

Предсказательная ценность модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов

Соколов А. А., Солдатенко М. В., Сморгон А. В.

Цель. Разработка модели расчета предсказанных значений основных показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов различного возраста и ростовых показателей.

Материал и методы. В исследование включили 10604 практически здоровых пациента в возрасте от 1 дня до 65 лет. Среди них 5726 (54%) женского пола. Всем пациентам проводили, помимо общеклинического исследования, ЭхоКГ с измерением стандартных показателей согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии. Измеряли площадь поверхности тела (ППТ). Проводили подбор регрессионной модели, которая наиболее адекватно связывает значения ЭхоКГ-показателей и ростово-весовые значения.

Результаты. Все ЭхоКГ-параметры показали значимую корреляцию с ППТ. Для получения более однородных когорт, пациентов разделили на четыре группы. Выделили новорожденных и взрослых. Группу детей разделили дополнительно по ППТ, на $<0,3 \text{ м}^2$ и $>0,3 \text{ м}^2$. Вычисленные уравнения регрессии оказались достоверными в обоих случаях — до и после разделения. Сравнение дисперсий остатков продемонстрировало лучшую зависимость у разделенных групп. При разделении также значительно увеличилась точность прогноза.

Заключение. Предложенные математические модели релевантно предсказывают нормальные значения переменных. Метод хорошо подходит для расчета Z-индекса основных ЭхоКГ-показателей.

Ключевые слова: эхокардиография, аллометрия, нормализация, Z-индекс.

Конфликт интересов: не заявлен.

НИИ Кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Соколов А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0513-9012, Солдатенко М. В.* — к.м.н., н.с. отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9886-0695, Сморгон А. В. — м.н.с. отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
able99@mail.ru

ППТ — площадь поверхности тела, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.04.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 11.05.2018



Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):98–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-98-102>

Predictive validity of the model for calculating of echocardiographic parameters in healthy patients

Sokolov A. A., Soldatenko M. V., Smorgon A. V.

Aim. Development of a model for calculating of predicted values of key echocardiography (EchoCG) parameters in patients of different ages and stature-weight values.

Material and methods. The study included 10604 apparently healthy patients aged from 1 day to 65 years; 5726 (54%) of them are female. In addition to the general clinical study, all patients underwent EchoCG with the measurement of standard indicators as recommended by the American Society of Echocardiography. We measured body surface area (BSA) and selected a regression model, which most adequately links the values of the EchoCG parameters and stature-weight values.

Results. All EchoCG parameters showed a significant correlation with BSA. The patients were divided into four groups to receive more homogeneous cohorts. We have identified newborns and adults. A group of children was additionally divided according to BSA, by less than $0,3 \text{ м}^2$ and more than $0,3 \text{ м}^2$. The calculated regression equations were reliable in both cases — before and after separation. Comparison of dispersion excesses showed a better dependence among the separated groups. The separation also significantly increased the prediction accuracy.

Conclusion. The proposed mathematical models relevantly predict the normal values of variables. The method is well suited for calculating the Z-index of main EchoCG parameters.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):98–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-98-102>

Key words: echocardiography, allometry, normalization, Z-index.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Sokolov A. A. ORCID: 0000-0003-0513-9012, Soldatenko M. V. ORCID: 0000-0002-9886-0695, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223.

Received: 09.04.2018 **Revision Received:** 27.04.2018 **Accepted:** 11.05.2018

В эхокардиографии (ЭхоКГ) стандартные измерения линейных, объемных, фазовых показателей четко определены. Величины нормальных значений размеров камер, диаметров сосудов, объемов определены соответствующими рекомендациями [1, 2].

Вместе с тем, существуют определенные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев “нормальности” величин рассчитываемых показателей, иначе говоря, четких границ патологических

значений. Определение аномального измерения позволяет оценить влияние заболевания на величину структуры, определить, когда может потребоваться вмешательство, и контролировать эффект вмешательства [3].

В детской кардиологической практике количественные измерения являются важнейшей частью клинической оценки. ЭхоКГ-исследование является неотъемлемым и часто обобщающим у большинства

обследуемых детей, а решения о проведении катетерных или хирургических вмешательств основаны практически исключительно на ЭхоКГ находках [4].

Если у взрослых пациентов обычно говорят о выпадающих значениях ультразвуковых показателей из нормальных пределов, то у детей эта практика не работает, т.к. нормальные значения у детей различны в возрастные периоды и более всего определяются росто-весовыми показателями [4].

