

Ехокардіографічна характеристика геометрії дуги аорти у плода при прогнозуванні неонатальної коарктації аорти

О.В. Острась, А.К. Куркевич,
Н.М. Руденко

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»
Кафедра дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Коарктація аорти (КоАо) є однією з найбільш розповсюджених вроджених вад серця та великих судин (ВВС), яка складає близько 7% всіх випадків ВВС у народжених живими [10]. Це дуктус-залежна критична ВВС, яка найчастіше залишається не діагностованою під час рутинного фізикального скринінгу новонароджених [2]. Коректна пренатальна діагностика КоАо покращує виживання та зменшує тривалість перебування новонароджених в спеціалізованому стаціонарі після оперативного лікування завдяки плановому розродженню у відповідному центрі, ранньому запобіганню природного закриття артеріальної протоки та клінічних проявів недостатності кровообігу [8]. Пренатальна діагностика цього стану характеризується недостатньою чутливістю ультразвукового скринінгу, що призводить до значної летальності та тривалості перебування у стаціонарі хворих без правильного пренатального діагнозу, які часто потребують інтенсивної терапії та реанімаційних заходів до оперативного лікування [2, 3, 6]. Специфічність фетальної ультразвукової діагностики КоАо залишається низькою навіть при виконанні експертами центрів четвертого рівня, що відбивається у невірних витратах кардіохірургічних центрів внаслідок значної кількості випадків хибної пренатальної підозри (гіпердіагностики) цієї вади [11]. Незважаючи на прогрес та досягнення у фетальній ультразвуковій діагностиці, опис значної кількості предикторів КоАо та їх поєднань, цей діагноз залишається одним з найбільш складних у пренатальному та ранньому неонатальному періоді життя [5, 7, 11, 12, 13]. Основні зусилля направлені на пошук пренатальних предикторів неонатальної КоАо з високою дискримінантною здатністю для підвищення специфічності ультразвукового мето-

ду діагностики. Багатофакторні математичні моделі, які б включали кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти як фетальний предиктор КоАо, не описані у досяжній для вивчення літературі. Мета роботи – опис нового фетального предиктора КоАо та покращення пренатальної діагностики цієї вади.

Матеріал та методи

Пренатальні дані. Проведене ретроспективне дослідження у кардіохірургічному центрі четвертого рівня. Всі випадки пренатальної підозри КоАо вибрані з електронної бази даних кабінету фетальної кардіології у період з вересня 2012 до вересня 2014 року. Ехокардіографічні обстеження виконані на апараті Philips iU22 (Philips Ultrasound, Bothell, WA) трансабдомінальним датчиком C5-1 та записані на цифрові носії згідно стандарту DICOM. Вся проаналізована інформація отримана з обстежень у терміні гестації від 18 до 40 тижнів. Гестаційний вік розраховували за даними сканування у першому триместрі вагітності. Підозра КоАо у плода базувалася на поєднанні ознак: співвідношення кінцевого діастолічного розміру правого та лівого шлуночків більше 1,6; сигмальне відхилення розміру перешийка дуги аорти менше – 2 стандартних відхилень; сигмальне відхилення істмо-дуктального співвідношення менше 2 стандартних відхилень [13]. Плоди з розширеним коронарним синусом були включені в дослідження. Випадки поєднання КоАо зі значними внутрішньо-серцевими аномаліями, такими як великі дефекти міжшлуночкової перегородки, підклапанний стеноз аорти та іншими, виключені з аналізу. Дослідження ухвалено Етичним Комітетом Центру.

Фетальне ультразвукове обстеження включало детальну ехокардіографію [1]. Розміри структур серця та судин вимірювали від внутрішнього краю до внутрішнього краю. Розмір перешийка дуги аорти вимірювали проксимальніше з'єднання з артеріальною протокою в позиції трьох судин і трахеї [13]. Розмір артеріальної протоки вимірювали подібним чином (рис. 1).

