

УДК 519.222+612.13

Статистичний аналіз даних моніторингу коронарного кровотоку для гемодинамічної оцінки ступеня стенозу коронарних артерій

Н. М. Кізілова¹, Д. М. Паккі¹¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна
email: dimapakki95@gmail.com

Досліджуються статистичні залежності між кривими тиску $P_a(t)$, $P_d(t)$ і швидкості кровотоку $V_a(t)$, що зареєстровані *in vivo* в коронарних артеріях пацієнтів безпосередньо до і після ділянки стенозу в рамках стандартної клінічної процедури розрахунку динамічних індексів FFR, HSR, CFR, і ряду інших, які загальноприйняті в хірургічній практиці. Показано, що при незначному стенозі, який не вимагає оперативного втручання, є кореляція між кривими, а їх спектр представлений трьома основними гармоніками. При значному стенозі, що вимагає негайного стентування, позитивна кореляція між $P_a(t)$ і $P_d(t)$ виражена слабше, а з кривою $V_a(t)$ є негативна кореляція. Спектр кривих значно складніший і містить високочастотні гармоніки. Для пацієнтів з так званої «сірої зони» експертне рішення про необхідність стентування може бути прийнято на підставі появи додаткових гармонік в спектрі і негативної кореляції між кривими $P_a(t)$, $P_d(t)$ і $V_a(t)$. Запропонований підхід може бути використаний для автоматичного прийняття рішення на основі машинного навчання і розробки відповідних математичних моделей.

Ключові слова: математичне моделювання, статистичний аналіз, стеноз, коронарні артерії, експертна система.

Statistical relationships between the pressure curves $P_a(t)$, $P_d(t)$ and blood flow velocity $V_a(t)$, recorded *in vivo* in the coronary arteries of patients before and after stenosis, as part of the standard clinical procedure for calculating dynamic indices FFR, HSR, CFR, and a number of other ones generally accepted in surgical practice are studied. It is shown that in the case of insignificant stenosis that does not require surgical intervention, there is a correlation between the curves, and their spectrum is represented by three main harmonics. In the case of significant stenosis requiring immediate stenting, the positive correlation between $P_a(t)$ and $P_d(t)$ is less pronounced, and there is a negative correlation with the $V_a(t)$ curve. The spectrum of the curves is much more complex and contains high-frequency harmonics. For patients from the so-called "gray zone", an expert decision on the need for stenting can be made based on the appearance of additional harmonics in the spectrum and a negative correlation between the $P_a(t)$, $P_d(t)$ and $V_a(t)$ curves. The proposed approach can be used for automatic decision-making based on machine learning and the development of appropriate mathematical models.

Key words: mathematical modeling, statistical analysis, stenosis, coronary arteries, expert system.

Исследуются статистические зависимости между кривыми давления $P_a(t)$, $P_d(t)$ и скорости кровотока $V_a(t)$, зарегистрированные *in vivo* в коронарных артериях пациентов непосредственно до и после участка стеноза в рамках стандартной клинической процедуры расчета динамических индексов FFR, HSR, CFR, и ряда других, общепринятых в хирургической практике. Показано, что при незначительном стенозе, не требующем оперативного вмешательства, имеется корреляция между кривыми и их спектр представлен тремя основными гармониками. При значительном стенозе, требующем немедленного стентирования, положительная корреляция между $P_a(t)$ и $P_d(t)$ выражена слабее, а с кривой $V_a(t)$ имеется отрицательная корреляция. Спектр кривых значительно сложнее и содержит высокочастотные гармониками. Для пациентов из так называемой «серой зоны» экспертное решение о необходимости стентирования может быть принято на основании появления дополнительных гармоник в спектре и отрицательной корреляции между кривыми $P_a(t)$, $P_d(t)$ и $V_a(t)$. Предложенный подход может быть использован для автоматического принятия решения на основе машинного обучения и разработки соответствующих математических моделей.

Ключевые слова: математическое моделирование, статистический анализ, стеноз, коронарные артерии, экспертная система.