В основном, применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (чаще всего используется площадь поверхности тела (ППТ)) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [1].

Однако определение “наилучшей зависимости” зависит от нахождения наилучшего математического соответствия для данных, и можно считать доказанным факт, что соотношение между размером части тела (например, диаметром сердечного клапана) и суррогатным маркером общего размера тела (ППТ) редко является простым линейным [5, 6].

К тому же, метод зависимости не учитывает аллометрического характера онтогенеза, в результате которого развитие в определенные периоды происходит неравномерно и диспропорционально [7].

В связи с этим, по-прежнему остается актуальной проблема разработки расчета предсказанных величин ЭхоКГ-показателей.

Наша цель состояла в выявлении наиболее релевантной аллометрической модели, связывающей значения измерений с росто-весовыми показателями для предсказания нормальных ЭхоКГ-величин.

Материал и методы

Обследовали 10604 практически здоровых лиц в возрасте от 1 дня до 65 лет.

Всем пациентам проводились физикальное исследование и регистрация электрокардиограммы. Основным методом исследования была ЭхоКГ в стандартных режимах, согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии [3]. ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковых системах EnVisor C HD и iE-33 (Philips), использовались секторальные фазированные датчики с частотой 7-12, 3-8 МГц и 2-4 МГц. Протокол включал мультипозиционное исследование с положением пациента на левом боку или спине. Изображения оптимизировались для получения четких границ эндокарда. Результаты всех исследований обрабатывались в интерактивном режиме, а изображения архивировались в цифровой форме. Объемы и линейные размеры камер сердца оценивали с использованием двухмерной ЭхоКГ, для вычисления объема применяли метод Симпсона (Simpson). Все исследования выполнены 2 специалистами с межисследовательской ошибкой менее 5%.

В исследование не включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с неоптимальной визуализацией в парастернальной и апикальной позициях.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

ППТ рассчитывали по методу Наускок. Все цифровые данные обработаны с использованием стандартного пакета статистических программ.

Связь между ЭхоКГ величинами, росто-весовыми показателями и возрастом проанализировали с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для проверки нормальности остатков использовали тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Также проводили графический анализ стандартизованных остатков. Кроме того, проводили расчет точности прогноза по формуле: $(1 - \text{средне-квадратическое отклонение ошибки прогнозной модели}) \cdot 100\%$.

Результаты

Измеряли основные ЭхоКГ-показатели у 10604 пациентов, которые соответствовали критериям включения и имели оптимальные изображения для валидных измерений. Из числа обследуемых 54% женского пола.

Как и ожидалось, мы получили выраженную высоко значимую зависимость всех ЭхоКГ-показателей от ППТ.

В дальнейшем, при анализе полученных данных, для создания однородных когорт, приняли решение разделить обследованных пациентов.

Выделили пациентов новорожденного возраста (до 28 дней) в отдельную группу, т.к. организм новорожденных испытывает крупные изменения кровообращения в связи с переходом от плацентарного к легочному дыханию. Он включает аэрирование легких и заметное увеличение циркуляции легких, постепенное закрытие плацентарного кровообращения, вызванное сужением двух пупочных артерий [8]. Происходит закрытие артериального протока и овального окна. Удаление низкорезистивного плацентарного ложа из системного кровообращения при рождении увеличивает системное сосудистое сопротивление. В дальнейшем продолжают значимые структурные изменения, связанные с перестройкой системы кровообращения, происходит уменьшение конечно-систолического, конечно-диастолического и ударного объемов [9, 10].

Также в отдельную группу выделили пациентов старше 18 лет.

