

Прижизненная и посмертная диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка: тождественность или условность?

С.Н. БОГОМОЛОВ¹, А.Н. КУЛИКОВ^{1,2}, Ю.А. ТИХОНОВА², В.Н. СОЛНЦЕВ³, М.Г. РЫБАКОВА², А.Я. ГУДКОВА^{2,3}, А.Н. КУЧМИН¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования – оценить соответствие данных электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических методов диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) с итогами посмертных измерений массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ).

Материалы и методы. Проанализированы данные прижизненных антропометрических [возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)], инструментальных [ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ], а также посмертных (прямое измерение ММЛЖ при аутопсии) исследований у 15 пациентов общетерапевтического стационара. При анализе ЭКГ рассматривались как традиционные ЭКГ-критерии ГЛЖ, так и собственные авторские критерии, разработанные на основе двух моделей (регрессионной и дискриминантной), включающие вольтажные, половые и возрастные показатели. Эхокардиографически рассчитывались показатели ММЛЖ (по формуле ASE) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Посмертное измерение ММЛЖ проводилось по стандартной методике. Учитывалось отсутствие единого конвенционального патоморфологического критерия ГЛЖ, рассмотрены три разных варианта патологоанатомических критериев ГЛЖ: критерий К. Вове и соавт. (КВ); критерий А.М. Лифшица, так называемый желудочковый индекс (ЖИ), и критерий P. Casale – индекс массы миокарда левого желудочка при аутопсии (ИММЛЖа).

Результаты и обсуждение. Отмечено, что традиционные ЭКГ-критерии ГЛЖ обнаруживают высокую специфичность (71–100%) при любом варианте патологоанатомической оценки, но при этом характеризуются крайне низкой чувствительностью (0–37,5%). Их общая диагностическая точность выше при использовании патологоанатомических критериев К. Вове и А.М. Лифшица (40–66,7%) и ниже – при использовании критерия P. Casale (13,3–40%). Авторские ЭКГ-критерии обладают меньшей специфичностью (50–100%) при большей чувствительности (54–75%), при этом их диагностическая точность остается высокой и мало зависит от метода патологоанатомической оценки ГЛЖ (60–66,7%).

Заключение. Традиционно используемые ЭКГ-критерии ГЛЖ ожидаемо показали низкую чувствительность при всех вариантах патологоанатомических референтных оценок. Между тем, авторские ЭКГ-критерии, совмещающие в себе наиболее чувствительные к ГЛЖ электрокардиографические характеристики с половыми и возрастными показателями обследованных пациентов, превосходят традиционные ЭКГ-критерии в чувствительности и диагностической точности.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, чувствительность, специфичность, диагностическая точность, электрокардиография, эхокардиография, аутопсия, площадь поверхности тела.

Intravital and postmortem diagnostics of myocardial hypertrophy of the left ventricle: identity or convention?

S.N. BOGOMOLOV¹, A.N. KULIKOV^{1,2}, J.A. TIKHONOVA², V.N. SOLNTSEV³, M.G. RYBAKOVA², A.Y. GUDKOVA^{2,3}, A.N. KUCHMIN¹

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Almazov Federal Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

The aim of the study is to assess the compliance of the results of electrocardiographic (ECG) and echocardiographic diagnostic methods of hypertrophy of left ventricular myocardium (LVH) with the postmortem finding of measurement of left ventricular myocardium mass (LVM).

Materials and methods. We examined the data of intravital study of anthropometric measurements [age, height, weight, body mass index (BMI)], instrumental results [12-lead ECG, EchoCG], as well as the postmortem finding (direct measurement of LVM at autopsy) in 15 patients of general therapy department. While analyzing ECG we studied as conventional ECG criteria for the detection of LVH as well as the author's own criteria based on two models (regression and discriminant analyses), including voltage, sex and age criteria. Echocardiographic diagnostic method used to calculate LVM (according to ASE formula) and left ventricular mass index (LVMI). Post-mortem finding of LVM was carried out according to the standard measurement method. According to the absence of the single conventional postmortem finding of measurement of LVH, we considered three different variants of the postmortem finding of LVH: the criterion of K. Bove et al. (CB); the criterion of A.M. Lifshitz, also called ventricular index (VI) and the criterion of P. Casale – the left ventricular mass index at autopsy (LVMI).