1. Вступ

Стеноз коронарних артерій є однією з провідних причин погіршення якості життя, розвинення серцевої недостатності та інфаркту міокарда не тільки у літніх, а й у відносно молодих пацієнтів [1]. Стеноз є звуження судини, яке поступово розвивається внаслідок пошкодження її стінки, зміни структури і накопичення всередині кальцію, ліпідів та інших компонент у вигляді атеросклеротичної бляшки, закупорки тромбом, а також інших причин. Внаслідок звуження артерії кровоток через звужену ділянку різко знижується, а розташовані нижче за течією тканини відчувають нестачу кисню і поживних речовин (ішемію). На жаль, симптоми стенозу коронарних артерій проявляються лише на досить пізніх стадіях, коли ступінь звуження становить 50% і вище від вихідної площі просвіту артерії і коли в більшості випадків потрібно невідкладне розширення ділянки стенозу шляхом введення стента (операція стентування). Для прийняття рішення про необхідність стентування проводиться *in vivo* моніторинг гемодинамічних параметрів безпосередньо поблизу ділянки стенозу, а для прийняття рішення щодо стентування використовуються різні загальноприйняті індекси недостатності кровопостачання [2-5]:

- 1) Stenotic index $SI = D_{\min}/D_N$ (%) – відношення мінімального діаметра на ділянці стенозу D_{\min} до діаметру судини без стенозу D_N , або аналогічний індекс, який розрахований за відповідними площами просвіту судини, minimal lumen area $MLA = A_{\min}/A_N$ (%);
- 2) Fractional flow reserve $FFR = P_d/P_a$, де P_a і P_d – тиску, виміряні безпосередньо перед і після стенозу (Рис.1а) відразу після введення судинорозширювального агента, що різко знижує вплив опору системи мікроциркуляції на результати вимірювання; індекс показує втрати тиску на стенозі;
- 3) Hyperemic Stenosis Resistance $HSR = (P_a - P_d)/Q_a$, де Q_a – максимальна швидкість кровотоку, що виміряна перед стенозом; індекс характеризує гідравлічний опір стенозу;
- 4) Coronary flow reserve $CFR = V_{hyp}/V_{rest}$, де V_{hyp} і V_{rest} – середні швидкості кровотоку при гіперемії і в спокої; індекс показує резервні можливості ділянки русла до її швидкої перебудови в умовах гіперемії;
- 5) Index of microvascular resistance $IMR = V_{hyp} \cdot P_d$ дозволяє оцінити витрати енергії за рахунок гідравлічного опору ділянки русла;
- 6) Instantaneous wave-free ratio $iFR = P_d/P_a$ і instantaneous wave-free pressure gradient $iFG = (P_a - P_d)/L$ – відношення тисків і градієнт тиску на ділянці стенозу, які виміряні під час діастолі, коли вплив відбитих пульсових хвиль на результати вимірювання мінімальний без введення судинорозширювального агента (Рис.1б).

На сьогоднішній день немає єдиного підходу до використання індексів 1) -6) при прийнятті рішення про вибір лікування у конкретного пацієнта. Індекс FFR вважається «золотим стандартом» [5], проте багато хто воліє більш прості індекси SI і MLA, або ж індекс iFR, який не вимагає ін'єкцій вазодилаторів хоча складніший для розрахунків. У відповідності зі стандартами прийняття рішення на основі FFR, пацієнти з $FFR > 0.8$ не вимагають оперативного втручання, так як стеноз не викликає критичного зменшення коронарного кровотоку. Пацієнти з $FFR < 0.7$ вимагають негайної імплантації стента, а для пацієнтів з $FFR = 0.7-0.8$ (так звана «сіра зона») рішення приймається консиліумом лікарів на основі лікарського досвіду та інтуїції. Таким чином, задача порівняльної ефективності різних показників, виявлення їх фізичного сенсу на математичних моделях і розробка індексів для прийняття рішень для пацієнтів «сірої зони» залишається актуальною. У даній роботі наведені результати статистичного аналізу кривих $P_a(t)$, $P_d(t)$, $Q_a(t)$ і кореляції параметрів цих кривих з індексами SI, MLA і FFR, що потрібні для подальшої розробки математичних моделей, які могли б використовуватися при прийнятті рішення про необхідність стентування для конкретного пацієнта в реальному часі, в тому числі з використанням методів штучного інтелекту [6].

