

На правах рукописи

Гасанова Рена Мамед кызы

**МЕТОД 3-/4 D ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ПАТОЛОГИИ КОНОТРУНКУСА И АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ
АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ
ПЕРЕГОРОДКИ У ПЛОДА**

/Кардиология - 14.01.05/

/Лучевая диагностика, Лучевая терапия – 14.01.13/

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Беспалова Елена Дмитриевна**
доктор медицинских наук **Бокерия Екатерина Леонидовна**

Официальные оппоненты:

Дегтярева Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующая кафедрой детской кардиологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Детская инфекционная клиническая больница № 6» Департамента здравоохранения Москвы.

Котлукова Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», врач консультант, детский кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы.

Юдина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор курса пренатальной диагностики ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заведующая отделением УЗИ Клиники «Мать и дитя» Ходынское поле ООО «Ивамед».

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» ноября 2018 г. в «__» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайте www.bakulev.ru

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь ДС, д.м.н.

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Аномалии конотрункуса – врожденные пороки сердца, характеризующиеся аномальным развитием конотрункальной перегородки. Эти аномалии составляют 1/5 часть пренатально диагностированных врожденных пороков сердца (Sivanandam S., Glickstein J.S., Printz B.F. et al., 2006). По данным литературы примерно в 20% случаев диагностики пороков конотрункуса были допущены диагностические ошибки, а именно, не корректно было установлено пространственное взаиморасположение магистральных сосудов (Tometzki A.J., Suda K., Kohl T. et al., 1999).

До 40-50% сложных врожденных пороков сердца не диагностируются при обычном УЗ-скрининге, где стандартная 4-х камерная проекция, как правило, оказывается неинформативной (Allan L., Benacerraf B.R., Copel J.A. et al., 2001).

Кроме того, отклонения от нормы в 4-х камерной проекции выявляются лишь в 30% случаев пороков конотрункуса (Paladini D., Rustico M., Todros T. et al., 1996).

При использовании двухмерного ультразвукового исследования общий артериальный ствол диагностировался всего лишь в 1% случаев пренатальной диагностики всех врожденных пороков сердца (Duke C., Sharland G.K., Jones A.M., 2001).

По мнению большинства пренатальных диагностов, диагностика атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки (АЛА, ДМЖП) – одна из самых сложных диагностических задач. В отличие от постнатальной диагностики данного порока, внутриутробное выявление его часто требует проведения дифференциальной диагностики с такими сложными ВПС, как критическая форма тетрады

Фалло (ТФ), общий артериальный ствол (ОАС), синдром гипоплазии правых отделов сердца (Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Тюменева А.И., Гасанова Р.М., 2009).

К сожалению, распространенность ТФ среди новорожденных значительно выше (Белозеров Ю.М., 2004), чем среди плодов, что говорит о том, что она до сих пор остается патологией, плохо выявляемой на пренатальном этапе (Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Тюменева А.Н., 2007).

У 49-90% пациентов с транспозицией магистральных артерий (ТМА) диагноз был поставлен только постнатально (Goncalves L.F., Espinoza J., Romero R. Et al., 2004).

С появлением трехмерных технологий появилась возможность более «глубинного» изучения «проблемных анатомических зон», не доступных для визуализации при 2D-ЭХОКГ (Pushparajah K., Barlow A., Tran V-H et al., 2013). Необходимость решения проблем точной топической диагностики пороков конотрункуса определила цель и задачи исследования.

Цель исследования:

Изучить возможности 3-4 D эходоплеркардиографических режимов в диагностике пороков конотрункуса и атрезии легочной артерии у плода.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностические возможности метода 3-4D эхокардиографии в выявлении пороков конотрункуса и атрезии легочной артерии у плода на разных сроках гестации.
2. Разработать диагностический алгоритм исследования пороков конотрункуса и атрезии легочной артерии у плода в 3-4 D эхокардиографических режимах.

3. Разработать протокол исследования сердца плода в трехмерном многосрезовом режиме.
4. Разработать дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий проводить точную пренатальную диагностику ОАС и АЛА высоких степеней.
5. Провести сравнительный анализ возможностей двухмерного В-режима и 3-4D в диагностике пороков конотрункуса и АЛА.
6. Определить возможности трехмерного ультразвукового исследования сердца в ретроспективной диагностике пороков конотрункуса и АЛА.

Научная новизна и практическая значимость

В настоящем исследовании впервые систематизированы возможности трех-/четырёхмерной эхокардиографии в диагностике пороков конотрункуса, начиная с 19 недели беременности. Проведенная работа позволит расширить возможности комплексной ЭхоКГ в режимах 2-/3-/4 D в точной топической диагностике пороков конотрункуса. Разработка новых пошаговых алгоритмов работы в режимах объемной визуализации вне зависимости от сроков беременности поможет повысить качество и уровень пренатальной диагностики пороков конотрункуса у женщин, входящих в группу повышенного риска. Точная топическая диагностика пороков конотрункуса на ранних сроках гестации позволит дифференцировать прогностически благоприятные и неблагоприятные их формы и снизить процент новорожденных с тяжелыми формами порока.

Внедрение в практику. Материалы диссертационной работы используются в Перинатальном кардиологическом центре ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, г. Москва.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обоснование необходимости широкого внедрения методов объемной эхокардиографии плода с целью повышения диагностической точности метода в выявлении группы пороков конотрункуса.
2. Определение рекомендаций, направленных на увеличение точности оценки перинатального прогноза и тактики ведения беременности при выявлении различных форм аномалий конотрункуса.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на: XVII, XVIII и XXI Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2013, 2014, 2017 гг.); VIII и XI Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2014, 2015 гг.); XVII, XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2015, 2016гг.). Диссертационная работа апробирована в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ 25 апреля 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 202 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 275 источников: 26 отечественных и 249 зарубежных. Текст иллюстрирован 28 таблицами, 11 диаграммами и 46 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена в Перинатальном кардиологическом центре ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» МЗРФ, куда из женских консультаций Москвы и Московской области, а также всей Российской Федерации направляются беременные женщины группы высокого риска развития ВПС у плода. С использованием ультразвуковых систем Voluson 730 pro, Voluson E8 эксперт, GE Medical Systems (Австрия) при помощи технологии STIC, с января 2012 по декабрь 2016 гг. нами были забраны объемные данные сердца плода на уровне четырехкамерного среза на поперечном сечении грудной клетки плода в 3-/4D режиме у пациенток, поступивших в наше отделение с подозрением на порок конотрункуса, при помощи гибридных механических и объемных датчиков (С 1-5, RAB 6-D, AB 2-7 и RAB 2-5L). Время забора данных составило от 7.5 до 15 секунд, угол измерения в зависимости от срока беременности и двигательной активности плода колебался от 20° до 40°. Средний гестационный срок обследованных женщин составил 24.4 нед. (от 14 до 41 недели беременности). Всем пациенткам проводилась подробная ЭХОКГ плода, включающая в себя стандартные срезы с применением ЦДК согласно с основными рекомендациями Международного Общества Ультразвука в Акушерстве и Гинекологии (ISUOG) (Carvalho J.S., Allan L.D., Chaoui R et al., 2015). Полученные сердечные параметры заносились в стандартный протокол ЭХОКГ, ранее разработанный в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Тюменева А.И., Гасанова Р.М., 2009). Объемы, не содержащие срезов верхнего средостения, были исключены из исследования. Стандартизированный метод был разработан на нормальных сердцах для анализа объемных данных, что позволило

получить изображение путей оттока из желудочков и межжелудочковой перегородки в фас. Это было достигнуто путем ретроспективного анализа забранных объемов непосредственно на аппарате и технологии Omni View. Этот метод был затем протестирован на сердцах 50 нормальных плодов на 15-38 неделе беременности. В качестве демонстрации техники работы в режимах Omni View и VCI были использованы объемные данные нормальных плодов на 18, 26 и 32 неделе беременности. Кроме того, техника была применена к объемным данным 327 плодов с пороками конотрункуса (подтвержденными на постнатальной эхокардиографии или на операции):

- ✓ транспозиция магистральных сосудов (N=60),
- ✓ тетрада Фалло (N=113),
- ✓ атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки и общий артериальный ствол (N=88)
- ✓ двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС ПЖ) (N=66).

Описание техники наложения «трех линий».

Суть метода состоит в том, что через четырехкамерный срез сердца плода проводятся три независимые линии, пересекающиеся в районе креста сердца. Применяя эту методику можно визуализировать одновременно три независимые друг от друга плоскости:

- а) межжелудочковая перегородка в фас с магистральными сосудами (легочная артерия спереди от аорты);
- б) легочная артерия с продолжением в протоковую дугу в сагиттальной проекции;
- в) выводной тракт левого желудочка по длинной оси с отходящей от него аортой.

Методика позволила получить все необходимые плоскости у всех 50 здоровых плодов.

Все «STIC-объемы» были отображены с помощью мультиплоскостного режима, который демонстрирует структуры сердца в трех ортогональных плоскостях (панели А, В, и С). Методика проводилась в следующей последовательности:

1) На панели А изображение апикального четырехкамерного среза вращается по оси Z таким образом, чтобы поперечное сечение нисходящей аорты приходилось на 6 часов воображаемого циферблата, а левый желудочек был ориентирован в левую сторону изображения.

2) Точка ориентации размещается в просвет нисходящей аорты на панели А, что тут же позволяет визуализировать коронарный срез нисходящей аорты на панели С. Изображение на панели С вращается по Z оси так, чтобы аорта изображалась в вертикальном или полувертикальном положении. Это дает возможность получить продольный срез протоковой дуги на панели В. Следующим шагом точка ориентации размещается на крест сердца на панели А.

3) Активируется опция Omni View и три независимые линии (линии 1, 2, 3) накладываются на четырехкамерный срез от начала до конца изображения так, чтобы жирная точка на конце линии была ориентирована вниз. Каждая линия активируется нажатием соответствующей кнопки на сенсорной панели управления аппарата. После того как линии зафиксированы их можно вращать либо перемещать в любую часть изображения, получая таким образом различные диагностические сердечные срезы, образованные в соответствии с прохождением линии.