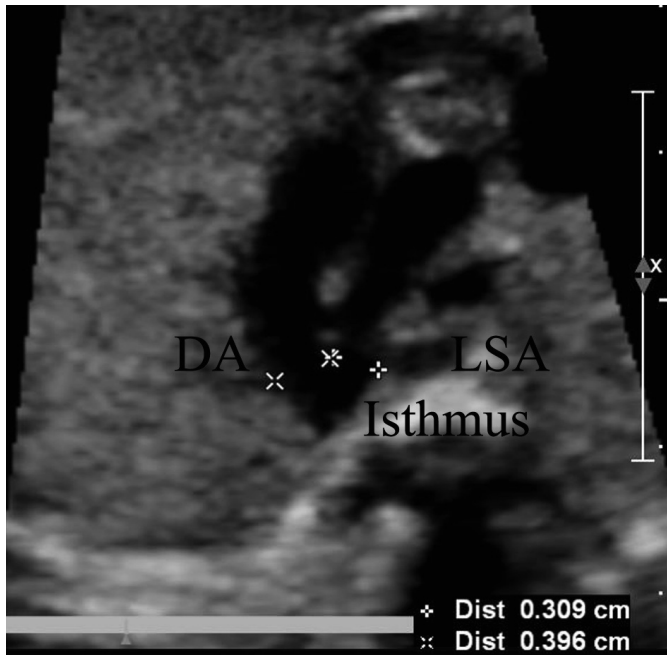


Рис. 1. Вимірювання діаметру перешийка дуги аорти (Isthmus) та артеріальної протоки (DA) в позиції трьох судин і трахеї у плода з групи контролю, 34 тижні гестації. LSA - ліва підключична артерія.

Вимірювання структур серця проводили в процесі ехокардіографічного обстеження з обчисленням відповідних стандартних відхилень за опублікованими рівняннями [4, 13]. Додатково вимірювали кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти (рис. 2). Вимірювання проводили наприкінці діастолі з метою зменшення залежності їх результату від пульсової деформації дуги аорти.

Постнатальні дані. Випадки перинатальної загибелі плода виключені з дослідження. Пацієнти з пренатальною підозрою ізольованої КоАо з нормальним розміром мітрального клапана оглянуті не пізніше п'ятого дня після народження (3 ± 1 дні). Для виявлення можливої пізньої презентації КоАо [12] діти, у яких КоАо не підтверджена у неонатальному періоді, пройшли повторний клінічний та ехокарді-

ографічний контроль у віці 1 та 3 місяців. Кінцевою точкою у дослідженні вважали виключення КоАо у віці 3 місяців або більш ранне підтвердження цього діагнозу.

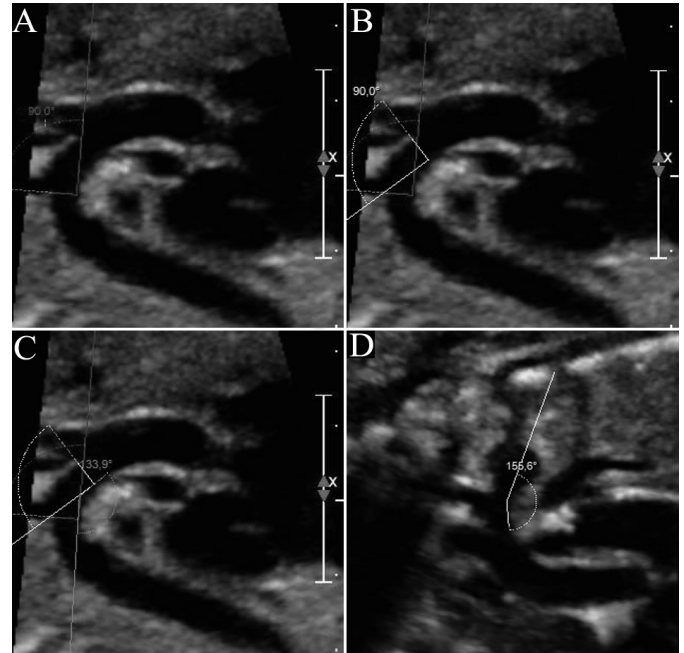


Рис. 2. Ілюстрація алгоритму вимірювання кута між дистальною дугою та перешийком дуги аорти у плодів з групи контролю, 34 тижні гестації (A-C) та з підтвердженою після народження КоАо, 36 тижнів гестації (D). A - дотична до малої кривизни дуги аорти в точці, протилежній початку перешийка (орієнтир - край лівої підключичної артерії); B - дотична до малої кривизни дуги аорти в точці, протилежній початку дистальної дуги (орієнтир - край лівої загальної сонної артерії); C, D - вимірювання кута між побудованими дотичними.