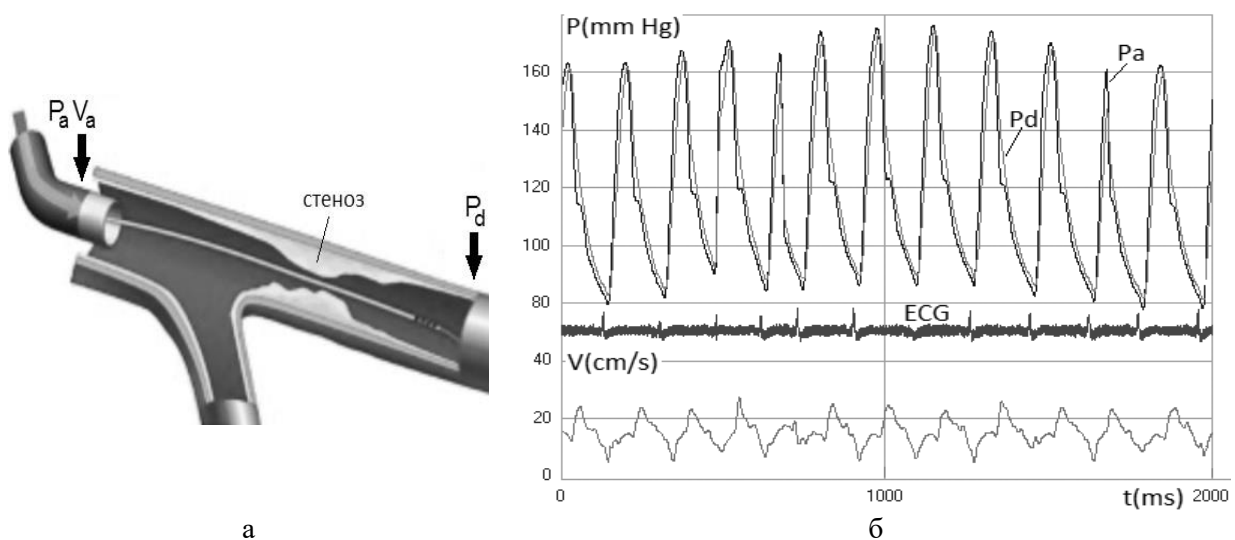


Рис.1. Стеноз ділянки артерії і локалізація місць вимірювання параметрів кровотоку (а) з прикладами виміряних залежностей $P_a(t)$, $P_d(t)$, $V_a(t)$ до введення вазодилатора (б).

2. Матеріали і методи

Залежності $P_a(t)$, $P_d(t)$, $Q_a(t)$ (Рис.2а-в), які були виміряні на різних групах пацієнтів за допомогою стандартної методики Volcano CORE™/CORE™™Mobile/S5/S5i™ FFR/IFR® Software with Case Manager, були взяті з відкритої бази даних. Вимірювання проводились з кроком за часом $\Delta t = 5$ мс. Під час вимірювань трубка катетера вводиться в коронарну артерію, в якій раніше за даними комп'ютерної томографії (КТ) або ангіографії (АГ) було виявлено стеноз (Рис.1а). Після фіксації внутрішня частина катетера (тонкий гнучкий дріт) просувається крізь стеноз і фіксується на деякій відстані (~ 1 см) за ним. Тиски $P_a(t)$, $P_d(t)$ і швидкість кровотоку $V_a(t)$ вимірюються в стані спокою синхронно з кардіограмою (ECG) Рис.1б. Піки амплітуди ECG відповідають часу початку скорочення серця. Після цього через катетер вводиться порція вазодилататора, гідравлічний опір мікросудин різко падає, кровоток зростає, і при цьому знову вимірюються криві $P_a(t)$, $P_d(t)$, $Q_a(t)$. Всього для аналізу було відібрано 30 наборів даних зі значеннями $FFR > 0.8$ (9 пацієнтів), $FFR < 0.7$ (11 пацієнтів) і $0.7 < FFR < 0.8$ (10 пацієнтів).