Results and discussion. Conventional ECG criteria for the detection of LVH showed high specificity (71–100%) using any method of the postmortem finding of measurement, but were characterized by extremely low sensitivity (0–37.5%). Their overall diagnostic accuracy was higher on using K. Bove or A.M. Lifshitz criteria (40–66.7%) and low – on using the criterion of P. Casale (13.3–40%). The author's ECG criteria were less specificity (50–100%) and had higher sensitivity (54–75%), and their diagnostic accuracy remained higher and showed small dependence on the method of the postmortem finding of measurement of LVH (60–66.7%).

Conclusion. Usually the ECG criteria to diagnose left ventricular hypertrophy were expectedly showed low sensitivity using any method of the postmortem finding of measurement. Meanwhile, the author's own ECG criteria associated with the most sensitive electrocardiographic characteristics to LVH and sex and age-specific indexes of the examined patients exceeded the conventional ECG criteria in sensitivity and diagnostic accuracy.

Keywords: hypertrophy of left ventricular myocardium, sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, electrocardiography, echocardiography, autopsy, total body surface area.

АГ – артериальная гипертензия
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДУ – дискриминантное уравнение
 ЖИ – желудочковый индекс (отношение массы свободной стенки правого желудочка к массе свободной стенки левого желудочка)
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 КДР – конечно-диастолический размер
 КВ – отношение суммы масс свободной стенки ЛЖ и отсепарированной МЖП к массе свободной стенки правого желудочка

ЛЖ – левый желудочек
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ
 ММПЖ – масса миокарда правого желудочка
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПЖ – правый желудочек
 ППТ – площадь поверхности тела
 РУ – регрессионное уравнение
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), как известно, являются основной причиной смерти людей и составляют до 40% всех случаев смерти [1]. При этом достаточно частой находкой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). В своих работах L. Oikarinen и соавт. заявляют о встречаемости ГЛЖ у 16–19% населения и не менее чем у 60% больных артериальной гипертензией (АГ) [2]. Своевременное выявление ГЛЖ актуально по следующим причинам. Во-первых, четко доказана связь между наличием ГЛЖ и сердечно-сосудистым риском. По данным M. Koenig и соавт., фатальные сердечно-сосудистые события отмечены у 1,4% лиц с ГЛЖ, причем у лиц без ГЛЖ – всего 0,1% [3]. Во-вторых, уменьшение выраженности ГЛЖ улучшает прогноз у пациентов [4]. Таким образом, диагностика ГЛЖ является важным аспектом, определяющим дальнейшую тактику лечения широкого круга пациентов, и не случайно является одним из важных элементов в различных системах оценки кардиоваскулярного риска [5].

В середине XX века описаны первые электрокардиографические (ЭКГ)-критерии ГЛЖ [6]. С конца 70-х годов прошлого столетия с развитием ультразвуковой диагностики появилась возможность визуализировать левый желудочек (ЛЖ): его размеры и толщину стенок с последующим математическим расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексированных производных. И, наконец, с конца 90-х годов XX века для оценки ММЛЖ применяется метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7].

Между тем, ни для кого не является секретом частое несоответствие данных, полученных вышеуказанными ме-

тодами: например, высокий вольтаж ЭКГ может не сопровождаться признаками ГЛЖ при эхокардиографии (ЭхоКГ) и, наоборот, выраженная ГЛЖ по данным ЭхоКГ не находит подтверждения на ЭКГ.

Очевидно, что у каждого из рассматриваемых нами методов имеются свои достоинства и недостатки, которые целесообразно обсудить детальнее.