Следующим этапом опишем последовательно изображения, получаемые при наложении каждой линии:

- 1) межжелудочковая перегородка в фас с магистральными сосудами (легочной артерией перед аортой): линия 1 (желтая) начинается от грудной стенки, проходит через межжелудочковую перегородку, крест сердца и межпредсердную перегородку, заканчивается в правом легком;
- 2) легочная артерия с продолжением в продольный срез артериального протока: линия 2 (фиолетовая) проходит через правый желудочек, крест сердца, левое предсердие и нисходящую аорту примерно под углом в 45° (наполовину) между линией 1 и воображаемой линией (пунктирные линии), проведенной через трехстворчатый клапан. Анатомические структуры, визуализирующиеся в этой плоскости соответствуют легочной артерии и продольному срезу артериального протока;
- 3) выходной тракт левого желудочка по длинной оси с отходящей от него аортой: линия 3 (голубая) проходит через левый желудочек, крест сердца и правое предсердие под углом примерно в 30° (одна треть) между линией 1 и воображаемой линией (пунктирные линии), проведенной через митральный клапан.

Технику получения трех независимых проекций можно назвать техника «*трех линий*». Все три независимые плоскости, одновременно визуализированные вместе с оригиналом четырех камер, можно запустить в виде непрерывной кинопетли.

В зависимости от качества изображения, может быть активирована опция VCI с толщиной срезов 2 мм. Это позволяет сделать изображение сглаженным благодаря более четкой границе между различными тканями.

Визуализация сагиттальной проекции артериального протока.

Сагиттальный срез артериального протока может быть легко получен при заборе объема в режиме STIC путем приведенного выше

пошагового алгоритма действий в режиме 4D-ЭхоКГ. В ходе работы мы попытались оценить роль сагиттального среза артериального протока в диагностике пороков конотрункуса.

В 4D режиме нами были получены поперечные срезы грудной клетки с последующим сохранением объемных данных в памяти аппарата. Набор объемных данных (N=430) был поделен на 3 группы:

- 1) контрольная (N=50), без ВПС;
- 2) с пороками конотрункуса (N=327);
- 3) с другими ВПС (N=53).

Полученные объемные данные были ретроспективно обработаны в режиме офлайн непосредственно на аппарате.

Все забранные объемные данные были проанализированы с помощью мультипланарной реконструкции, которая позволяет одновременно отображать изображения сердца плода в трех ортогональных плоскостях.

Сагиттальная проекция артериального протока визуализировалась при помощи первых двух шагов ранее описанного пошагового алгоритма исследования сердца плода в 4D режиме, что позволило одновременно получить изображения сердца в трех стандартных проекциях.

Визуализация проекции «D – соединения»

В ходе нашего исследования мы заметили, что у плодов с ТФ (N=113) в срезе через три сосуда и трахею на уровне верхнего средостения вместо привычного для нормы «V-соединения» часто выявляется соединение расширенной восходящей аорты с легочной артерией, напоминающее букву «D» латинского алфавита, тем самым образуя «D-соединение». В большинстве случаев классической ТФ этот знак был первым признаком, выявление которого было достаточным для

того, чтобы заподозрить порок сердца. Впоследствии мы оценили частоту выявления этого признака в нашей серии наблюдений в течение последних 5 лет.

Аорта плода оценивалась на протяжении от выходного тракта левого желудочка до нисходящей аорты на поперечном срезе верхнего средостения. У плодов, находящихся в головном предлежании с позвоночником кзади, «D-соединение» было определено в качестве типичного ультразвукового признака в проекции трех сосудов и трахеи, показывая тем самым типичное для ТФ расширение восходящего отдела аорты.

Наличие или отсутствие буквы «D» в так называемом «D – соединении» было частью стандартной процедуры оценки среза верхнего средостения на уровне трех сосудов и трахеи и было включено в качестве характерного ультразвукового признака в протокол базы данных. Мы подсчитали частоту встречаемости данного признака в случаях с ТФ и проанализировали его наличие в зависимости от степени легочной обструкции, а также от лево-/правого расположения дуги аорты. Полученный результат сравнивался с группой плодов с нормальным строением сердца и с плодами с другими ВПС.

Оценка внутреннего угла α , характеризующего особенности взаиморасположения магистральных артерий

Анализ забранных объемов у плодов с ТМА (N=60) начинался с изучения 4-х камерной проекции на панели А. Изображение было перевернуто верхушкой сердца вверх таким образом, чтобы вертикальная ось проходила вдоль межжелудочковой перегородки, а горизонтальная вдоль атрио-вентрикулярных клапанов. Точка ориентации устанавливалась на уровне сердечного креста, чуть выше соединения митрального и трехстворчатого клапанов. При правильном

выравнивании этих структур, на панели С были получены атриовентрикулярные и полулунные клапаны по короткой оси.

Для того, чтобы охарактеризовать пространственные взаимоотношения магистральных сосудов и а-в клапанов, на панели С были проведены две воображаемые линии: первая проходила по центру митрального и трикуспидального клапанов, а вторая соединяла аортальный и легочный клапаны.

После этого был подсчитан внутренний угол α между этими двумя линиями. Чтобы свести к минимуму погрешности от сердечных сокращений, мы измеряли внутренний угол α только в конце диастолы. Угол считался положительным, когда линия 2 пересекала линию 1 сверху справа вниз налево, и отрицательным, когда линия 2 пересекала линию 1 сверху слева вниз направо.

Всем плодам дополнительно проводился также забор объемного материала в режиме ЦДК.

Постобработка включала следующие шаги: стандартизация изображения в окне захвата, после процедура, описанная ранее. Затем активизировалась функция секторальной реконструкции и область интереса (ROI-box) была помещена в зону атриовентрикулярных клапанов таким образом, чтобы активная зеленая линия находилась со стороны предсердий.

В случаях, когда сосудистые кольца не могли быть четко визуализированы в этой проекции, зеленая линия помещалась с желудочковой стороны. Для оптимизации серошкального компонента изображения был выбран режим «прозрачного тела», а для цветного Допплеровского – поверхностный режим. После получения качественного изображения отверстий четырех клапанов кинопетли реконструированных изображений кадр за кадром были тщательно

просмотрены для отбора лучших, где наиболее четко в режиме ЦДК определялось пространственное расположение атриовентрикулярных и сосудистых клапанов. Для определения пространственного взаиморасположения МА была использована классификация, представленная Massoudy и др. (Massoudy P., Baltalarli A., de Laval M.R. et al., 2002). Она включает 5 различных вариантов взаиморасположения МА в порядке частоты их встречаемости:

- 1) аорта спереди и справа от ЛА;
- 2) аорта непосредственно кпереди от ЛА;
- 3) сосуды, расположенные бок обок, с аортой справа и ЛА слева;
- 4) аорта спереди и слева от ЛА;
- 5) аорта позади и справа от ЛА.

Оценка расположения дефекта МЖП относительно магистральных сосудов у плодов с ДОС ПЖ

В базу данных были включены плоды с пренатально установленным диагнозом двуотточного правого желудочка ($N = 66$). Из исследования были исключены плоды с атрезиями атриовентрикулярных клапанов, выраженной гипоплазией одного из желудочков, которые могли бы оказать значительное влияние на постнатальный исход.

В исследование были включены случаи с обычным строением предсердий, атриовентрикулярной конкордантностью, двойным выходом магистральных сосудов от правого желудочка и относительно сбалансированными размерами левого и правого желудочков.

Реконструированные трехмерные проекции включали в себя, во-первых, срез через верхушку сердца, полученный помещением зоны интереса в область креста сердца с обхватом атриовентрикулярных клапанов кривой зеленой линией со стороны желудочков, который

позволяет визуализировать в одной проекции митральный и трикуспидальный клапаны, дефект межжелудочковой перегородки и позицию магистральных артерий относительно нее.

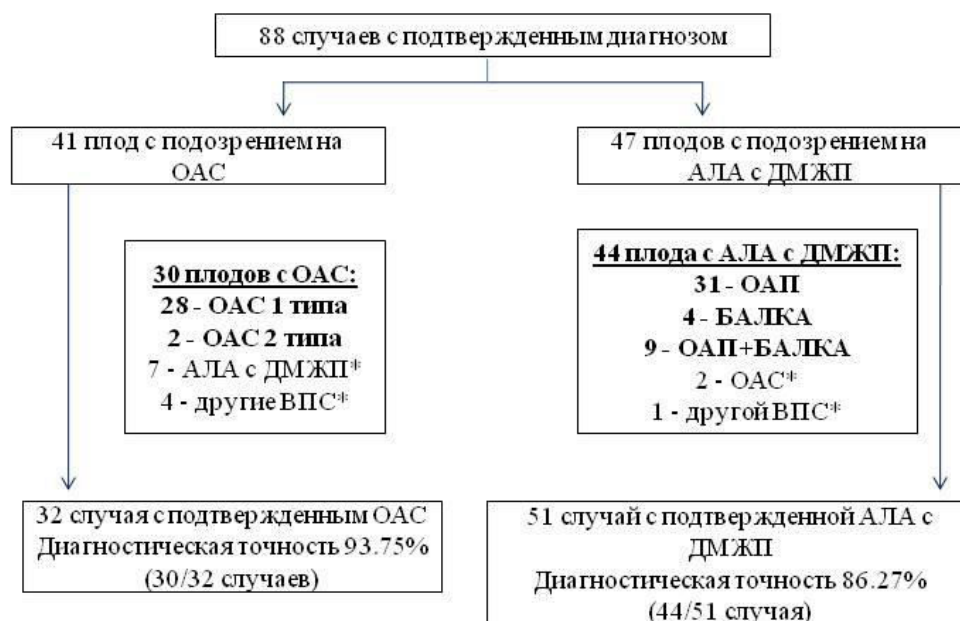
Во-вторых, срез через свободную стенку правого желудочка, полученный путем помещения зоны интереса кривой зеленой линией со стороны правого желудочка, позволяет визуализировать межжелудочковую коммуникацию анфас и позицию трехстворчатого клапана и магистральных сосудов относительно ДМЖП. Наглядное представление об отношении трехстворчатого клапана к ДМЖП помогает определить хирургическую тактику при перенаправлении потока крови из левого желудочка в аорту без обструкции трехстворчатого клапана.

Критерии дифференциальной диагностики у плодов с АЛА с ДМЖП и ОАС

Исследуемая группа состояла из 88 плодов, у которых основной эхокардиографической находкой был один артериальный сосуд, «верхом сидящий» над ДМЖП, без явной визуализации прямой связи правого желудочка с легочной артерией. Плоды с комбинированными пороками были исключены из исследования. В исследование не вошли те случаи, где не была проведена аутопсия после прерывания беременности (рис. 1).