Статистичний аналіз. В залежності від заключного діагнозу визначені три групи пацієнтів, народжених живими: з підтвердженою КоАо, з хибною пренатальною підозрою КоАо та пацієнти з нормальними результатами фетальної ехокардіографії, підтвердженими у віці 3-х місяців. Описові статистичні дані для неперервних показників наведені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення при нормальному розподілі значень та медіани (діапазон) при іншому характері розподілу. Оцінку нормальності розподілу проводили шляхом обчислення W критерію Шапіро-Уїлка. Відсотки застосовували для опису якісних ознак. Різницю за якісними показниками оці-

нювали з застосуванням хі-квадрат або точного тесту Фішера. Для оцінки достовірності різниці між групами за неперервними показниками при правильному розподілі в обох групах застосовували критерій Стьюдента, при неправильному розподілі – U критерій Манна-Уїтні. Для всіх критеріїв p був двобічним, критерієм статистичної достовірності був $p < 0,05$. Проведений аналіз операційних характеристик (ROC), обчислена площа під кривою (AUC) для оцінки чутливості та специфічності фетальних серцевих предикторів неонатальної КоАо. Для вибраних морфологічних параметрів визначені оптимальні значення точок відсічення, враховуючи операційні характеристики, розраховані відповідні відношення правдоподібності (LRs). Для кожного обстеженого визначена пост-тестова вірогідність підтвердження КоАо. Всі етапи статистичного аналізу проведені з застосуванням програми MedCalc, ver. 14.12.0 (Med Calc Software, Ostend, Belgium).

Результати та їх обговорення

Протягом періоду дослідження ізольована КоАо була запідозрена у 90 плодів. У 3 (3,3 %) випадках дані про подальший перебіг вагітності були відсутні, тому вони виключені з дослідження. Відомо, що 68 з 87 (78,2 %) обстежених народжені живими. Групу контролю склали 90 плодів, вибраних штучно за гестаційним віком згідно розподілу за цією ознакою плодів з підозрою КоАо.

Загальна клінічна характеристика груп плодів наведена у табл. 1.

Ретроспективно проаналізовані 158 записів ехокардіографічних обстежень. Вимірювання кута між дистальною дугою та перешийком дуги аорти проведене у всіх випадках. Статистичні дані наведені у табл. 2.

Діагноз КоАо був підтверджений у 46 з 68 (67,6 %) пацієнтів з пренатальною підозрою КоАо, народжених живими. Дані про термін підтвердження діагнозу після народження наведені на рис. 3.

Таблиця 1.

Загальні характеристики груп пацієнтів.

Ознака	Підозра КоАо (n=68)	Контроль (n=90)
Гестаційний вік при первинному обстеженні, тижні	26,3 (18 - 40)	25,5 (18 - 39)
Обстеження до 22 тижнів	18 (26,5%)	26 (28,9%)
Одноплідні вагітності	62 (91,2%)	82 (91,1%)
Двійні	6 (8,8%)	8 (8,9%)
Гестаційний вік при народженні, тижні	37,3 (32 - 41)	38,1 (37 - 41)
Вага при народженні, грами	2910 (1940 - 3700)*	3450 (2950 - 3920)

Примітка. * - достовірно відрізняється від групи контролю. Дані наведені у вигляді медіана (діапазон) або середнє значення \pm стандартне відхилення та кількості з відсотком від чисельності групи (n, %).

Таблиця 2.

Пренатальні ехокардіографічні ознаки в групах.