Достоинствами ЭКГ-метода являются высокая специфичность, широкая доступность, низкая себестоимость и прекрасная межисследовательская воспроизводимость. Однако общеизвестным является и его главный недостаток – невысокая чувствительность [8]. В частности, чувствительность широко известных в клинической практике «вольтажных критериев» Соколова–Лайона и Корнельского не превышает 21–50% [9–11]. Данный факт не дает возможности использовать их в повседневной клинической практике как метод исключения ГЛЖ.

С развитием технологии ультразвукового сканирования появились возможности получить одно-, двух- и трехмерное изображение камер сердца, на основе которых разработаны методы непрямого расчета ММЛЖ. Традиционно используемый одномерный (линейный) способ подсчета основан на математическом преобразовании наружного и внутреннего диаметров ЛЖ в соответствующие объемы, а объем миокарда ЛЖ рассматривается как разность между его наружным и внутренним объемами. Для этой цели измеряют толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и внутренний диаметр полости ЛЖ в период его диастолы – конечно-диастолический размер (КДР). ММЛЖ рассчитывают путем умножения объема миокарда ЛЖ на величину условной средней плотности миокарда (1,05 г/см³) и введения поправочных коэффициентов. Как правило, измерения выполняют в М-режиме под контролем двухмерного изображения.

Хронологически первым методом расчета ММЛЖ была кубическая формула, предложенная В.Л. Трой и соавт. [12]:

$$\text{ММЛЖ (г)} = [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] \times 1,05.$$

Данную формулу впоследствии модифицировали методом регрессионного уравнения R.V. Devereux и N. Reichek, проанализировавших взаимоотношения между ММЛЖ, измеренной ЭхоКГ-методом, и анатомической массой ЛЖ у 34 взрослых лиц по данным аутопсии ($r=0,96$, $p<0,001$) – так называемая формула Penn Convention, или «формула РС», показавшая 100% чувствительность при 86% специфичности, переоценивавшая наличие ГЛЖ лишь в 6% случаев [13]:

Контактная информация:

Богомолов Сергей Николаевич – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней; тел.: +7(921)741-80-31; e-mail: pashalesha@yandex.ru

Сведения об авторах:

Куликов Александр Николаевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; зам. главного врача по медицинской части (по терапии), руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Тихонова Юлиана Алексеевна – к.м.н., доцент каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отд-нием; e-mail: jat1@mail.ru

Солнцев Владислав Николаевич – с.н.с. НИЛ биостатистики НИО математического моделирования и анализа; e-mail: vs5962@gmail.com

Рыбакова Маргарита Григорьевна – д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отд-нием; e-mail: rybakova@spb-gmu.ru

Гудкова Александра Яковлевна – д.м.н., зав. лаб. кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; e-mail: alexagood-1954@mail.ru

Кучмин Алексей Николаевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней; e-mail: kuchmin.63@mail.ru

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (г)}.$$

Однако поскольку при сравнении рассчитанных показателей данными формулами выявлялись значимые (до 20%) расхождения с данными патоморфологического исследования, R.V. Devereux и соавт. на основе аутопсии 52 пациентов предложили скорректированную формулу, впоследствии одобренную Американским обществом эхокардиографии, так называемую формулу ASE [14]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \text{ (г)}.$$

При этом R.V. Devereux и соавт. при использовании формулы ASE доложили о недооценке ММЛЖ при аутопсии в пределах 30%.

Несколько позднее предложена формула L. Teicholz [15], однако в клинической практике она используется реже:

$$\text{ММЛЖ} = 1,05 \times ((7 \times (\text{КДР} + \text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП})^3) / 2,4 + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП}) - ((7 \times \text{КДР}^3) / (2,4 + \text{КДР})).$$

Общность этих формул заключается в использовании трех измеренных параметров: толщины МЖП, толщины ЗСЛЖ и КДР. Различия в том, что в формуле ASE толщина эндокарда включается в диаметр ЛЖ, тогда как в формуле PC диаметр ЛЖ рассчитывается без учета его толщины.