Во всех (88) случаях были проанализированы следующие данные: срок первичной диагностики, нозологическая форма (ОАС или АЛА с ДМЖП), особенности строения трункального клапана, степень декстропозиции аорты, расположение дуги аорты, наличие других сосудистых аномалий, экстракардиальных пороков или хромосомных аномалий и, наконец, исход беременности и постнатальная верификация.

Рисунок 1. Общая характеристика исследуемых групп.



*диагностическая ошибка

ОАС был определен как один большой сосуд над ДМЖП, который обеспечивает системный и легочный кровоток, с наличием хотя бы одной из легочных артерий, отходящей от восходящего отдела аорты или поперечной части дуги аорты до отхождения левой подключичной артерии. Кроме того, были классифицированы различные подтипы ОАС по классификации Ван Прага (Van Praagh R., 1987).

АЛА с ДМЖП определялась как аорта-наездник при полной обструкции ВОПЖ или отсутствии связи между легочным стволом и правым желудочком. Типы АЛА с ДМЖП определялись по классификации J.Somerville. Кроме того, в зависимости от наличия тех или иных источников дополнительного легочного кровообращения были выделены три подтипа АЛА с ДМЖП:

1) определялся ОАП как сосуд, соединяющий перешеек аорты с легочной артерией;

2) БАЛКА определялись как сосуды, связывающие нисходящий отдел аорты или, что встречается реже, ветви аорты или коронарные артерии с легочной паренхимой или с дистальными ветвями легочной артерии;

3) сочетание того и другого (смешанный тип).

Характеристика использованных статистических методов и технических средств

Сведения о каждом пациенте были занесены в базу данных ПК, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (версия: Microsoft office Excel 2010). В базу включались следующие основные данные: возраст беременной, срок первичной диагностики ВПС (в группе нормы срок беременности), точный топический диагноз ВПС, морфометрические и гемодинамические показатели фетального сердца, данные о получении некоторых специфических проекций (протоковой дуги, D-соединения), результаты постнатальной верификации порока.

Стандартные функции Excel были также использованы для вычисления параметров описательной статистики (значений средних арифметических показателя внутреннего угла α (M) и их стандартных отклонений ($\pm sd$), процентных значений долей изучаемых качественных признаков в разных группах, построения диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты проведенного статистического анализа.

Основной объем статистической обработки данных был выполнен с помощью программного пакета STATISTICA фирмы StatSoft, Inc., (США), версия 6.0 и обновленного программного приложения к изданию Стентона Гланца “Медикобиологическая статистика” (1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом нашего исследования мы провели сравнительный анализ изучаемого в нашей работе количественного показателя – значения **внутреннего угла α°** (методика измерения подробно описана в главе II “Материал и методы”) с целью установления его диагностической значимости и информативности в выявлении прогностически важных анатомических нюансов пороков конотрункуса, таких как взаиморасположение магистральных артерий. В зарубежной литературе мы неоднократно встречались с использованием данного параметра в диагностике ТМА, однако не нашли четких границ и интервалов его значений, позволяющих с высокой уверенностью судить о наличии мальпозиционного положения магистральных артерий в каждом конкретном случае, в том числе при наличии сложных комбинированных ВПС. Для правомерности статистической обработки данных мы произвели пересчет внутренних углов α° , определенных согласно измерительной методике, как отрицательные, в их положительные эквиваленты. Таким образом, имеющийся у нас массив значений углов был определен на множестве значений от 0 до 180°. Для изучения диапазонов изменения **внутреннего угла α°** при различных ВПС и в норме мы сформировали 4 группы наблюдений:

- **Группа I (контроль, N=30)** – плоды с нормальной анатомией сердечно-сосудистой системы (без ВПС);
- **Группа II (простая ТМА, N=37)** – плоды с простой формой транспозиции магистральных артерий;
- **Группа III (сложные ВПС без ТМА, N=30)** – плоды со сложными и комбинированными ВПС при нормальном взаиморасположении магистральных сосудов;

- **Группа IV (сложные ВПС + ТМА, N=23)** – плоды со сложными и комбинированными ВПС с мальпозицией аорты и легочной артерии.

В контрольной группе I и группе III с другими сложными ВПС без ТМА средний внутренний угол $\pm$ SD между линией 1 (между МК и ТК) и линией 2 (между Ао и ЛА) был $55.8 \pm 9.4^\circ$ (диапазон $38-72^\circ$).

В 65% (39/60) случаев D-ТМА во II и IV группах аорта располагалась в районе 10-11 часов по отношению к легочной артерии, линия 2 пересекала линию 1 в направлении снизу слева направо, образуя отрицательный внутренний угол. В 5% (3/60) случаев этот угол был равен 90° .

Все диагнозы были установлены нами пренатально в ходе исследования и подверглись постнатальной верификации с помощью трансторакальной ЭхоКГ новорожденных, АКГ, КТ и интраоперационно. То есть истинный ход магистральных артерий в каждом конкретном случае был подтвержден на постнатальном этапе.

Группы были подобраны нами так, чтобы при количественной репрезентативности выборок (их достаточно для применения параметрических методов статистики объема), также соблюдалась их сопоставимость по размеру. Соблюдение данных условий позволяет не только правомерно применять параметрическую статистику, но и добиться максимальной чувствительности применяемых статистических методов, что является важным критерием при интерпретации полученных результатов.

На первом этапе сравнения мы одновременно сопоставили значения экспериментального внутреннего угла α° во всех четырех группах с помощью F-критерия (дисперсионного анализа). Это было сделано нами для установления факта наличия/отсутствия значимых

статистических различий между всеми изучаемыми нами группами. Результаты проведенного сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Одномоментное сравнение значений угла α° в четырех исследуемых группах

Группа Параметр	Норма (n=30)	Пр. ТМА (n=37)	Сл. ВПС без ТМА (n=30)	Сл. ВПС + ТМА (n=23)
Угол α (в градусах)	56 ± 10	133 ± 22	53 ± 11	138 ± 27
Дост-ть отличий (P)	P < 0,01 – достоверность различий свыше 99%			

Как видно из таблицы 1, дисперсионный анализ обнаружил достоверные отличия ($p < 0,01$) между значениями изучаемого показателя для всех четырех групп. Поэтому для того, чтобы обнаружить между какими именно группами существуют найденные различия, мы провели попарные сравнения групп между собой, а точнее сравнение трех групп ВСП с нормой (контролем). В данном аспекте нас не интересуют различия разных групп патологии между собой, а важен именно факт существенного отклонения показателя от нормы, что позволит с уверенностью говорить о наличии/отсутствии транспозиции МА не только на основании более субъективных качественных критериев, но и по данным количественного анализа внутрисердечной анатомии плода (кардиальной фетометрии). Для проведения вышеописанных попарных сравнений выборок с ВПС с группой нормы мы использовали критерий Даннета – адаптированный параметрический метод сравнения нескольких групп с одной контрольной. Результаты сравнения показаны в таблице 2. Даже визуально бросается в глаза выраженная разница между среднегрупповыми значениями угла α° для групп контроля и ВПС без ТМА (при их несомненной близости) и выборок простой ТМА и сложных ВПС с мальпозицией артерий (также при их попарной неразличимости).

Таблица 2. Сравнение значений внутреннего угла α° для разных групп ВПС с контролем

Группы	Контроль (n=30)	Простая ТМА (n=37)	Достоверность отличий (P)
Угол α (в $^\circ$)	56 ± 10	133 ± 22	$P < 0,001$
Группы	Контроль (n=30)	Сл. ВПС без ТМА (n=30)	Достоверность отличий (P)
Угол α (в $^\circ$)	56 ± 10	53 ± 11	NS
Группы	Контроль (n=30)	Сл. ВПС + ТМА (n=23)	Достоверность отличий (P)
Угол α (в $^\circ$)	56 ± 10	138 ± 27	$P < 0,001$

Результаты статистического сравнения патологических выборок с контрольной подтверждают достоверные отличия ($p < 0,001$) для групп:

- Контроля и простой ТМА – межгрупповая разница показателя угла α° составила 58° (достоверно выше в группе ТМА). Достоверность отличий превышает 99,9%;
- Контроля и сложных ВПС с ТМА ($p < 0,001$). В группе ВПС с ТМА показатель угла α° превысил нормативное значение на 54° (степень достоверности также свыше 99,9%);
- Между группой контроля и выборкой ВПС с нормальным расположением МА различий нет, межгрупповая разница значений показателя угла α° составила всего 3° – практически полное совпадение. Аналогично между группами ВПС с ТМА разница среднегрупповых показателей не превысила 5° (также несомненная близость значений).

Из проведенного анализа очевидно, что изучаемый показатель (параметр внутреннего угла α°) достоверно возрастает при наличии транспозиционного положения МА и превышает нормативное значение более чем на 50° , что является выраженным отклонением показателя при ТМА, как визуально, так и статистически. Это свидетельствует о том,

что данный показатель является убедительным и доказательным количественным маркером наличия ТМА, как при ее изолированной форме, так и в составе сложных комбинированных ВПС, независимо от иных морфологических особенностей порока.

Наибольшие сложности как в 2D, так и в 3D-режимах возникают при визуализации коронарных артерий у плодов с ТМА. Постнатально в 5 случаях нами были выявлены аномалии коронарных артерий: 1/42 (2.4%) при аорте спереди и справа от ЛА, 3/6 (50%) при аорте спереди от ЛА и 1/7 (14.3%) при сосудах, расположенных бок обок.

Анализ качественных признаков (процент точных диагнозов, наличие D-соединения и др.)