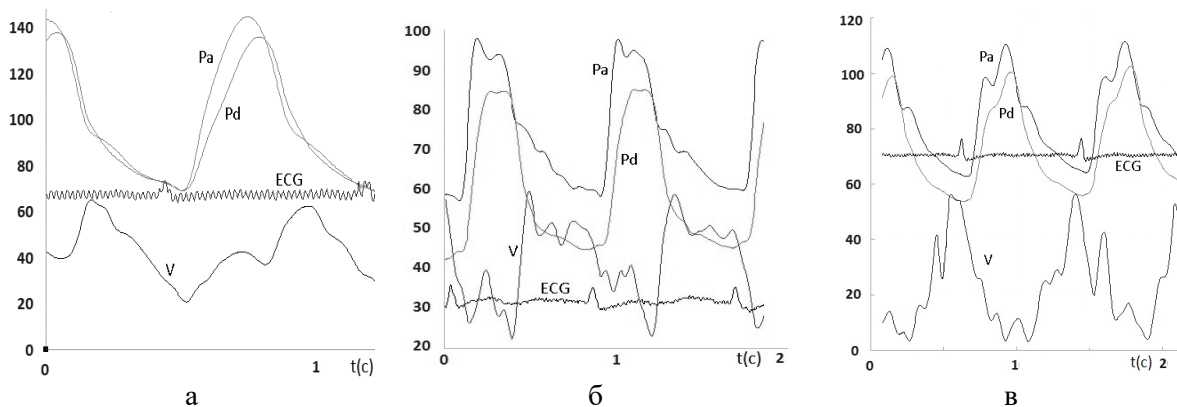


Рис.2. Типові залежності $P_a(t)$, $P_d(t)$, $V_a(t)$ при гиперемії для здорового пацієнта (а), який потребує негайного стентування (б) і пацієнта із «сірої зони» (в).

Раніше зазначалося (див. згляд літератури в [4,6,7]), що при помірному стенозі ($MLA > 80\%$, $FFR > 0.85$) динаміка кривих $P_a(t)$ і $P_d(t)$ в діастолу відрізняється незначно (Рис.2а). При критичному стенозі ($MLA < 50\%$, $FFR < 0.7$) на кривих $P_d(t)$ з'являється двухфазная релаксація з двома різними часами - швидка і повільна (Рис.2б). Для пацієнтів з «сірої зони» (Рис.2в) спостерігається проміжна реакція, яку важко описати однозначними наборами значень SI , MLA , FFR та ін. Було показано, що різні види залежностей $P_a(t)$, $P_d(t)$, $V_a(t)$ можна пояснити на основі трьохкамерної моделі артерії, в якій середня камера відповідає ділянці стенозу з підвищеним гідравлічним опором [7]. При певних наборах значень параметрів моделі вдається описати всі три види залежностей (Рис.2а-в), включаючи чітку релаксацію з двома часами загасання тиску. У зв'язку з труднощами оцінки локальних біомеханічних параметрів моделі [7], великий інтерес представляє можливість додаткової класифікації ступеня вираженості стенозу шляхом статистичного аналізу зареєстрованих гемодинамічних кривих.

Всі виміряні криві згладжувались методом зваженого ковзного середнього, що дозволяє зберігати значення локальних максимумів і мінімумів функції:

$$F(t_i) = \frac{2}{s(s+1)} \sum_{j=1}^s j \cdot f(t_{i-j}), \quad s = \begin{cases} 1, & i = 1, n \\ 3, & i = 2, n-1, \\ 5, & 2 < i < n-1 \end{cases}$$

де $f(t_i)$ і $F(t_i)$ - вихідні і згладжені значення виміряних дискретних кривих.