V. Fuster и соавт., рассчитав показатели ММЛЖ по трем вышеуказанным формулам, показали, что формула ASE более чувствительна к увеличению МЖП и ЗСЛЖ, формула L. Teicholz – к увеличению КДР, а формула PC – в одинаковой мере учитывает изменения линейных размеров миокарда и полости. Таким образом, сделан вывод, что ММЛЖ лучше оценивать более чувствительными в этом отношении формулами ASE и PC, поскольку КДР, определяющий чувствительность формулы L. Teicholz, возведенный в кубическую степень, будет давать максимальную погрешность [16].

Методики расчетов в одномерном изображении имеют как достоинства, так и недостатки. К достоинствам относятся высокая воспроизводимость, доступность и простота при скрининговых обследованиях большого количества пациентов, большое количество опубликованных данных, продемонстрировавших высокую прогностическую ценность метода [17]. Главными недостатками являются: неточность измерений при асимметричной ГЛЖ, дилатации ЛЖ, при разной толщине стенок в разных сегментах ЛЖ, а также влияние на точность даже небольших погрешностей измерений, поскольку линейные размеры возводятся в кубическую степень.

Для пациентов с измененной геометрией и аномальной формой ЛЖ предложено использование двухмерной ЭхоКГ (two-dimensional echocardiography – 2DE), в частности, методы «площадь–длина» и «усеченного эллипсоида» [18]. При этом, по мнению S.H. Park и соавт., данные, полученные вышеуказанными методами, в случае неизменной геометрии ЛЖ вполне сопоставимы с показателями ЭхоКГ, выполненной традиционным одномерным методом в М-режиме. Ограничениями данных методов являются: необходимость получения хорошего изображения, четкого определения границ эпикарда и эндокарда, худшая по сравнению с одномерным методом воспроизводимость, высокая вариабельность измерений, а также небольшое количество опубликованных данных [19, 20].

Средние значения ММЛЖ во многом зависят от пола, возраста, этнических особенностей, степени ожирения и антропометрических показателей. Учитывая последний факт, во

время проведения Фрамингемского исследования впервые предложено использовать интегральный показатель – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В клинической практике чаще используется индексация ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), рассчитываемой по формулам D. DuBois [21] и R. Mosteller [22], причем последнюю считают более предпочтительной. Нормальными значениями ИММЛЖ для одномерного режима принято считать величины <115 и 95 г/м² для мужчин и женщин соответственно. Для 2D-ЭхоКГ данные значения составляют <102 и 88 г/м² [23].

С начала 2000-х годов для повышения точности измерения в клиническую практику введен метод трехмерной ЭхоКГ (real time three-dimensional echocardiography – RT-3DE) – единственный ультразвуковой метод, напрямую измеряющий объем миокарда, который, будучи умноженным на величину условной средней плотности миокарда (1,05 г/см³), позволяет получить ММЛЖ. Как и в случае использования одно- и двухмерной ЭхоКГ, полученный результат индексируется к ППТ.

V. Mor-Avi и соавт. показали, что если при использовании двухмерного режима подсчет ММЛЖ приводит к погрешности до 39%, то при использовании 3D-режима минимальная погрешность составляет всего 3% [24]. Главными преимуществами RT-3DE являются более высокая по сравнению с одномерной и 2DE точность измерения, главным образом за счет возможности учета региональных различий в толщине стенки у пациентов с аномальной геометрией ЛЖ [25], а также лучшая воспроизводимость. К недостаткам метода можно отнести большую по сравнению с одномерным и 2DE методами трудоемкость исследования, недостаточную пока оснащенность аппаратурой с возможностями RT-3DE, а также отсутствие четко выработанных критериев верхней границы нормы для ММЛЖ [23].