Сравнение точности 2D и объединенной 2D+3D пренатальной диагностики пороков конотрункуса

Следующим масштабным этапом нашего сравнения явилось сопоставление долей качественных признаков, таких как процент точных диагнозов (верифицированных постнатально) в разных группах пороков конотрункуса, полученных в разных режимах исследования (изолированно 2D и 2D+3D) и в одних и тех же группах пороков, но также выявленных с помощью разных режимов сканирования фетального сердца. Точность диагностики любой патологии является самой важной и наиболее обсуждаемой характеристикой любого диагностического метода. Точная топическая диагностика пороков конотрункуса у плода крайне важна с точки зрения адекватной оценки постнатального прогноза: наличия необходимости экстренного вмешательства, вероятности благоприятного исхода лечения, целесообразности сохранения беременности при выявлении данных пороков на ранних сроках. Способ вычисления диагностической точности является очень простым и описывается элементарной арифметической формулой:

Диагностическая точность = (N точных диагнозов / N наблюдений в выборке) x 100%, где N точных диагнозов = N ИП + N ИО;

Первым подэтапом нашего сравнения мы сопоставили показатель диагностической точности двумерного сканирования сердца плода и объединенного алгоритма, включающего в себя двумерное и трехмерное сканирование, для четырех основных групп пороков конотрункуса:

- Транспозиции магистральных артерий (**ТМА**) – $N = 60$;
- Двойное отхождение сосудов от правого желудочка (**ДОС ПЖ**) – $N = 66$;
- Тетрада Фалло (**ТФ**) – $N = 113$;
- Общий артериальный ствол + атрезия легочной артерии (**ОАС + АЛА**) – $N = 88$;

Результаты сравнения показателя диагностической точности отдельно для метода 2D и метода 2D+3D в вышеописанных группах представлены в таблице 3. При этом для 2D мы смогли воспользоваться методом статистического сравнения долей точных диагнозов в четырех выборках – критерием χ^2 , так как были соблюдены условия его применения (количество наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности не менее 5). Для объединенного диагностического алгоритма 2D + 3D мы не могли использовать статистический параметр, так как количество сравниваемых групп превышает 2, а число наблюдений в некоторых ячейках таблицы сопряженности < 5. Поэтому для 2D+3D мы ограничились визуальным сопоставлением процентов точных диагнозов в разных группах изучаемых нами пороков конотрункуса у плода.

Таблица 3. Сопоставление точности пренатальной диагностики разных форм пороков конотрункуса

ГРУППЫ	ТМА (n=60)		ДОС ПЖ (n=66)		ТФ (n=113)		АЛА+ОАС (n=88)		(P)
МЕТОДЫ	Количество точных диагнозов								
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
2D	53/60	88	55/66	83	103/113	91	74/88	84	NS
2D + 3D	59/60	98	65/66	98	111/113	98	80/88	91	HP

Как видно из таблицы 3, между показателем точности диагностики по данным 2D режима сканирования достоверных статистических отличий между четырьмя изучаемыми группами установлено не было. Примененный нами χ^2 критерий (сравнение долей точных диагнозов в 4 группах) не счит имеющиеся у нас межгрупповые различия значимыми ($P=0,61$). Максимальная разница по данному показателю отмечается для групп ДОС ПЖ (83%) и ТФ (91%), что составляет 8%. Следующая по величине разница отмечена для выборок ТФ (91%) и АЛА + ОАС (84%) – отличия в точности 7%. Для статистического критерия на имеющихся у нас относительно небольших объемах выборок различия в 7-8% признаются недостоверными. Однако, с точки зрения клинической оценки данной разницы она, по нашему мнению, является достаточно существенной и визуально отражает гораздо более точную и удовлетворительную диагностику ТФ с помощью 2D режима по сравнению с ощутимо более низкой точностью выявления ДОС ПЖ и АЛА + ОАС, результаты диагностики которых в 2D не могут быть признаны удовлетворительными (доля ошибочных заключений превышает 15%). Это свидетельствует о том, что именно для этих групп пороков должны быть в первую очередь выработаны усовершенствованные алгоритмы исследования с применением возможностей 3D режима сканирования фетального

сердца. Однако и для ТМА и ТФ мы также попытались разработать комбинированные (2D+3D) режимы исследования для достижения максимально возможной точности диагностики данных форм пороков, чтобы нивелировать даже те 10% ошибок, которые мы имеем для изолированного применения 2D режима.

Диаграмма 1. Точность диагностики пороков конотрункуса в 2D режиме

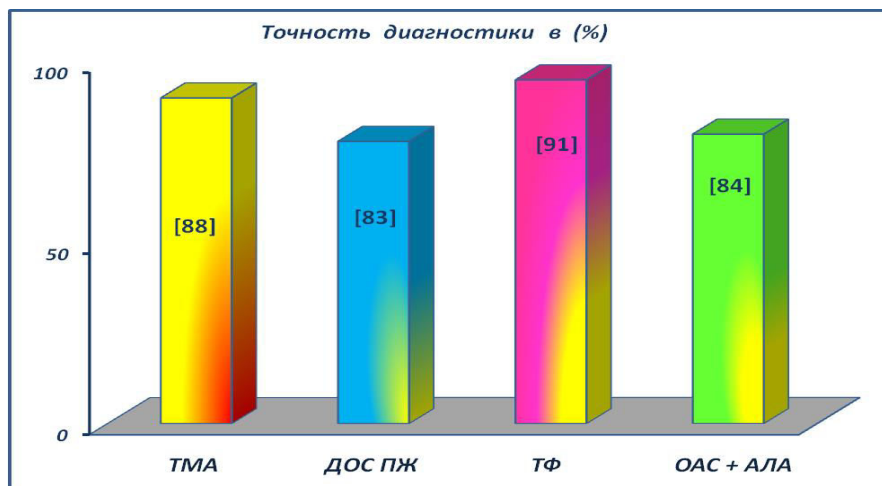


Диаграмма 2. Точность диагностики пороков конотрункуса в (2D+3D)

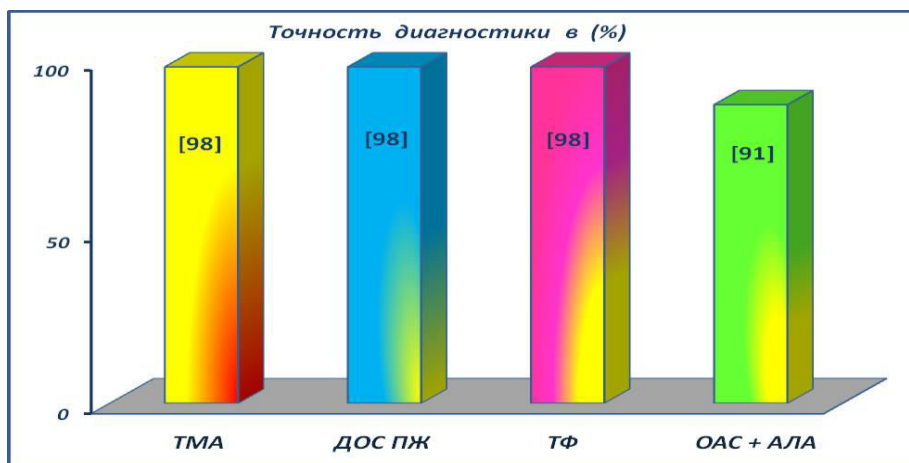


Таблица 3, диаграммы 1 и 2 убедительно демонстрируют, что совместное применение в процессе исследования 2D и 3D режимов сканирования позволяет добиться увеличения точности диагностики большинства форм пороков конотрункуса до 98% (всего 2% ошибок). Исключение составляют АЛА и ОАС, где точность диагностики данной группы ВПС не превысила 91% (9% ошибок) даже с помощью проекций,

получаемых в 3D режиме. Визуальное сопоставление различий в показателе диагностической точности 2D + 3D для разных групп ВПС показало, что между первыми тремя группами различий нет совсем, и только группа АЛА + ОАС отличается от остальных групп на 7%. По аналогии с применением статистического критерия мы говорим об отсутствии визуально ощутимых различий (НР) между группами, учитывая, что для трех из четырех выборок показатель точности диагностики абсолютно одинаков. Однако отмечаем, что группа АЛА + ОАС отличается от остальных на 7%, что с позиций клинической интерпретации данных является все же ощутимой разницей и расчетным образом доказывает максимальную трудность точной пренатальной диагностики именно в данной группе пороков конотрункуса, о чем неоднократно говорилось в нашей работе и чему в ней уделяется максимальное внимание.

Значительно более межгруппового сопоставления точности диагностики пороков конотрункуса у плода нас интересовало внутригрупповое сравнение его изменения (наличие/отсутствие повышения диагностической точности) для каждой НФ конотрункальных ВПС при расширении диагностического алгоритма, базирующегося на показаниях только 2D режима, дополнительной информацией, получаемой в 3D. С точки зрения доказательной медицины, нам было необходимо статистически доказать рост точности диагностики пороков конотрункуса при применении разработанных нами в данном исследовании (2D + 3D) алгоритмов исследования фетального сердца. Для этого внутри каждой из четырех изучаемых групп мы провели сравнение показателя диагностической точности (в %) для изолированного 2D режима и комбинированного применения 2D и 3D проекций структур фетального сердца.

Данное сопоставление мы осуществили с помощью метода Мак-Нимара (метод статистики повторных измерений для качественных признаков), позволяющего корректно сравнить доли качественного признака (в нашем случае процент точных диагнозов), полученные разными методами на одной и той же выборке пациентов. Необходимо отметить, что диагноз является типичным качественным признаком, характеризующим каждого члена статистической выборки, а доля точных/ошибочных диагнозов может быть сопоставлена, как для разных групп, так и для одной и той же выборки, при получении диагнозов разными способами (анализ повторных измерений). Результаты применения параметра Мак-Нимара к четырем изучаемым нами группам пороков конотрункуса у плода представлены в таблицах 4-7.

Таблица 4. Точность выявления ТМА (N=60) в 2D и (2D + 3D) режимах

МЕТОДЫ	Кол-во точных диагнозов	
	N абс.	(%)
Изолированный 2D	53/60	88
Объединенный (2D + 3D)	59/60	98
Разница между методами	6/60	10
Достоверность различий (P)	p < 0,01	

Таблица 5. Точность выявления ДОС ПЖ (N=66) в 2D и (2D + 3D) режимах

МЕТОДЫ	Кол-во точных диагнозов	
	N абс.	(%)
Изолированный 2D	55/66	83
Объединенный (2D + 3D)	65/66	98
Разница между методами	11/60	15
Достоверность различий (P)	p < 0,01	

Как видно из таблиц 4-7 и диаграмм 3,4 для всех четырех групп пороков конотрункуса, включенных в анализ, показатель точности их пренатальной диагностики достоверно увеличился ($p < 0,05/0,01$) при

применении комбинированных (2D+3D) алгоритмов исследования по сравнению с использованием изолированного 2D режима сканирования.