Ознака	Група (n=158)		
	Підтверджена КоАо (n=46)	Хибна підозра КоАо (n=22)	Контроль (n=90)
Гестаційний вік при останньому пренатальному обстеженні, тижні	30 (19 - 40)	34 (18 - 37)	31,5 (18 - 39)
Сигмальне відхилення розміру перешийка дуги аорти	-3,4 (-2,6 - -5,6)	-2,6 \pm 0,36	-0,7 \pm 0,36
Сигмальне відхилення істмо-дуктального співвідношення	-4,5 (-2,2 - -5,5)	-3,5 \pm 0,93	-0,9 \pm 1,19
Кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти, градуси	143 \pm 8	125 \pm 15	116 \pm 11
Розширений коронарний синус	5 (10,9%)	3 (13,6%)	0

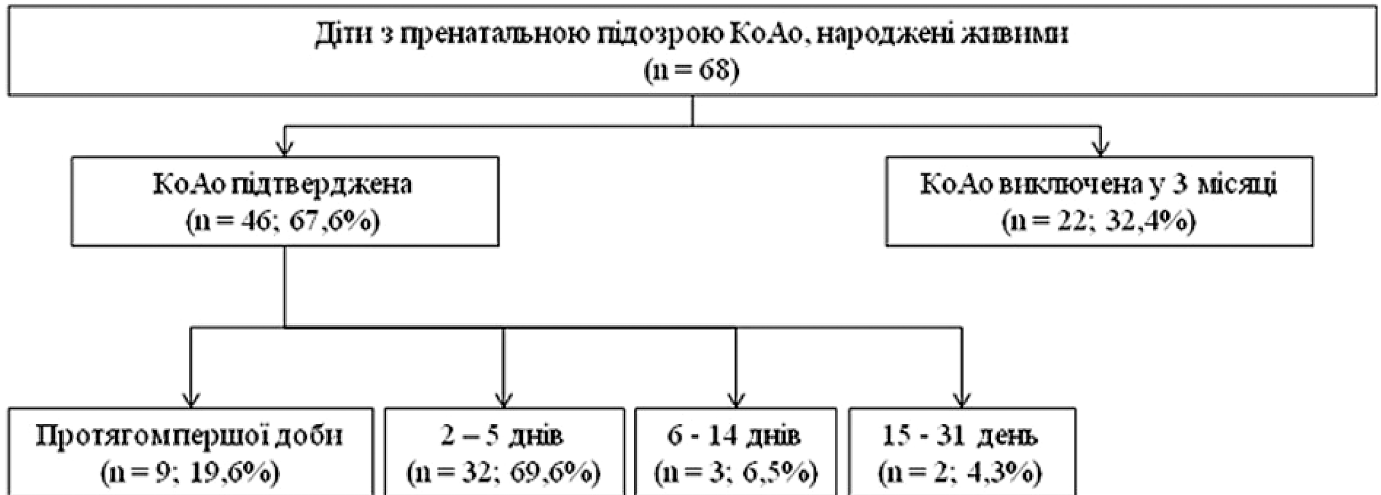


Рис. 3. Термін підтвердження та виключення КоАо після народження.

Аналіз співвідношення кінцевих діастолічних розмірів правого та лівого шлуночків, а також частоти розширення коронарного синуса внаслідок дренажування в нього додаткової лівої верхньої порожнистої вени або його атрезії, не виявив достовірної різниці між групами з підтвердженою та хибною пренатальною підозрою КоАо ($p > 0,1$), що вказувало на відсутність дискримінантної здатності цих показників. Плоди з підтвердженою КоАо, порівняно з плодами групи контролю, мали достовірно менше сигмальне відхилення розміру перешийка ($U=19$; $Z=9,435$; $p < 0,0001$), менше сигмальне відхилення істмо-дуктального відношення ($U=41,5$; $Z=9,331$; $p < 0,0001$) та більший кут між дистальною дугою та перешийком ($t=-16,1$; $p < 0,0001$). При цьому плоди з хибною підозрою КоАо, порівняно з плодами з підтвердженою КоАо, мали достовірно більше сигмальне відхилення розміру перешийка ($U=121$; $Z=5,055$; $p < 0,0001$), більше сигмальне відхилення істмо-дуктального відношення ($U=259,5$; $Z=3,232$; $p=0,0012$) та менший кут між дистальною дугою та перешийком ($t=6,118$; $p < 0,0001$). Визначені оптимальні точки відсічення зазначених показників разом з їх операційними характеристиками наведені у табл. 3. Відповідні криві операційних характеристик (ROC) представлені на рис. 4. Тестування математичної моделі прогнозування неонатальної КоАо, побудованої на основі логістичного регресійного аналізу отриманих раніше даних, на наявному клінічному матеріалі показало високий результат: 62 з 68 (91,2 %) плодів були віднесені до правильної групи. При цьому чутливість склала 93,5 %, специфічність 86,4 %, AUC 0,978 (95% CI, 0,909-0,998). Всі па-