С конца 90-х годов прошлого столетия для диагностики ГЛЖ стали использовать метод МРТ. Моделирование изображений сердца в трехмерном режиме, как и в случае с RT-3DE, позволяет измерить объем миокарда ЛЖ, минимизируя погрешность расчетов, в особенности у пациентов с измененной геометрией ЛЖ. Результаты отечественных исследователей, сравнивших результаты ММЛЖ, вычисленной одно-, двух-, трехмерной ЭхоКГ и МРТ, принятой в данном исследовании за референтный показатель, показали, что к результатам МРТ наиболее близкими являются данные RT-3DE, тогда как традиционные методы вычисления ММЛЖ по формулам PC и ASE по итогам, значимо не различаясь между собой, существенно переоценивают результаты расчетов RT-3DE. При этом наиболее сопоставимыми с результатами RT-3DE являются данные в режиме 2DE по методу «площадь–длина» [26]. МРТ сердца могла бы претендовать на роль золотого стандарта прижизненной диагностики ГЛЖ, однако этому препятствуют высокая себестоимость исследования и ряд ограничений, не позволяющих выполнять МРТ всем пациентам.

Итак, все вышеуказанные визуализирующие методики (ЭхоКГ, МРТ) измеряют ММЛЖ косвенным, или «непрямым» способом. Все они основаны на использовании более или менее грубой геометрической модели ЛЖ и физической характеристики плотности миокарда. Общий их недостаток – большая трудоемкость, немалая стоимость и недостаточно хорошая воспроизводимость. При этом любой из методов дает некоторую величину, адекватность и истинную точность которой проверить практически невозможно. Необходимо отметить, что по сравнению с МРТ, ЭхоКГ является менее дорогостоящим методом диагностики, не требующим соблюдения дополнительных условий, таких как обязательное отсутствие в теле исследуемого пациента

металлоконструкций и искусственных водителей ритма, предпочтительное наличие синусового ритма и ограничение по массе тела пациента, что, таким образом, делает ее основной методикой выявления ГЛЖ. В заключение необходимо отметить, что в реальных клинических условиях основными способами диагностики ГЛЖ являются ЭКГ-метод и ЭхоКГ, причем последняя представлена главным образом одномерным (линейным) методом оценки ММЛЖ.

Очевидно, что «прямое» – прижизненное измерение ММЛЖ невозможно. Можно лишь сравнить рассчитанные визуализирующими методами прижизненные показатели ММЛЖ с посмертным измерением при аутопсии. Подобные попытки предпринимались в 1977 и 1986 гг., когда R. Devereux и соавт. предложили формулы расчета ММЛЖ (формулы РС и ASE). Существенным недостатком данных «косвенных» методов измерения является тот факт, что анализ взаимоотношений между прижизненной «эхокардиографической» и посмертной «анатомической» ММЛЖ в случае использования формулы РС проводился всего лишь на 34 аутопсиях ($r=0,96$, $p<0,001$), а при использовании формулы ASE – на аутопсии 52 пациентов. Как в первом, так и во втором исследованиях количество случаев так называемого прямого измерения ММЛЖ не очень велико. Между тем, общепринятые критерии ГЛЖ, основным из которых является ИММЛЖ, выработаны на основе не прямой оценки методом ЭхоКГ [23] и не сопоставлялись с данными аутопсии. То же можно сказать и о традиционных ЭКГ-критериях ГЛЖ, которые, к слову, давно не пересматривались на фоне постоянно корректирующихся ЭхоКГ-критериев ГЛЖ.

В данном контексте нам представляется весьма полезным сравнение данных о ГЛЖ, полученных при проведении прижизненных электрокардиографических и эхокардиографических исследований с итогами посмертных измерений ММЛЖ для проверки эффективности существующих критериев диагностики ГЛЖ.

Цель исследования – оценить соответствие данных «прямого» измерения ММЛЖ при аутопсии с расчетными («непрямыми») измерениями, выполненными при помощи прижизненной ЭхоКГ, а также определить диагностическую точность ЭКГ- и ЭхоКГ-критериев ГЛЖ по данным аутопсии.