Таблица 6. Точность выявления ТФ (N=113) в 2D и (2D + 3D) режимах

МЕТОДЫ	Кол-во точных диагнозов	
	N абс.	(%)
Изолированный 2D	103/113	91
Объединенный (2D + 3D)	111/113	98
Разница между методами	8/113	7
Достоверность различий (P)	p < 0,05	

Таблица 7. Точность выявления (АЛА + ОАС) (N=88) в 2D и (2D + 3D) режимах

МЕТОДЫ	Кол-во точных диагнозов	
	N абс.	(%)
Изолированный 2D	74/88	84
Объединенный (2D + 3D)	80/88	91
Разница между методами	6/88	7
Достоверность различий (P)	p < 0,05	

Диаграмма 3. Точность диагностики ТМА и ДОС от ПЖ в 2D и (2D+3D) режимах сканирования

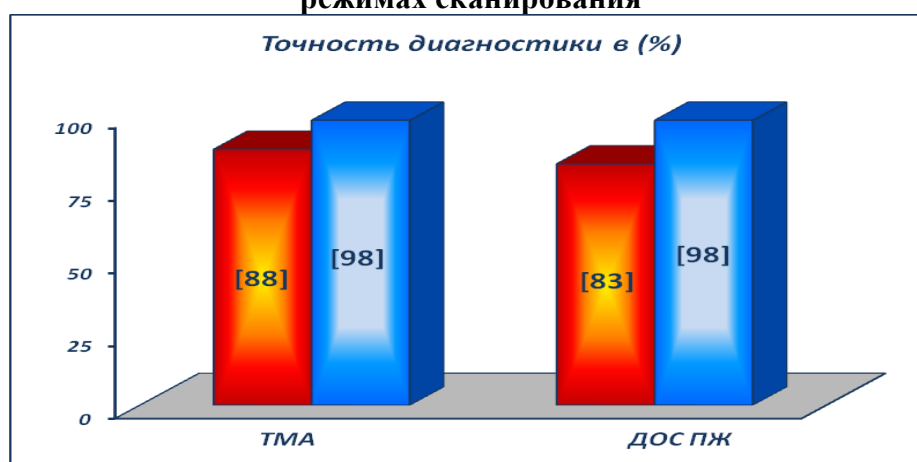
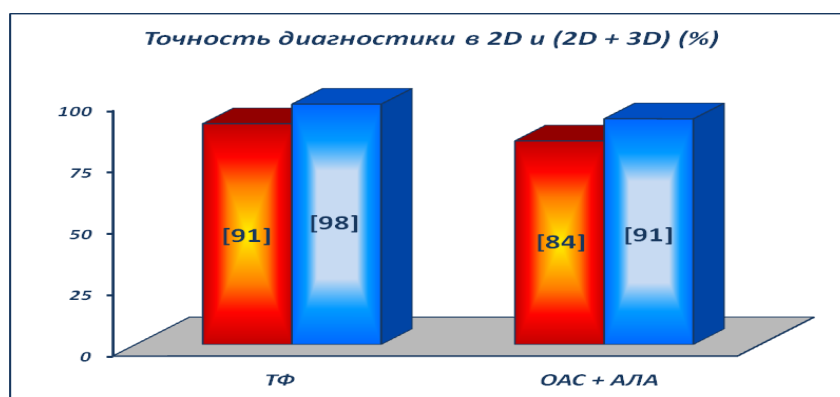


Диаграмма 4. Точность диагностики ТФ и (ОАС + АЛА) в 2D и (2D+3D) режимах сканирования



Для трех из четырех выборок (ТМА, ДОС от ПЖ и ТФ) при использовании возможностей 3D режима показатель диагностической точности достиг очень высоких значений – 98%. Для ТМА и ДОС ПЖ доля точных диагнозов при исследовании в (2D+3D) возросла на 10 и 15% соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с применением только 2D (таблицы 4,5), что является статистически достоверным (степень достоверности свыше 99%). Для выборки ТФ точность диагностики с применением комбинированных алгоритмов обследования также выросла ощутимо и достоверно ($p < 0,05$) – на 7% (таблица 6). Это возрастание оказалось менее выраженным, чем для ТМА и ДОС ПЖ, но с учетом первоначально более высокой точности выявления данного ВПС в 2D режиме (91%) также достигло своего результирующего значения в 98%.

Аналогичный прирост показателя точности диагностики (в 7%) мы получили и для группы (ОАС + АЛА). По данным метода Мак-Нимара этот прирост является статистически значимым ($p < 0,05$) со степенью достоверности превышающей 95%. Однако, с учетом низкого показателя точности диагностики данных ВПС с помощью изолированного применения 2D режима сканирования (84%, 16% ошибок) даже возросший на 7% при использовании объединенного (2D+3D) алгоритма

обследования данный показатель достиг своего максимального значения в 91%, что существенно ниже, по сравнению с остальными пороками конотрункуса (98%). Это говорит о том, что даже разработка усовершенствованного комбинированного алгоритма исследования фетального сердца с помощью как 2D, так и 3D проекций, позволяет достичь точности выявления данных ВПС лишь в 91%, соответственно процент диагностических ошибок также остается достаточно высоким – 9%. Тем не менее, разработанный нами алгоритм исследования реально позволил повысить точность диагностики ОАС и АЛА до цифры, превосходящей 90%, что, конечно же, является значимым достижением (подтвержденным статистически) по сравнению с исходной долей точных диагнозов не более 84%.

Проведенный нами анализ показал, что даже применение разработанного нами комбинированного диагностического алгоритма с комплексным использованием 2D и 3D режимов сканирования фетального сердца, хотя и позволило достоверно увеличить точность диагностики в группе (ОАС + АЛА) с 84 до 91%, тем не менее сохранило процент диагностических ошибок достаточно высоким для экспертного уровня диагностики – 9%. Это говорит о том, что дальнейшее усовершенствование диагностики этих, наиболее трудных в точном топическом выявлении, форм пороков конотрункуса остается и далее открытой темой в пренатальной диагностике ВПС.

С учетом того, что изначально наше максимальное внимание было уделено именно данной группе пороков, мы разберем допущенные нами ошибки в 2D и при применении (2D+3D) более детально. Исходно объем объединенной выборки ОАС и АЛА составлял **88 плодов с установленными нами в режиме 2D диагнозами либо АЛА, либо ОАС.** По результатам постнатальной верификации пренатальных диагнозов

только в данной группе ВПС были допущены грубые диагностические ошибки, при которых установленный пренатально порок был верифицирован, как иная нозологическая форма ВПС. Подобных ошибок было допущено 5 из 14. Соответственно остальные 9 ошибок по результатам постнатальной верификации приходились на диф. диагностику ОАС и АЛА между собой. В остальных наблюдениях пороков конотрункуса (ТМА, ДОС ПЖ и ТФ) ошибки пренатальной диагностики ограничивались только неправильным определением анатомических нюансов порока (вариант расположения МА, локализация и размер ДМЖП, степень обструктивного поражения системы ЛА) при постнатальном подтверждении самой НФ порока.

Вышеуказанные 5 случаев, где заподозренные пренатально ОАС/АЛА не оказались постнатально ни тем, ни другим, мы ретроспективно исключили из анализа, поскольку наибольший интерес для нас представляли аспекты именно дифференциальной диагностики данных пороков и возможности 3D режима в улучшении ее результатов. Таким образом, на данном этапе мы сформировали две подвыборки из АЛА и ОАС отдельно. Всего в наше исследование (с учетом результатов постнатальной верификации) вошло 32 случая ОАС и 51 случай АЛА. Объем общей выборки (АЛА+ОАС) после исключения 5 иных НФ ВПС составил 83 наблюдения (N=83):

- Выборка **ОАС** (подтвержденных постнатально) – (N=32);
- Выборка **АЛА** (подтвержденная постнатально) – (N=51);
- Обобщенная выборка (**АЛА + ОАС**) – (N=83).

По данным, полученным нами с применением только 2D проекций в 30 из 32 случаев ОАС был установлен нами верно. В 2-х наблюдениях заподозренный пренатально АЛА был верифицирован после рождения, как ОАС. То есть, в 2D режиме мы имели две диф.

диагностические ошибки – отнесение ОАС к АЛА. В подвыборке АЛА, которых по результатам постнатальной диагностики оказалось реально 51 наблюдение, в 2D режиме нами было диагностировано верно 44 случая данного ВПС. В 7 случаях были допущены диф. диагностические ошибки, когда заподозренные нами пренатально ОАС, постнатально были верифицированы, как АЛА.

При применении разработанного нами алгоритма с использованием информации, получаемой в 3D режиме, нам удалось добиться более точной диф. диагностики данных ВПС. Результаты сравнения диагностической точности ОАС и АЛА в 2D и (2D+3D) (отдельно для двух подвыборок) представлены в таблице 8.

Показатель диагностической точности АЛА/ОАС *до* и *после применения 3D режима* сканирования также сравнивался нами с помощью критерия Мак-Нимара, осуществляющего сопоставление долей качественных признаков (точных диагнозов) внутри одной группы (АЛА или ОАС) при получении этих долей разными способами (методы диагностики) – статистика повторных измерений (в таблице показано в нижней строке).

Таблица 8. Точность выявления (АЛА + ОАС) (N=88) в 2D и (2D + 3D) режимах

ГРУППЫ	ОАС (n=32)		АЛА (n=51)		Дост-ть отличий между группами (P)
МЕТОДЫ	Точность диагностики				
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
2D	30/32	93	44/51	86	NS (p=0,4)
(2D + 3D)	31/32	97	49/51	96	NS (p=0,9)
Дост-ть отличий внутри группы P	p < 0,05		p < 0,01		

Сравнение диагностической точности между двумя группами (АЛА и ОАС), как для 2D, так и для (2D+3D) мы осуществляли с помощью точного критерия Фишера, так как имеющиеся у нас четырехпольные

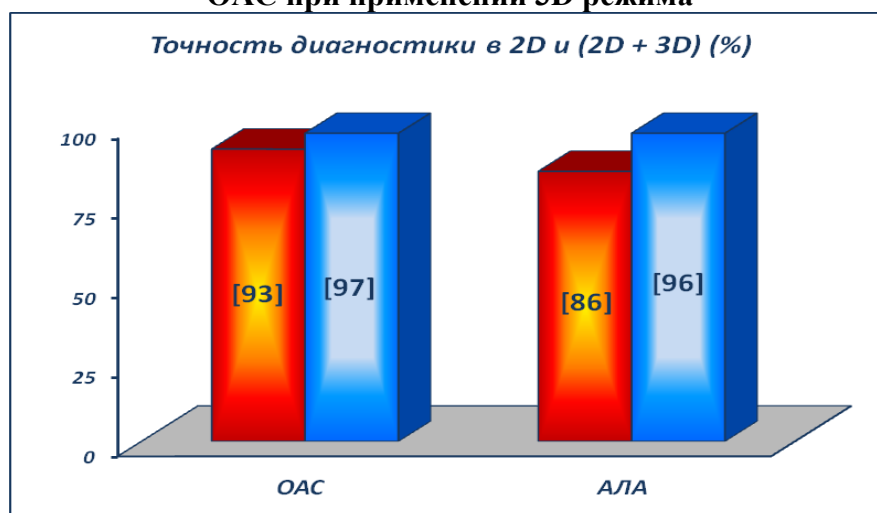
таблицы полностью удовлетворяли условиям данного метода – общее число наблюдений не более 100 ($N=83$), количество наблюдений в отдельных клетках таблиц могут оказаться ≤ 5 (крайний правый столбец таблицы).

