso D. et al. Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *Journal Cardiovascular Computer Tomography* 2016;10(3):199–206.

4. Chow B.J., Small G., Yam Y. et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: Coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2011;4(5):463–472.

5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC

guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013; 34:2949–3003.

6. Marco Roff, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016; 37(3): 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

7. Ternovoy S.K., Veselova T.N., Shabanova M.S., Shariya M.A. Identification of instability of atherosclerotic plaques in patients with coronary artery disease by multislice computed tomography. *Creative Cardiology*. 2015;1; 19-27 (in Russian).

8. Unstable stenocardia and myocardial infarction without persistent ST segment elevations on an electrocardiogram (edited by E.I. Chazov, Yu.A. Karpov). *Cardiology: news, views, education*. 2014; 1; 67-78 (in Russian).

9. Veselova, T.N., Shabanova, M.S., Mironov, V.M., Merkulova, M.N., Ternovoy, S.K. Computed tomography in the evaluation of coronary atherosclerotic plaques: Comparison with intravascular ultrasound. *Kardiologiya*. 2017; 1; 42-47 (in Russian).

10. Fischer J.J, Samady H., McPherson J.A., et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography ver-

sus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *American Journal Cardiology*. 2002; 90(3):210–215.

11. Pijls N.H., van Son J.A., Kırkeeide R.L., De Bruyne B., Gould K.L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993; 87(4):1354–1367.

12. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J.A., et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994; 89(3):1013–1022.

13. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H., et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *New England Journal Medicine*. 2014; 371(13):1208–1217.

14. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal Medicine*. 2009; 360(3):213–224.

15. Sharma P, Itu L, Zheng X, et al. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hypere-mia. *Conference proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012; 2012:6665–6668.

16. Grunau G.L., Min J.K., Leipsic J. Modeling of fractional ow reserve based on coronary CT angiography. *Current Cardiology Reports*. 2013; 15(1):336

17. Taylor C.A., Fonte T.A., Min J.K. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *Journal American College Cardiology*. 2013; 61(22):2233–2241.

18. Itu L., Rapaka S., Passerini T., et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of Applied Physiology*. 2016; 121(1):42–52.

19. Tesche C., De Cecco C.N., Albrecht M.H. et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2017; 285(1):17–33. doi: 10.1148/radiol.2017162641.

20. Mantero S, Pietrabissa R, Fumero R. The coronary bed and its role in the cardiovascular system: a review and an introductory single-branch model. *Journal of Biomedical Engineering*. 1992; 14(2):109–116.

21. Itu L, Sharma P, Kamen A, Suciuc C, Comaniciu D. A novel coupling algorithm for computing blood flow in viscoelastic arterial models. *Conference proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2013; 2013:727–730.

22. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990; 82(5):1595–1606.

23. Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of Biomedical Engineering*. 2010; 38(10):3195–3209.

24. Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Outflow boundary conditions for 3D simulations of non-periodic blood flow and pressure fields in deformable arteries. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2010; 13(5):625–640.

25. Min J.K., Koo B.K., Erglis A., et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *Journal Cardiovascular Computer Tomography*. 2012; 6(3):191–199.

26. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2013; 6(6):881–889.

27. 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). *Journal American College Cardiology*. 2014; 63(12):1145–1155.

28. 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. *Journal American Coll ege Cardiol-ogy*. 2016; 68(5):435–445.

29. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography-fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *American Journal Cardiology*. 2015; 116(9):1469–1478.

30. 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. *Academic Radiology* 2016; 23(11):1402–1411.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.07.007>.