Потім за піковими значеннями ECG на кривих $P_a(t)$, $P_d(t)$, $Q_a(t)$ виділялися окремі коливання. Оскільки ритм серцевих скорочень характеризується істотною варіабельністю і випадковими коливаннями амплітуди, все окремі коливання наводилися до стандартної довжини $t = T^* = 1$, де T^* - безрозмірний період скорочень серця, і значенню максимуму $P = P^* = 1$, де P^* - систолічний тиск. Оскільки значення T^* і P^* різні як у різних пацієнтів, так і у одного пацієнта до і після введення вазодилататора, приведення до безрозмірного вигляду має важливе значення для усунення коливань, які обумовлені не мірою стенозу артерії, а різними фізіологічними і зовнішніми факторами.

Спектральний і кореляційний аналіз кривих $P_a(t)$, $P_d(t)$, $Q_a(t)$ проводився за допомогою вбудованих функцій Python 3.8.2. Для розрахунків спектра використовувалося дискретне перетворення Фур'є

$$X_j = \sum_{k=1}^N F_k \exp\left(-\frac{2\pi i}{N+1} kj\right), \quad j=1,2,\dots,N.$$

3. Результати і обговорення

На Рис.3а-в представлені результати спектрального аналізу кривих $P_a(t)$, $P_d(t)$, $V_a(t)$, які були наведені на Рис.2а-в. Аналогічні залежності були отримані для всіх 30 наборів даних в спокої і після введення вазодилатора. В Табл.1 представлені результати розрахунків коефіцієнтів кореляції всіх пар кривих з набору $P_a(t)$, $P_d(t)$, $V_a(t)$.

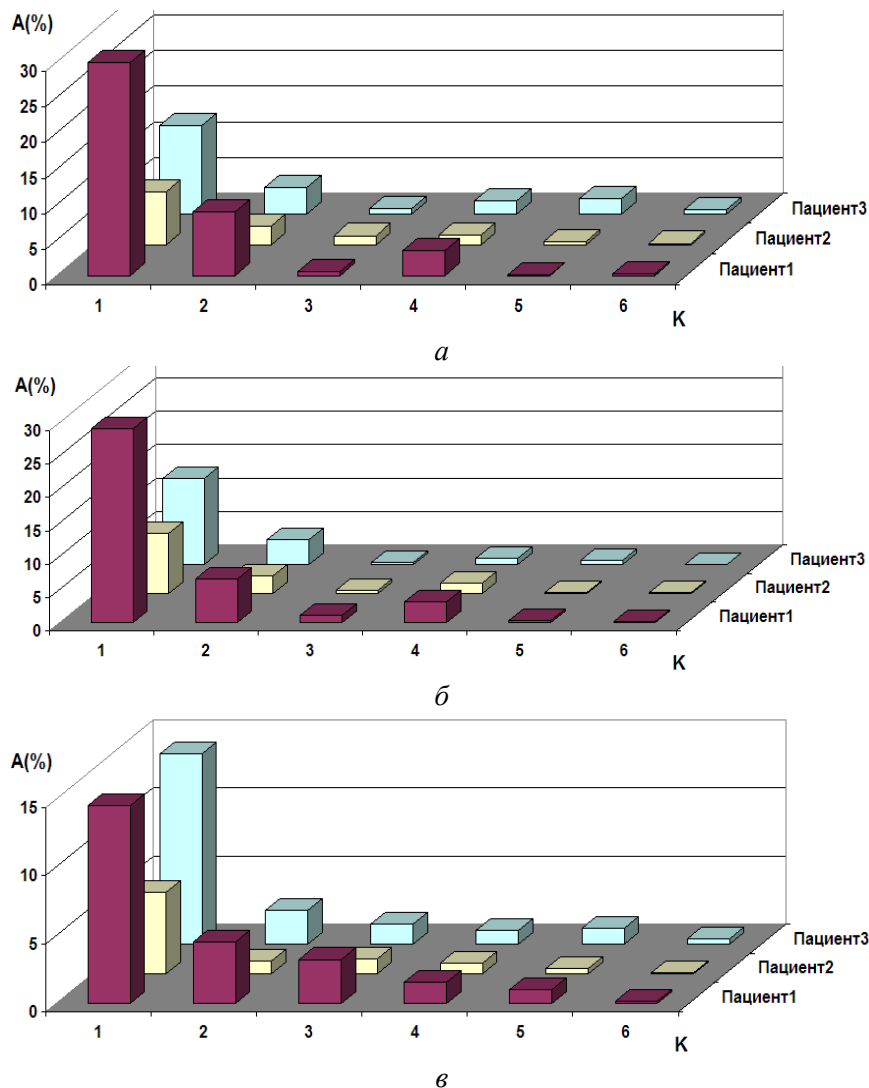


Рис.3. Амплітуди $A(\%)$ перших $K=6$ гармонік кривих $P_a(t)$ (а), $P_d(t)$ (б), $V_a(t)$ (в) для пацієнтів, які представляють три групи з різною виразністю стенозу коронарних артерій.