цієнти групи контролю (90 випадків), дані яких не застосовували в створенні моделі, були правильно розпізнані як здорові.

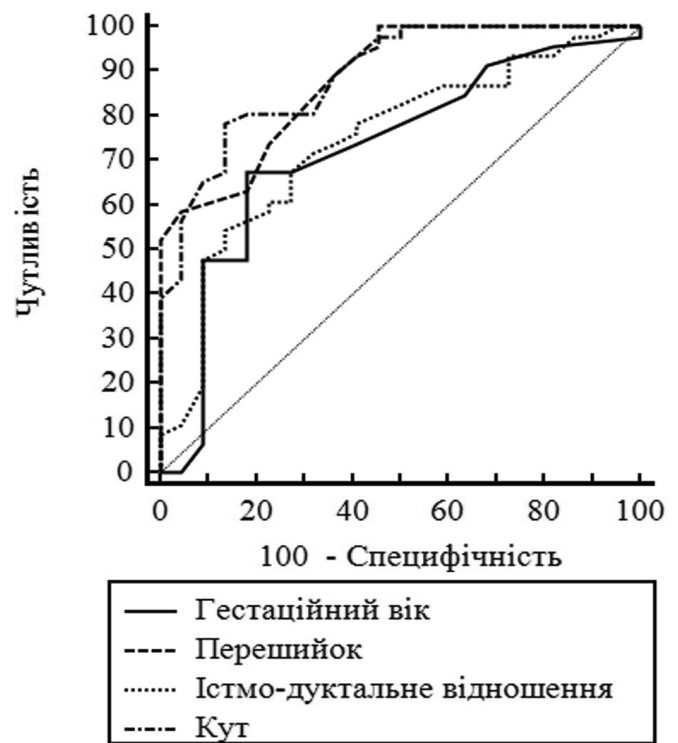


Рис. 4. Криві операційних характеристик (ROC) окремих предикторів КоАо. Гестаційний вік: площа під кривою (AUC) = 0,726 (95% CI, 0,605-0,827); Перешийок - сигмальне відхилення діаметру перешийка дуги аорти, AUC = 0,88 (95% CI, 0,779-0,947); Істмо-дуктальне відношення - сигмальне відхилення істмо-дуктального відношення, AUC = 0,744 (95% CI, 0,623-0,842); Кут - кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти, AUC = 0,89 (95% CI, 0,791-0,953).

Таблиця 3.

Точки відсічення, чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивне (LR+) та негативне (LR-) відношення правдоподібності з довірчим інтервалом (95% CI) окремих фетальних предикторів неонатальної КоАо.

Предиктор	Точка відсічення	Se, %	Sp, %	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Гестаційний вік при, тижні	≤ 31	67,4	81,8	3,71 (1,5-9,2)	0,4 (0,3-0,6)
Сигмальне відхилення розміру перешийка дуги аорти	≤ -2,6	100,0	54,6	2,2 (1,4-3,5)	0
Сигмальне відхилення істмо-дуктального співвідношення	≤ -4,3	54,4	86,4	4,0 (1,3-11,8)	0,53 (0,4-0,8)
Кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти, градуси	>138	78,3	86,4	5,7 (2,0-16,6)	0,25 (0,1-0,4)

Враховуючи отримані відношення правдоподібності, для кожного з 68 випадків пренатальної підозри КоАо була розрахована посттестова вірогідність неонатальної КоАо. Цей показник був достовірно вищий у групі плодів з підтвердженою КоАо, ніж при хибній підозрі КоАо (99,59 % (45,01-100,00) проти 2,6 % (0,01-95,22); U=22; Z=6,345; p<0,0001).