Как видно из таблицы 8, при сравнении диагностической точности между группами АЛА и ОАС, как для изолированного применения 2D режима, так и для алгоритма (2D + 3D) достоверных отличий установлено не было ($p=0,4$ и $0,9$ соответственно). Для 2D режима межгрупповая разница точности диагностики составила 7% (что не является статистически значимым на имеющихся у нас объемах выборок). Однако, с точки зрения визуального сопоставления точности диагностики в 86 и 93%, мы можем отметить, что с клинической точки зрения (пусть и не подтвержденной статистикой) разница в 7% все же ощутима и точность диагностики ОАС (более 90%) в режиме 2D несомненно является более удовлетворительной для исследователя, чем результаты диагностики АЛА. При применении (2D + 3D) межгрупповая разница диагностической точности составила всего 1%, что очевидно не является существенным ни для статистики, ни для клинической интерпретации.

Более интересны результаты сравнения точности диагностики данных ВПС отдельно для каждой из групп до и после применения возможностей 3D режима сканирования. В диагностике ОАС ($N=32$) в 2D были допущены 2 диф. диагностические ошибки, а в (2D+3D) только одна. То есть в одном из двух случаев 3D позволил правильно различить ОАС и АЛА и ликвидировать одну ошибку, где ОАС был изначально отнесен к АЛА. Прирост точности диагностики для ОАС в 3D составил таким образом 4%, что является статистически достоверным с точки зрения критерия Мак-Нимара ($p < 0,05$). Еще лучших результатов

удалось достичь для выборки АЛА (N=51), где изначальный процент точных диагнозов возрос с 86 до 96% (прирост на 10%). Данные различия являются статистически достоверными ($p < 0,05$) со степенью достоверности, превышающей 99%. Результаты проведенного сравнения проиллюстрированы диаграммой 5.

Диаграмма 5. Прирост дифференциально-диагностической точности АЛА и ОАС при применении 3D режима



В абсолютных цифрах при применении проекций 3D режима в 5 из 7 случаев нам удалось добиться правильной диф. диагностики АЛА и ОАС (5 наблюдений АЛА изначально трактованных в 2D, как ОАС были правильно отнесены к АЛА с помощью применения 3D режима сканирования).

Таблица 9. Сравнение дифференциально-диагностической точности для обобщенной ретроспективной выборки (АЛА+ОАС)

МЕТОДЫ	Кол-во точных диагнозов	
	N абс.	(%)
Изолированный 2D	74/83	89
Объединенный (2D + 3D)	80/83	96
Разница между методами	6/83	7
Достоверность различий (P)	$p < 0,01$	

Таким образом, суммируя вышеописанные данные и результаты таблицы 9, мы пришли к тому, что исходная (полученная в 2D) доля дифференциально-диагностических ошибок между АЛА и ОАС, равная

11% (9 из 83 случаев), при применении объединенного (2D+3D) алгоритма исследования снизилась до 4% (3 ошибки на 83 случая).

Это повышение дифференциально-диагностической точности также является значимым и статистически достоверным, как видно из таблицы 9, с применением разработанного нами усовершенствованного (2D+3D) алгоритма исследования сердца плода прирост точной диагностики АЛА и ОАС (с их правильным дифференцированием друг от друга на пренатальном этапе) составил 7%.

Достоверность данных отличий, установленная статистикой повторных измерений качественных признаков, превысила 99%. В абсолютных значениях нам удалось увеличить количество правильно поставленных диагнозов (верно разграниченных ОАС и АЛА) на 6 случаев, что существенно при имеющихся у нас ограниченных объемах исследуемых выборок. Представим, что на 1000 случаев данной патологии с применением предлагаемого нами алгоритма количество верно поставленных диагнозов АЛА/ОАС увеличится на 70 единиц, что, несомненно, является важным достижением в пренатальной диагностике таких сложных НФ пороков конотрункуса, как общий артериальный ствол и атрезия легочной артерии высоких типов.

Основными диагностическими критериями не только пренатальной дифференциальной диагностики между этими двумя редкими ВПС, но и определения перинатальной тактики являются наличие/отсутствие ОАП и БАЛКА, наличие/отсутствие трункальной недостаточности, право-/левосторонняя ориентация дуги аорты (рис.2).

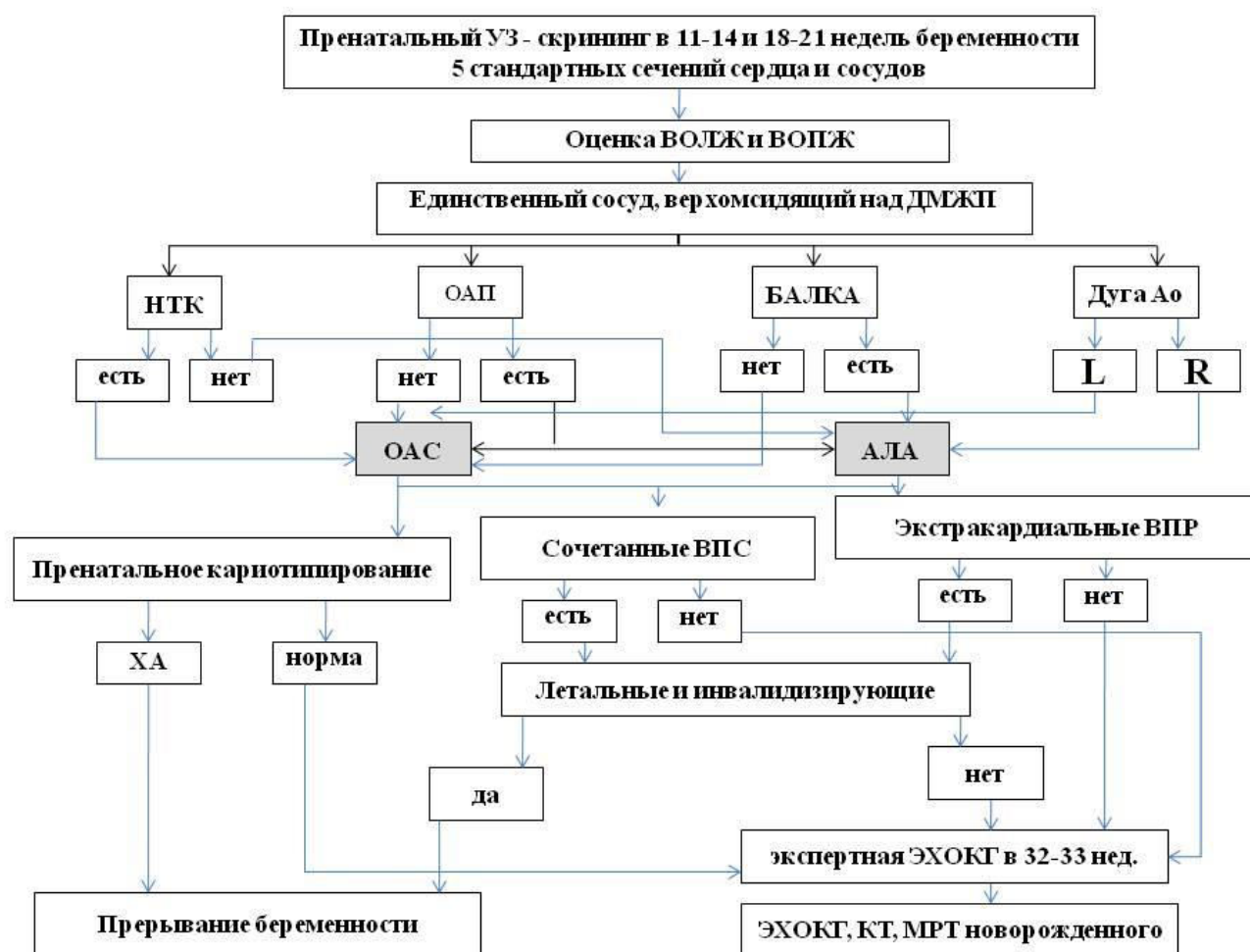


Рисунок 2. Алгоритм диагностического поиска при ОАС и АЛА с ДМЖП

В нашем исследовании ОАП не визуализировался в 21.87 % случаев ОАС. В отличие от этого, в группе АЛА с ДМЖП, ОАП и БАЛКА присутствовали у 86.27% и 33.33% плодов, соответственно. БАЛКА могут быть выявлены одновременно с функционирующим ОАП. Нам не удалось их выявить только в 4 случаях (частота выявления 76.47%). БАЛКА значительно чаще выявлялись у плодов с ПДА. При оценке этой сложной группы аномалий конотрункуса для выявления БАЛКА необходимо более тщательное исследование нисходящего отдела грудной аорты. Наличие недостаточности трункального клапана было выявлено в 19% случаев только у плодов с ОАС. Правая дуга

аорты была выявлена у 23.53% плодов с окончательным диагнозом АЛА с ДМЖП. Кроме того, у 7 плодов с ПДА в группе АЛА с ДМЖП присутствовали БАЛКА, частота встречаемости которой в этой подгруппе составила 58.33% по сравнению с плодами с АЛА с ДМЖП без БАЛКА (7/12 против 5/12).