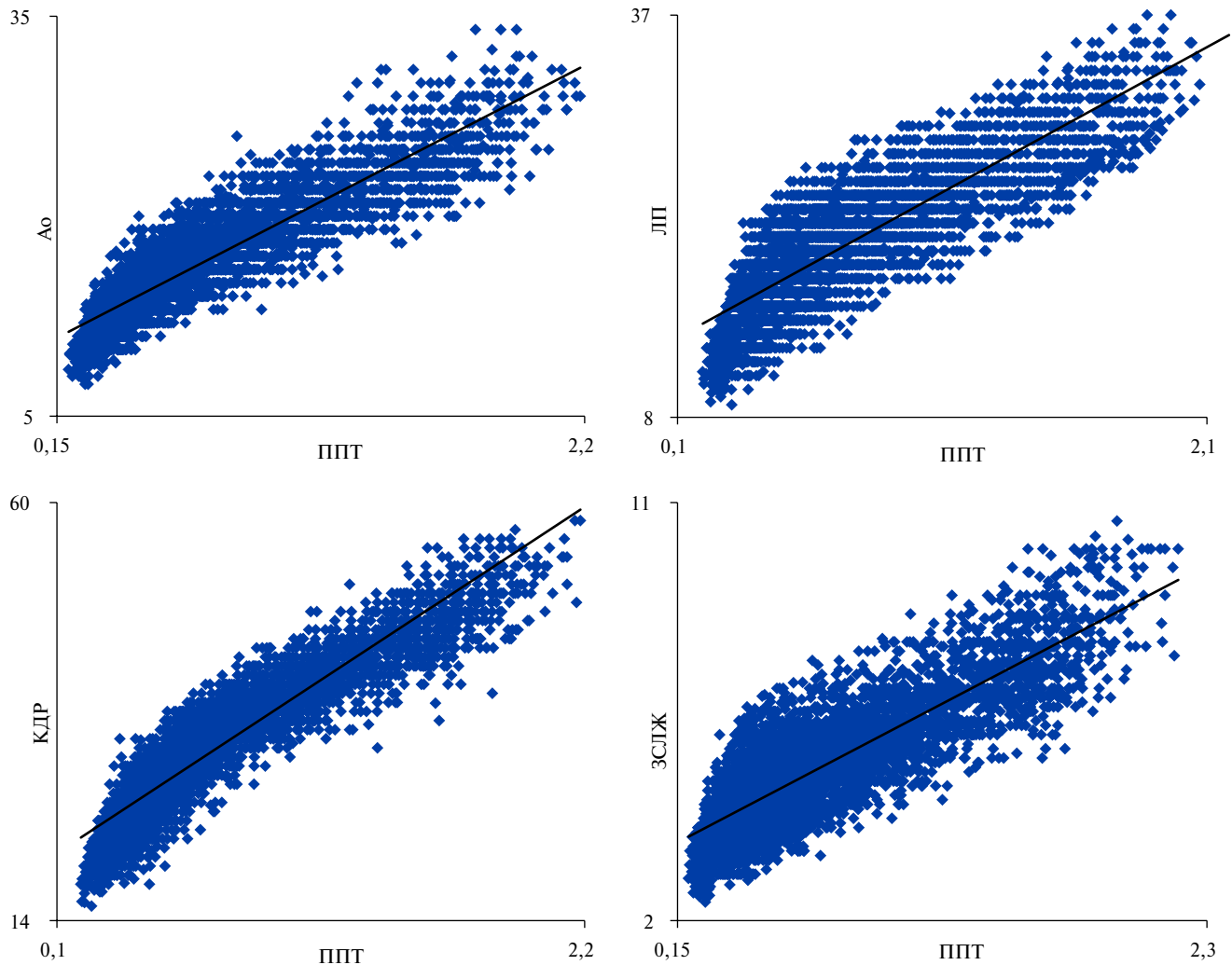


Рис. 1. Графики взаимосвязей значений ЭхоКГ показателей и ППТ (м^2).

Сокращения: Ao — диаметр восходящей аорты, мм, ЛП — передне-задний размер левого предсердия в парастеральной позиции, мм, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм.

Затем, при анализе построенных графических зависимостей показателей ЭхоКГ от ППТ, обратили внимание, что величины измерений у детей с небольшими антропометрическими данными не соответствуют общему тренду зависимости в виде отклонения от графической кривой. При переходе в более крупные значения ППТ у всех показателей существует точка перелома, соответствующая значению $0,3 \text{ м}^2$. Зависимости представлены на рисунке 1.

Для создания более пригодных математических моделей зависимости мы разделили группу на две части по ППТ: $<0,3 \text{ м}^2$ и $>0,3 \text{ м}^2$. Таким образом получили четыре подгруппы пациентов, охватывающие всех возможных обследуемых: новорожденные, с ППТ $<0,3 \text{ м}^2$, ППТ $>0,3 \text{ м}^2$ и взрослые. Затем в подгруппах вычисляли уравнения регрессии для каждого эхокардиографического показателя. Подбирали

наилучшую зависимость, моделируя корреляцию с ростом, весом, ППТ. В результате, лучшую связь все переменные показали с ППТ.