Основна гармоніка спектра кривих тиску і швидкості відповідає скороченням серця, які генерують збурення тиску і швидкості за рахунок різкого збільшення артеріального тиску на вході в русло і вбросу порції крові з лівого шлуночка. Збурення поширюється вздовж русла, що генерує відбиті хвилі на ділянках розгалужень артерій та інших неоднорідностях, в тому числі на вхідній і вихідній ділянках стенозу. Основними гармоніками спектра тиску у випадку $FFR > 0.8$ (пацієнт 1 на Рис. 3) як до, так і після введення вазодилатора є 1, 2 і 4 гармоніки. В спектрі швидкості присутні перші 5-6 гармонік і їх частки монотонно зменшуються. У пацієнтів зі

значним стенозом ($FFR < 0.7$, пацієнт 2 на Рис.3) спектр тиску ускладнюється: вклад 1-й гармоніки різко знижується і зростає частка 2-4 гармонік, а в деяких випадках і 5-й гармоніки. В спектрі швидкості також значно зменшується внесок 1-й гармоніки, а розподіл решти по амплітуді стає немонотонним. У пацієнтів з «сірої зони» (пацієнт 3 на Рис.3) проявляються риси як першої, так і другої груп, в залежності від ступеня впливу стенозу на уповільнення течії крові за рахунок відбитих хвиль та підвищеного гідравлічного опору стенозу. Таким чином, зниження амплітуди основної гармоніки, поява в спектрі тиску 3-й і 5-й гармонік, немонотонність амплітуд гармонік швидкості можна вважати додатковими параметрами, які дозволяють виділити з групи пацієнтів з «сірої зони» таких, які потребують негайного стентування.

Табл.1. Коефіцієнти кореляції різних пар кривих для пацієнтів 1-3.

	$\kappa(P_a, P_d)$	$\kappa(P_a, V_a)$	$\kappa(P_d, V_a)$
Пацієнт1	0.9419	0.1522	0.2613
Пацієнт2	0.9576	-0.6108	-0.6419
Пацієнт3	0.8809	-0.5791	-0.6514

У всіх досліджених випадках спостерігалася позитивна кореляція ($\kappa \sim 0.9$) кривих $P_a(t)$ і $P_d(t)$ (Табл.1). У пацієнтів з $FFR > 0.8$ кореляції тисків і швидкості були незначні, але також з $\kappa > 0$, тоді як у випадку $FFR < 0.7$ ці кореляції були завжди нешкідливими. В групі «сірої зони» у випадках з описаними вище змінами спектра коефіцієнти кореляції були також негативними, що може служити додатковим діагностичним параметром для прийняття рішень.