3.2.2. Оценка возможности получения проекций протоковой дуги и D-соединения в разных группах обследуемых

Заключительным этапом нашего сравнительного анализа явился также анализ долей двух качественных признаков в разных группах исследуемых – процент получения проекции протоковой дуги и доля наличия проекции D-соединения. Оба признака мы рассматривали, как альтернативные (определенные на множестве двух значений – 0/1), то есть признак *есть* (1) или признака *нет* (0). Для проекции протоковой дуги за единицу мы принимали наличие типичного вывода срезом ОАП, для проекции D-соединения – наличие D-соединения соответственно.

Доли наличия типичного срезом ОАП (проекции протоковой дуги) мы сравнивали в трех группах беременных с наличием/отсутствием ВПС у плода, установленного пренатально:

- в группе нормы – **выборка контроля (N=50)**;
- в группе пороков конотрункуса, объединенную из всех НФ, включенных в исследование (ТМА, ТФ, ДОС ПЖ, АЛА, ОАС) и описанных ранее по отдельности – **выборка пороков конотрункуса (N=237)**;
- в группе ВПС, куда мы включили разные НФ пороков, кроме конотрункальных ВПС – **выборка других ВПС (N=53)**.

При формировании данных выборок, как и ранее, мы руководствовались их достаточностью для применения статистического

критерия и сопоставимостью между собой по объему наблюдений, что делает результаты применения любого критерия более достоверными.

Результаты сопоставления процента выведения типичного среза ОАП в вышеописанных группах с помощью критерия χ^2 (позволяющего сравнить доли качественных признаков в трех группах одновременно) представлены в таблице 10. Цифры, приведенные в таблице, как в процентах, так и в абсолютных значениях (количество наблюдений с выведением протоковой дуги в каждой группе) доказывают обоснованность применения данного статистического критерия, поскольку ожидаемые числа в каждой клетке объединенной таблицы сравнения оказываются больше 5.

Таблица 10. Результаты сравнения долей успешно выведенной проекции протоковой дуги в разных группах

ГРУППЫ	Контроль (n=50)		Конотр. ВПС (n=237)		Другие ВПС (n=53)		Дост-ть отличий (P)
МЕТОДЫ	Проекция ОАП выведена типично						
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
2D	45/50	90	22/237	9	44/53	83	p < 0,01

Как видно из таблицы 10, между всеми тремя группами при их одновременном сравнении были обнаружены достоверные отличия (p < 0,01), степень достоверности свыше 99%. Однако, данные результаты не позволяют нам судить, между какими именно группами существуют установленные различия. Для этого нам необходимо попарно сравнить группы между собой и умножить уровень значимости в полученных сравнениях на число этих сравнений – введение поправки Бонферрони для множественных сравнений. Данная процедура аналогична применению поправки Бонферрони при попарном сравнении количественных параметров критерием Стьюдента после обнаружения различий дисперсионным анализом.

При сравнении группы контроля с группой других ВПС критерием χ^2 для таблицы 2x2 значимых статистических отличий обнаружено не было ($P=0,63$). Межгрупповая разница долей для данных выборок составила всего 7%, что не является статистически достоверным. То есть мы можем утверждать, что в группе нормы и выборке других ВПС, проекция протоковой дуги получается с приблизительно равной частотой, составляющей 90 и 83% соответственно. Таким образом, эти две выборки мы можем объединить в одну ($N=50 + N=53$) и уже объединенную выборку ($N=103$) с количеством наблюдений успешного выведения протоковой дуги также суммированным по двум группам ($45+44=89/103$) сравнить с группой пороков конотрункуса ($N=237$), то есть выполнить допустимое для множественных качественных сравнений преобразование исходных таблиц сопряженности. Результаты сравнения преобразованных таблиц сопряженности показаны в таблице 11.

Таблица 11. Результаты сравнения долей успешно выведенной проекции протоковой дуги в объединенной выборке (контроль + другие ВПС) с группой пороков конотрункуса

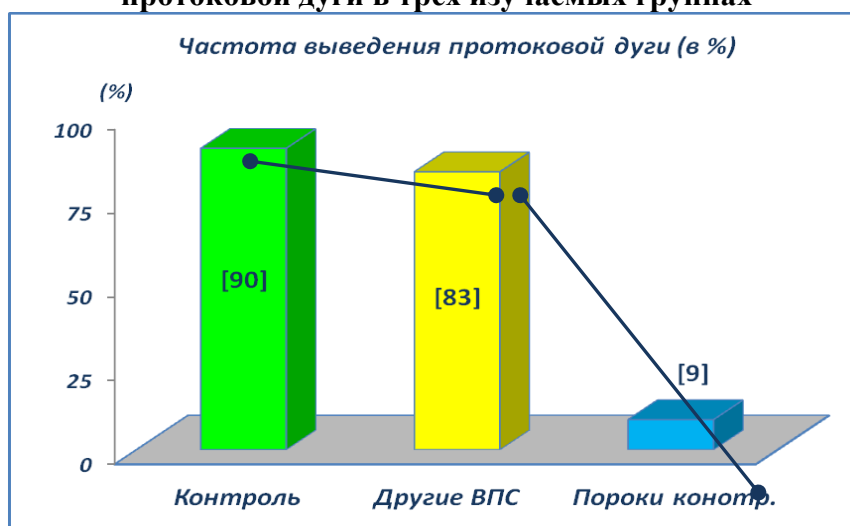
ГРУППЫ	Контроль + Другие ВПС (n=103)		Пороки конотрункуса (n=237)		Дост-ть отличий (P)
МЕТОДЫ	Проекция ОАП выведена типично				
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
2D	89/103	86	22/237	9	p < 0,01

Объединенная после преобразования таблица 11 убедительно доказывает наличие достоверных статистических различий между объединенной выборкой контроля + другие ВПС и группой пороков конотрункуса ($p < 0,01$). Полученный уровень значимости $\alpha = 0,01$ мы умножаем на количество проведенных сравнений, то есть на 2 (применяем поправку Бонферрони) и получаем достоверные различия при $p=0,02$, что меньше допустимого уровня значимости 0,05. Таким

образом мы заключаем, что в группе пороков конотрункуса частота получения проекции протоковой дуги достоверно ($p=0,02 < 0,05$) ниже по сравнению с нормой и группой других ВПС (степень достоверности не менее 98%). Действительно, в группе конотрункальных ВПС типичное выведение ОАП удастся получить значительно реже, чем в группе контроля (на 81%) и выборке других ВПС (на 74%). Межгрупповая разница для объединенной выборки контроля с другими ВПС и выборки пороков конотрункуса составляет 77%.

Очевидно, что полученные нами различия являются весьма убедительными и позволяют заключить, что пороки конотрункуса существенно затрудняют получение интересующей нас проекции протоковой дуги, убедительное выведение которой мы имеем всего в 9% наблюдений ВПС данной группы. Наглядность полученных нами различий иллюстрирует диаграмма 6.

Диаграмма 6. Частота получения удовлетворительной проекции протоковой дуги в трех изучаемых группах



Для сравнительной оценки параметра успешного получения проекции D-соединения мы сопоставляли также три различные выборки беременных с наличием/отсутствием ВПС у плода, установленного пренатально, куда вошли три уже исследованные нами ранее группы:

- группа нормы – *выборка контроля (N=50)*;
- группа изолированных ТФ – *выборка ТФ (N=113)*;
- группа ВПС, куда были включены разные НФ пороков, кроме конотрункальных ВПС – *выборка других ВПС (N=53)*.

Таблица 12. Частота успешно выведенной проекции D-соединения в трех исследуемых группах

ГРУППЫ	Контроль (n=50)		ТФ (n=113)		Другие ВПС (n=53)		Дост-ть отличий (P)
МЕТОДЫ	Проекция ОАП выведена типично						
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
2D	0/50	0	64/113	57	0/53	0	p < 0,01x3= p < 0,03

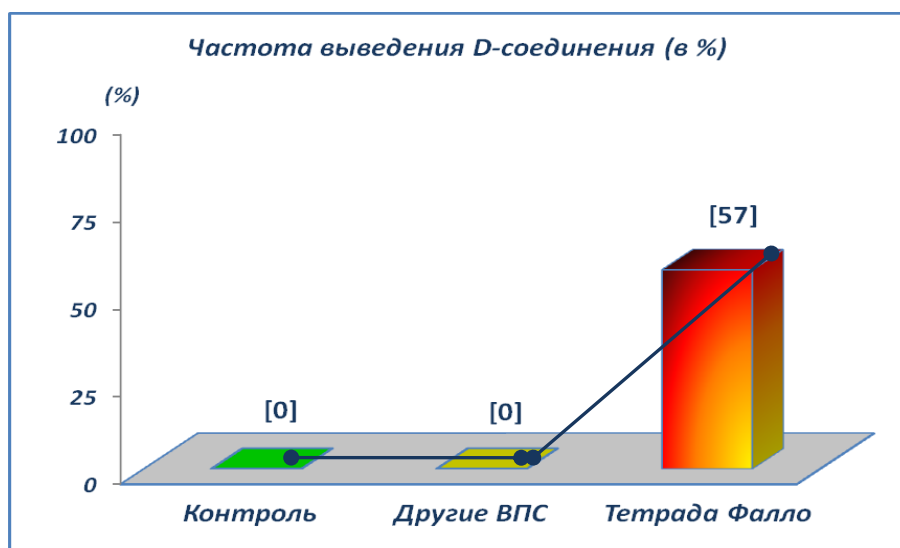
Сопоставление частоты получения D-соединения в вышеуказанных группах показано в таблице 12, которая более, чем наглядно демонстрирует выраженную разницу в долях наблюдений, где нам удалось получить проекцию D-соединения, для трех указанных выборок.

Несмотря на то, что в данном случае мы не имели права применить критерий χ^2 , позволяющий сравнить доли качественных признаков одновременно в трех группах (имеющиеся у нас данные не удовлетворяют условиям применения критерия – число в каждой клетке таблицы сопряженности должно быть > 5), мы попарно сравнили все группы между собой с помощью z критерия, допускающего сравнение даже нулевых долей признака в группе. Число проведенных нами попарных сравнений равнялось трем, поэтому уровень значимости различий, полученный нами в каждом сравнении мы умножали на 3 (описанная ранее поправка Бонферрони для множественных сравнений). Достоверность полученных нами отличий для попарного сравнения групп контроля с ТФ и выборки других ВПС с ТФ была столь высока ($p < 0,01$), что даже при умножении на три различия признавались также

достоверными ($p < 0.03$). Этот результат не вызывает сомнений, учитывая, что мы сравнивали частоту получения исследуемой проекции в 57% (в группе ТФ) с ее нулевыми значениями в двух других группах (контроле и других ВПС). Таким образом межгрупповая разница в доле успешного получения D-соединения составляла 57%, что очевидно является значимым, как с точки зрения статистики, так и с позиций обычной логики – разница, превышающая 50% очевидно является существенной. Также очевидно, что между группами контроля и других ВПС различий установлено не было ($P=1$), так как сравнивались одинаковые для этих выборок нулевые значения частоты изучаемого признака – ни в одном наблюдении в обеих указанных группах D-соединение получить не удалось. Таким образом, мы можем утверждать, что данная проекция доступна и информативна только для Тетрады Фалло, где она может быть получена практически в 60% случаев пренатального выявления данной патологии.