Дослідниками відмічена така якісна морфологічна ознака дуги аорти при КоАо як її деформація. При цьому з геометричних критеріїв деформації у плода розроблений лише кут між артеріальною протокою та перешийком дуги аорти, який вимірюється в Y-позиції [9]. Остання не входить до переліку стандартних позицій при ультразвуковому скринінгу. Нормальні значення описаного у даній роботі показника, а також можливість застосування його як предиктора неонатальної КоАо, не описані. При цьому парасагітальна проекція дуги аорти, у якій проводяться необхідні вимірювання, входить до переліку стандартних позицій при поглибленому ультразвуковому обстеженні [1]. Вибір саме кута між дистальною дугою та перешийком аорти, а не кута між проксимальною дугою та перешийком, або між проксимальною та дистальною дугою, обумовлений кількома обставинами: відомо, що проксимальна дуга як анатомічна структура не завжди існує; не завжди при підозрі КоАо у плода можливо візуалізувати проксимальну дугу та перешийок в одній площині; у більшості випадків (у цій серії – 43 з 46 випадків, 93,5 %) ділянка патологічного розвитку дуги охоплює хоча б один з цих двох сегментів.

Висновки

Геометрія дуги аорти у плода при КоАо відрізняється від нормальної та може бути оцінена вже у другому триместрі вагітності. Кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти є простим для вимірювання морфологічним показником, що має предиктивну та дискримінантну силу при прогнозуванні неонатальної КоАо. Розроблена багатфакторна математична модель прогнозування неонатальної КоАо у плодів до 32 тижнів гестації, застосування якої під час ультразвукового скринінгу в сумнівних випадках може покращити точність ехокардіографічної діагностики цієї вади.

Література

1. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram / J. Rychik, N. Ayres, B. Cuneo [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17. – P. 803-810.
2. Chang R. K. Missed diagnosis of critical congenital heart disease / R. K. Chang, M. Gurvitz, S. Rodriguez // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2008. – Vol. 162. – P. 969-974.
3. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates / K. L. Brown, D. A. Ridout, A. Hoskote [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1298-1302.

4. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography / C. Schneider, B. W. McCrindle, J. S. Carvalho, L. Hornberger [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 599-605.

5. Morphological and Physiological Predictors of Fetal Aortic Coarctation / H. Matsui, M. Mellander, M. Roughton [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1793-1801.

6. Ng B. Missed congenital heart disease in neonates / B. Ng, J. Hokanson // *Congenit Heart Dis.* – 2010. – Vol. 5, Issue 3. – P. 292-296.

7. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy / E. Gomez-Montes, I. Herraiz, A. Mendoza [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 41. – P. 298-305.

8. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity / O. Franklin, M. Burch, N. Manning [et al.] // *Heart.* – 2002. – Vol. 87. – P. 67-69.

9. Quarello E. R. The aortic isthmus–ductal angle: a novel measurement to diagnose fetal aortic coarctation / E. R. Quarello, Y. Ville, J. S. Carvalho // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 262-263.

10. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? / E. Rosenthal // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1495-1502.

11. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta / V. Jowett, P. Aparicio, S. Santhakumaran [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 40, Issue 1. – P. 47-54.

12. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life / C. E. G. Head, V. C. Jowett, G. K. Sharland [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1070-1074.

13. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia / L. Pasquini, M. Mellander, A. Seale [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 628-633.

ЕХОКАРДИОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕОМЕТРІЇ ДУГИ АОРТИ У ПЛОДА ПРИ ПРОГНОЗУВАННІ НЕОНАТАЛЬНОЇ КОАРКТАЦІЇ АОРТИ

О.В. Острась, А.К. Куркевич, Н.М. Руденко

Мета. Покращити пренатальну діагностику коарктації аорти (КоАо) шляхом опису нового фетального предиктора цієї вади.

Матеріал та методи. В дослідження включені 68 плодів з пренатальною підозрою ізольованої КоАо та 90 плодів групи контролю. Проведене порівняння ехокардіографічних даних в групах. Визначені оптимальні значення точок відсічення чотирьох показників, обчислені відповідні відношення правдоподібності та індивідуальна пост-тестова вірогідність КоАо.