Провели статистический анализ исходной совокупности и полученных разделением значения ППТ менее $0,3 \text{ м}^2$ и более $0,3 \text{ м}^2$, а также новорожденных и взрослых. По результатам проведенного регрессионного анализа корреляции были достоверны в обоих случаях — общей группы и полученных разделением. При сравнении дисперсий остатков получили, что сумма дисперсий остатков четырех подгрупп меньше, чем дисперсия общей группы и свидетельствовала о достижении лучшей зависимости в результате разделения на группы.

Таким образом, всех пациентов разделили на четыре разнородные группы: новорожденные, с ППТ $<0,3 \text{ м}^2$, ППТ $>0,3 \text{ м}^2$ и взрослые. Для каждой группы

Таблица 1

Зависимость основных ЭхоКГ величин (уравнения регрессии) в выделенных подгруппах

	Новорожденные (n=1386)	ППТ <0,3 м ² (n=331)	ППТ >0,3 м ² (n=8477)	Взрослые (n=410)
Ао	4,251+21,445 ППТ; r=0,46	3,647+23,283 ППТ; r=0,45	8,668+9,224 ППТ; r=0,89	11,068+8,083 ППТ; r=0,49
КДР	10,933+37,453 ППТ; r=0,50	15,923+22,640 ППТ; r=0,38	19,95+17,775 ППТ; r=0,92	28,505+11,229 ППТ; r=0,56
КДО	-1,681+33,074 ППТ; r=0,68	-0,879+35,032 ППТ; r=0,68	-9,177+57,982 ППТ; r=0,97	-28,00+68,373 ППТ; r=0,7
ЛП	6,326+28,126 ППТ; r=0,50	10,106+15,576 ППТ; r=0,33	13,081+10,005 ППТ; r=0,84	8,759+12,365 ППТ; r=0,60
ЛП объем	-0,788+17,326 ППТ; r=0,47	0,079+12,573 ППТ; r=0,33	-2,834+21,536 ППТ; r=0,91	-29,88+39,237 ППТ; r=0,65
ПП объем	-0,984+22,126 ППТ; r=0,42	0,072+12,539 ППТ; r=0,29	-3,530+22,662 ППТ; r=0,89	-34,64+40,668 ППТ; r=0,61
ПЖ	5,420+21,430 ППТ; r=0,38	7,887+5,972 ППТ; r=0,1	9,006+5,761 ППТ; r=0,69	6,151+7,657 ППТ; r=0,37
МЖП	2,128+9,152 ППТ; r=0,42	3,7406+2,488 ППТ; r=0,22	3,6626+2,816 ППТ; r=0,82	2,967+3,280 ППТ; 0,54
ЗСЛЖ	2,091+6,789 ППТ; r=0,41	1,9127+6,787 ППТ; r=0,19	3,2978+2,746 ППТ; r=0,87	2,387+3,302 ППТ; r=0,58
ММЛЖ	-2,054+60,990 ППТ; r=0,62	-0,119+60,083 ППТ; r=0,58	-10,12+79,478 ППТ; r=0,93	-81,87+125,74 ППТ; r=0,74
ЛА	6,079+15,026 ППТ; r=0,41	4,212+20,506 ППТ; r=0,35	9,020+9,885 ППТ; r=0,92	13,240+7,028 ППТ; r=0,58

Примечание: во всех регрессионных уравнениях уровень значимости составил от 0,001 до 0,01.

Сокращения: r — коэффициент корреляции, Ао — диаметр восходящей аорты, мм, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, ЛА — диаметр легочной артерии, мм, ЛП — передне-задний размер левого предсердия в парастеральной позиции, мм, ЛП объем — объем левого предсердия, мл, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, мм, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, г, ПЖ — передне-задний размер правого желудочка в парастеральной позиции, мм, ПП объем — объем правого предсердия, мл.

рассчитали соответствующие уравнения регрессии, которые позволяют вычислить прогнозируемые значения показателей. Уравнения регрессии представлены в таблице 1.

Для проверки точности прогнозирования разработанных моделей дополнительно обследовали 410 практически здоровых людей различного возраста. У всех исследуемых ЭхоКГ-величин повысилась точность прогноза, в среднем на 10,6%. Попытка дополнительного деления по половому признаку не позволила получить более значимые зависимости.

Обсуждение

Целью этого исследования было изучение взаимосвязи между ЭхоКГ показателями и ППТ для получения и проверки аллометрической модели, которая может быть использована для разработки предсказательных значений величин ЭхоКГ.