Полученные нами результаты сравнения частоты выведения D-соединения (как и в случае проекции протоковой дуги) для большей наглядности проиллюстрированы нами на диаграмме 7.

Диаграмма 7. Частота получения D-соединения в разных группах



Выводы

1. Диагностические возможности 3-/4D ЭХОКГ в оценке размеров и наличия главных легочных артерий, а также источников дополнительного легочного кровообращения, пространственного взаиморасположения МА, размера и расположения ДМЖП относительно магистральных артерий при диагностике пороков конотрункуса и АЛА с ДМЖП высоки на сроках беременности 18-28 недель. Точность пренатальной диагностики таких пороков данной группы, как ТФ, ТМА, ДОС ПЖ с применением методов объемной реконструкции достигает 98%.
2. Разработанный нами алгоритм исследования в 3-4D режимах визуализации прост, нагляден и может использоваться в других учреждениях пренатальной диагностики с целью усовершенствования пренатальной диагностики пороков конотрункуса.
3. Наиболее информативными срезами для постановки точного топического диагноза при пороках конотрункуса при трехмерном многоплоскостном режиме следует считать сагиттальный срез артериального протока, срез в виде «D-соединения» расширенной аорты и узкой ЛА на уровне верхнего средостения при диагностике ТФ, срез в виде «бабочки» при расположении МА бок обок при ТМА.
4. Диагностически значимым критерием для ОАС необходимо считать наличие недостаточности трункального клапана, отсутствие ОАП (в большинстве случаев ОАС I типа), левостороннюю ориентацию дуги аорты. Диагностически значимым критерием для АЛА с ДМЖП следует считать наличие ОАП, БАЛКА, правостороннюю ориентацию дуги аорты.
5. Проведенный нами сравнительный анализ диагностической точности в 2D и 3-4D режимах показал, что применение метода 3-4D

ЭХОКГ при диагностике таких сложных ВПС, как аномалии конотрункуса и АЛА с ДМЖП позволяет повысить диагностическую точность метода до 96%. Общая диагностическая точность при применении обоих методов (2D+3D) исследования повысилась на 9%.

6. Очевидным преимуществом 3D ЭХОКГ является возможность ретроспективного анализа забранных сердечных объемов в режиме off-line, когда из одного сечения сердца плода можно получить множество виртуальных сечений, обладающих определенной диагностической ценностью, и изучить пространственные взаимоотношения сердечных структур.

Практические рекомендации

1. При подозрении на наличие ОАС и АЛА с ДМЖП у плода необходимо более тщательно изучить такие параметры, как наличие, размер и конфлюэнтность легочных ветвей, определить источники дополнительного легочного кровообращения, оценить наличие или отсутствие недостаточности трункального клапана, определить право-/левостороннее расположение дуги аорты, исключить наличие экстракардиальной и хромосомной/генетической аномалии.
2. При отсутствии центральных легочных артерий, наличии многочисленных БАЛКА, неконфлюэнтности легочных артерий, выраженной трункальной регургитации, наличии праворасположенной дуги аорты показано проведение молекулярного кариотипирования для исключения микроделеции 22 хромосомы.
3. Диагноз ОАС и АЛА с ДМЖП в большей степени по сравнению с другими нозологическими формами пороков группы конотрункуса требует консультации генетика для решения вопроса о проведении инвазивной диагностики генетической патологии у плода, в частности микроделеции 22 хромосомы.

4. Обследование сердечно-сосудистой системы плода с тран-/мальпозиционным расположением сосудов кроме получения стандартных сечений в двухмерном режиме должно включать в себя и получение информативных трех-/четырёхмерных срезов для определения точного пространственного расположения аортального клапана относительно легочного, учитывая тот факт, что при расположении аорты четко спереди легочной артерии повышается процент неправильного распределения коронарного русла.
5. Показанием для проведения генетического исследования плода помимо выявленного порока конотрункуса является также и выявление других маркеров генетической патологии (аномального количества околоплодных вод, синдрома задержки развития плода, экстракардиальной патологии и пр.) и возраст беременной старше 35-40 лет.
6. При установлении диагноза порока конотрункуса у плода показано направление женщины на перинатальный консилиум для исключения сопутствующей генетической и экстракардиальной патологии, оценки целесообразности пролонгирования беременности, определения тактики ведения беременности и родов, срока и способа родоразрешения.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Бокерия Е.Л., Сыпченко Е.В., Бартагова М.Н. D-соединение как надежный скрининговый ультразвуковой маркер пренатальной диагностики Тетрады Фалло. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2018; 19 (1): 37-45.
2. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Бокерия Е.Л., Сыпченко Е.В., Тюменева А.И., Бартагова М.Н. Что нового может нам дать диагностика транспозиции магистральных артерий у плода в 3-/4D

- режиме с применением методики пространственно-временной корреляции изображения. Детские болезни сердца и сосудов. 2018; 1: 25-36.
3. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Бартагова М.Н., Сыпченко Е.В., Александрова С.А., Свободов А.А. Сложности пренатальной диагностики сосудистых колец и полуколец у плода». Клинический случай. Детские болезни сердца и сосудов. 2018; 1: 56-59.
 4. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Бокерия Е.Л., Тюменева А.И., Бартагова М.Н. Сыпченко Е.В., Александрова С.А. Насколько точно можно дифференцировать атрезию легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки и общий артериальный ствол на пренатальном этапе. Результаты пятилетнего исследования. Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 14 (4): 229-240.
 5. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Бокерия Е.Л., Тюменева А.И., Гасанова Р.М., Сыпченко Е.В., Александрова С.А. Новые методологические подходы в ультразвуковой диагностике патологии дуги аорты у плода. Часть 2. Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 13 (1): 5-13.
 6. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Бокерия Е.Л., Тюменева А.И., Гасанова Р.М., Сыпченко Е.В., Александрова С.А. Новые методологические подходы в ультразвуковой диагностике патологии дуги аорты у плода. Часть 1. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 4: 5-12.
 7. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Гасанова Р.М., Тюменева А.И., Марзоева О.В., Леонова Е.И., Сыпченко Е.В. Методы 3/4-х-мерной реконструкции в фетальной эхокардиографии. Обзорная статья. Новости науки и техники. Серия: Медицина. Сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 2: 16-24.

8. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Тюменева А.И., Сыпченко Е.В., Бартагова М.Н. Применение новых режимов четырехмерной эхокардиографии в диагностике атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки у плода. Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2014; 9 (4): 20-24.
9. Гасанова Р.М., Беспалова Е.Д., Тюменева А.И., Сыпченко Е.В., Бартагова М.Н., Марзоева О.В. Пренатальная диагностика общего артериального ствола при помощи трехмерной эхокардиографии. Литературный обзор. Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2014; 9 (1): 29-34.
10. Марзоева О.В., Беспалова Е.Д., Бартагова М.Н., Гасанова Р.М. Изменение кровотока в средней мозговой артерии у плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца. Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2014; 9 (3): 33-37.
11. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Гасанова Р.М., Тюменева А.И., Марзоева О.В., Леонова Е.И., Сыпченко Е.В. Возможности метода трех/четырёхмерной реконструкции в диагностике обструктивного поражения дуги аорты у плода. Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2013; 8 (6): 8-15.
12. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Гасанова Р.М., Тюменева А.И., Марзоева О.В., Леонова Е.И., Сыпченко Е.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика перерыва дуги аорты методом $\frac{3}{4}$ -мерной реконструкции. Клиническое наблюдение. Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2013; 8 (5): 86-88.
13. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Гасанова Р.М., Тюменева А.И., Марзоева О.В., Леонова Е.И., Сыпченко Е.В. Методы 3D/4D-реконструкции в фетальной эхокардиографии. Обзорная статья.

Научно-практический журнал. «Вопросы практической педиатрии». 2013; 8 (4): 46-53.

14. Бартагова М.Н. Беспалова Е.Д., Гасанова Р.М., Тюменева А.И. Применение трехмерной эхокардиографии при диагностике общего артериального ствола у плода (описание случая). Детские болезни сердца и сосудов. 2012; 2: 51-53.
15. E. Bespalova, O. Pitirimova, R. Gasanova. Our experience of ultra-sound diagnosis of con-genital heart diseases. Archiv euromedica. 2015; 2: 6-9.
16. E. Bespalova, M. Gordeeva, O. Pitirimova, M. Bartagova, R. Gasanova, A. Tyumeneva, O. Kostricova. Ultrasound diagnostic criteria of Taussig-Bing anomaly in fetus. Archiv Euromedica. 2016; 6 (2): 15-17.
17. R. Gasanova, E. Bespalova, O. Pitirimova. Fetal Tetralogy of Fallot. Archiv euromedica. 2017; 7 (2): 36-40.

Список сокращений и условных обозначений

АКГ – ангиокардиография;
 БАЛКА – большие аорто-легочные коллатеральные артерии;
 ВОЛЖ - выводной отдел левого желудочка;
 ВОПЖ - выводной отдел правого желудочка;
 ВПР – врожденный порок развития;
 КТ – компьютерная томография;
 ЛА - легочная артерия;
 МА - магистральные артерии;
 МК - митральный клапан;
 МРТ - магнитно-резонансная томография;
 НТК – недостаточность трупального клапана;
 НФ – нозологическая форма;
 ОАП – открытый артериальный проток;
 ПДА - правая дуга аорты;
 ТК - трикуспидальный клапан;
 ХА – хромосомная аномалия;
 L – левая (дуга аорты);
 R – правая (дуга аорты);
 2-/3-/4D – двух-/трех-/четырёхмерный;
 STIC - Spatio-Temporal Image Correlation - пространственно-временная корреляция изображения;
 VCI - Volume Contrast Imaging - контрастное объёмное изображение.