4. Висновки

На основі проведеного статистичного аналізу встановлено закономірності у вигляді співвідношень між амплітудами гармонік і коефіцієнтами кореляцій кривих тисків $P_a(t)$, $P_d(t)$ і швидкості, які дозволяють виділити в групі пацієнтів «сірої зони» ті стенози, які вимагають негайного стентування. В інших випадках потрібне додаткове обстеження з метою виявлення стенозів, які найбільше істотно впливають на погіршення кровопостачання міокарда. Отримані набори додаткових діагностичних параметрів легко формалізуються, можуть бути протестовані на математичних моделях вигляду [4,6,7], використані для машинного навчання і впровадження методів штучного інтелекту для прийняття рішень в реальному часі в практиці кардіохірурга.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D., et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circulation Research*. 2017. 120(2). pp. 366–380.
2. Sen S., Escaned J., Malik I.S., et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis. *Journal of American College of Cardiology*. 2012. 59(15). pp. 1392-402.
3. Kizilova N. Diagnostics of coronary stenosis: analysis of arterial blood pressure and mathematical modeling. *Biomedical Engineering Systems and Technologies. Springer Series on Communications in Computer and Information Science*. Plantier, G., Schulz, T., Fred, A., Gamboa, H. (Eds.) 2015. pp. 299-312.
4. Solovyova H., Kizilova N., Mizerski J. Nonlinear model of blood flow through stenosed coronary arteries. Proceedings of the 5th International Conference on Nonlinear Dynamics, Kharkov, Ukraine. 2016. pp. 384-389.
5. Mangiacapra F., Bressi E., Sticchi A., Morisco C., Barbato E. Fractional flow reserve (FFR) as a guide to treat coronary artery disease. *Expert Reviews of Cardiovascular Therapy*. 2018. 16(7). pp. 465-477.
6. Kizilova N. Multidisciplinary Approaches in cancer diagnosis and treatment: towards patient-specific predictive oncology. *Acta Scientific Cancer Biology*. 2019. 3(8). pp. 1-2.
7. Kizilova N. Three chamber model of human vascular system for explanation the quasi-regular and chaotic dynamics of the blood pressure and flow oscillations. *Applied Non-Linear Dynamical Systems. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics*, Vol. 181. Jan Awrejcewicz (ed). 2016. pp. 209-220.

REFERENCES

1. Mensah, G.A., Wie, G.S., Sorlie, P.D., et al. „Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications.” *Circulation Research*. 120(2). pp. 366–380. 2017.
2. Sen, S., Escaned, J., Malik, I.S., et al. “Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis.” *Journal of American College of Cardiology*. 59(15). pp. 1392-402. 2012.
3. Kizilova, N. „Diagnostics of coronary stenosis: analysis of arterial blood pressure and mathematical modeling.” *Biomedical Engineering Systems and Technologies. Springer Series on Communications in Computer and Information Science*. Plantier, G., Schulz, T., Fred, A., Gamboa, H. (Eds.) pp. 299-312. 2015.
4. Solovyova, H., Kizilova, N., Mizerski, J. “Nonlinear model of blood flow through stenosed coronary arteries.” Proceedings of the 5th International Conference on Nonlinear Dynamics, Kharkov, Ukraine. pp. 384-389. 2016.
5. Mangiacapra, F., Bressi, E., Sticchi, A., Morisco, C., Barbato, E. „Fractional flow reserve (FFR) as a guide to treat coronary artery disease.” *Expert Reviews of Cardiovascular Therapy*. 16(7). pp. 465-477. 2018.
6. Kizilova, N. „Multidisciplinary Approaches in cancer diagnosis and treatment: towards patient-specific predictive oncology. *Acta Scientific Cancer Biology*. 3(8). pp. 1-2. 2019.
7. Kizilova, N. „Three chamber model of human vascular system for explanation the quasi-regular and chaotic dynamics of the blood pressure and flow oscillations.” *Applied Non-Linear Dynamical Systems. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics*, Vol. 181. Jan Awrejcewicz (ed). pp. 209-220. 2016.

Кізілова Наталія Миколаївна – доктор фізико-математичних наук, професор кафедри прикладної математики, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків-22, Україна, 61022; e-mail: n.kizilova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9981-7616.

Kizilova Natalya M. - DSc, professor of the Department of Applied Mathematics, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: n.kizilova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9981-7616.

Кизилова Наталья Николаевна - доктор физ.-мат. наук, профессор кафедры прикладной математики, Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков-22, Украина, 61022; e-mail: n.kizilova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9981-7616.

Паккі Дмитро – студент факультету математики і інформатики, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків 22, Україна, 61022; e-mail: dimapakki95@gmail.com ; ORCID: 0000-0003-4381-0348.

Pakki – student, Faculty of Mathematica and Informatics, V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine; ; e-mail: dimapakki95@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4381-0348.

Пакки – студент факультета математики и информатики, Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков – 22, Украина, 61022; e-mail: dimapakki95@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4381-0348.