Относительный рост сердечных структур по отношению к соматическому росту чрезвычайно важен, и эта связь известна как кардиоваскулярная аллометрия [6]. Наиболее часто встречающаяся связанная проблема — переоценка исследуемых показателей у индивидуумов с малыми росто-весовыми показателями, и, наоборот — недооценка у крупных пациентов. Идентификация корректной аллометрической связи и модели для измерений сердечно-сосудистой структуры имеет решающее значение для ее интерпретации и клинического применения.

Изменяемая дисперсия при различных размерах тела (гетероскедастичность) означает важность включения достаточного количества пациентов с экстремальными размерами тела. Поэтому для получения статистической уверенности как в среднем, так и в его

стандартном отклонении, мы намеренно использовали большой размер выборки, особенно, при оценке пациентов по широкому диапазону размеров тела.

Значение точки перелома 0,3 м² обеспечило лучший компромисс для подгонки моделей. Выделив четыре группы из общей когорты пациентов, мы получили регрессионные модели, которые лучше согласовывались с данными, т.к. имели меньшие величины остатков, что выражалось в снижении их дисперсии.

Проверка точности прогноза подтвердила его увеличение в случае предлагаемого метода с выделением новорожденных, взрослых и шкалирования ППТ для поиска лучшей зависимости. Модель мы сочли наиболее оптимальной для описания изучаемых ЭхоКГ-переменных.

В заключение необходимо отметить, что всё более актуальным подходом в кардиологии для учета влияния размера и возраста тела становится использование Z-индекса [11–15]. Показатель представляет собой число стандартных отклонений измеренного значения от среднего. Оценка Z +2 или -2 соответствует измерению, которое представляет собой 2 стандартных отклонения выше или ниже среднего, являющихся пороговыми значениями. Именно эти значения принято наиболее часто применять для обозначения верхнего или нижнего пределов нормальных значений. Основным преимуществом использования Z-индекса является отсутствие какой-либо зависимости от предопределенной взаимосвязи между размером структуры и ППТ. Для использования Z-индекса через расчет среднего значения и стандартного отклонения измерения, соответствующих наименее дискретно большому количеству значений ППТ, чтобы иметь статистическую уверенность, необходима

большая база данных исследований, особенно по широкому диапазону размеров тела. Предлагаемый нами метод не требует сбора значительного количества случаев для расчета Z-индекса, т.к. уже основан на внушительном объеме исходных данных, для вычисления достаточно использовать разработанные модели регрессии.

Заключение

1. Представленная модель обладает наиболее точным предсказательным эффектом для расчета

“нормальности” полученного значения в ходе проведения ЭхоКГ исследования у пациентов с различными росто-весовыми характеристиками.

2. Рекомендуемый метод создает перспективы прогнозирования других ЭхоКГ показателей.

3. Предложенная предсказательная модель хорошо адаптирована для вычисления Z-индекса.

Конфликт интересов:

все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39.
- Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW et al. ACC / AAP / AHA / ASE / HRS / SCAI / SCCT / SCMR / SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(19):2039-60.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:465-95.
- Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012;5:179-84.
- Neilan TG, Pradhan AD, King ME et al. Derivation of a size-independent variable for scaling of cardiac dimensions in a normal pediatric population. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:50-5.
- Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *Journal Applied Physiology*. 2005;99:445-57.
- Nevill AM, Bate S, Holder RL. Modeling physiological and anthropometric variables known to vary with body size and other confounding variables. *American Journal Physical Anthropology*. 2005;Suppl 41:141-53.
- Hutchon DJR. The normal range of heart rate at birth in a healthy term neonate: a critical review of the evidence. *Current Pediatric Research*. 2016;20(1&2):7-10.
- Nagasawa H. Evaluation of left ventricular volumes in the early neonatal period using three-dimensional echocardiography. *Cardiology in the Young*. 2014;24(4):685-93.
- Nagasawa H, Kohno Y, Yamamoto Y, et al. Methodologic comparison of left ventricular stroke volumes in the early neonatal period by echocardiography. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(8):1415-20.
- Pettersen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of Z-scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:922-34.
- Warren AE, Boyd ML, O'Connell C et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006;92:1496-500.
- McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174-9.
- Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation*. 2008;117:2769-75.
- Olivieri L, Arling B, Friberg M, et al. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:159-64.