Результати. КоАо підтверджена у 46 з 68 випадків (67,6 %). Параметри та точки відсічення: гестаційний вік ≤ 31 тижня; сигмальне відхилення розміру перешийка дуги аорти $\leq -2,6$; сигмальне відхилення істмо-дуктального співвідношення $\leq -4,3$; кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти > 138 градусів. Медіана пост-тестової вірогідності КоАо достовірно вища у плодів з підтвердженою вадою, порівняно з групою хибної підозри (99,59 % проти 2,6 %; $p < 0,0001$).

Висновки. Геометрія дуги аорти у плода при КоАо відрізняється від нормальної вже у другому триместрі. Кут між дистальною дугою та перешийком дуги аорти є незалежним предиктором неонатальної КоАо. Застосування розробленої багатофакторної математичної моделі у плодів до 32 тижнів гестації може покращити точність пренатальної діагностики КоАо.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕОМЕТРИИ ДУГИ АОРТЫ У ПЛОДА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

А.В. Острась, А.К. Куркевич, Н.Н. Руденко

Цель. Улучшить пренатальную диагностику коарктации аорты (КоАо) путем описания нового фетального предиктора этого порока.

Материал и методы. В исследование включены 68 плодов с пренатальным подозрением на изолированную КоАо и 90 плодов группы контроля. Проведено сравнение эхокардиографических данных в группах. Определены оптимальные значения точек отсечки четырех показателей, вычислены соответствующие отношения правдоподобия и индивидуальная пост-тестовая вероятность КоАо.

Результаты. КоАо подтверждена в 46 из 68 случаев (67,6 %). Параметры и точки отсечки: гестационный возраст ≤ 31 недели; сигмальное отклонение размера перешейка дуги аорты $\leq -2,6$; сигмальное отклонение истмо-дукталь-

ного отношения $\leq -4,3$; угол между дистальной дугой и перешейком дуги аорты >138 градусов. Медиана пост-тестовой вероятности КоАо достоверно выше у плодов с подтвержденным пороком, в сравнении с ложно-положительной группой (99,59 % против 2,6 %; $p < 0,0001$).

Выводы. Геометрия дуги аорты у плода при КоАо отличается от нормальной уже во втором триместре. Угол между дистальной дугой и перешейком дуги аорты является независимым предиктором неонатальной КоАо. Применение разработанной многофакторной математической модели у плодов до 32 недель гестации может улучшить точность пренатальной диагностики КоАо.

ECHOCARDIOGRAPHIC DESCRIPTION OF AORTIC ARCH GEOMETRY IN THE FETUS IN TERMS OF PREDICTION OF NEONATAL AORTIC COARCTATION

O.V. Ostras, A.K. Kurkevych, N.M. Rudenko

Purpose. Prenatal diagnosis of aortic coarctation (CoAo) improvement by describing novel fetal predictor of this lesion.

Methods. Sixty eight (68) cases of prenatal suspicion of isolated CoAo and 90 normal fetuses were included in the study. Comparison of echocardiographic data were conducted in groups. Optimal cut-off values of four indices were identified and the corresponding likelihood ratios used to calculate the individual post-test probability of CoAo.

Results. CoAo was confirmed in 46/68 cases (67.6 %). The parameters and their cut-off values were: gestational age at evaluation ≤ 31 weeks; Z-score of the aortic isthmus dimension ≤ -2.6 ; Z-score of the isthmal-to-ductal ratio ≤ -4.3 ; the angle between distal arch and aortic isthmus >138 degrees. The median post-test probabilities of CoAo were higher in fetuses with confirmed CoAo than in false-positives (99.59 % vs 2.6 %; $p < 0.0001$).

Conclusion. Aortic arch geometry in fetuses with CoAo is different from normal already in the second trimester. The angle between distal arch and aortic isthmus is an independent predictor of neonatal CoAo. Application of the developed mathematical model in the fetuses before 32 weeks of gestation may improve the accuracy of prenatal diagnostics of CoAo.