Материалы и методы

Проанализированы данные посмертной аутопсии с прямым измерением ММЛЖ у 20 пациентов общетерапевтического стационара – 10 женщин и 10 мужчин, которым прижизненно выполняли ЭКГ и ЭхоКГ исследования (не позднее чем за 5 дней до летального исхода). Из исследова-

ния исключены 5 пациентов (4 мужчин и 1 женщина) из-за трудно интерпретируемой ЭКГ и/или неудовлетворительного качества изображений при ЭхоКГ, переносимого инфаркта миокарда, тяжелых нарушений сердечного ритма или проводимости. Таким образом, отобраны данные 15 больных: 6 мужчин в возрасте от 56 до 84 лет (средний возраст $67\pm 11,3$ года) и 9 женщин в возрасте от 55 до 86 лет (средний возраст $69,8\pm 9,6$ года).

Перечень анализируемых данных включал:

1. Итоги прижизненного клинического исследования с оценкой основных антропометрических данных: возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ);
2. ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированной прижизненно, до возникновения значимых нарушений ритма или проводимости;
3. ЭхоКГ с расчетом ММЛЖ и ИММЛЖ по формуле ASE;
4. Данные посмертного измерения ММЛЖ.

Методы исследования включали:

1. Расчет ЭКГ-критериев, ранее предложенных для диагностики ГЛЖ [27], отобранных нами по данным предварительного анализа как наиболее информативных [11], а также собственных авторских критериев, разработанных на основе двух моделей, включающих вольтажные, полевые и возрастные показатели (табл. 1).

Авторский критерий 1 [на основе регрессионного уравнения (РУ)]:

$$РУ = (7,852 \times \text{пол}) + (0,563 \times \text{возраст}) - (2,273 \times R_{III}) + (0,882 \times R_{V_2}) + (1,101 \times R_{V_6}) + (1,791 \times S_{aVF}) + (1,823 \times S_{V_1}) + (1,513 \times S_{V_3}) + 20,$$

где множитель «пол» для мужчин = 1, для женщин = 0, множитель «возраст» указывается в годах, множители « R_{III} , R_{V_2} , R_{V_6} , S_{aVF} , S_{V_1} , S_{V_3} » – амплитуды волн в соответствующих отведениях, указывается в миллиметрах. Если значение уравнения >115 у мужчин и >95 у женщин, то предполагается ГЛЖ, соответственно, если <115 у мужчин и <95 у женщин, то предполагается отсутствие ГЛЖ.

Авторский критерий 2 [на основе дискриминантного уравнения (ДУ)]:

$$ДУ = (-1,64 \times \text{пол}) + (0,032 \times \text{возраст}) - (0,137 \times R_{III}) + (0,111 \times R_{V_3}) - (0,154 \times R_{V_4}) + (0,164 \times R_{V_5}) + (0,116 \times S_{V_1}) + (0,099 \times S_{V_3}) - 4,2,$$

где множитель «пол» для мужчин = 1, для женщин = 0, множитель «возраст» указывается в годах, множители « R_{III} , R_{V_3} , R_{V_4} , R_{V_5} , S_{V_1} , S_{V_3} » – амплитуды волн в соответствующих отведениях, указывается в миллиметрах. Если значение ДУ >0 , то ГЛЖ имеется, в противном случае – ГЛЖ нет.

Таблица 1. Традиционные ЭКГ-критерии ГЛЖ, включенные в исследование

Описание ЭКГ-критериев ГЛЖ
К 01: $(R_I - S_I) + (S_{III} - R_{III}) > 16$ мм
К 02: $(R_I + S_{III}) > 25$ мм
К 03: $R_{aVL} > 11$ мм
К 04: $S_{V_1} + R_{V_5} > 35$ мм – критерий Соколова–Лайона
К 05: $R + S$ в любом грудном отведении > 35 мм
К 06: R в любом грудном отведении > 26 мм
К 07: $S_{V_3} + R_{aVL} > 28/20$ мм (м/ж) – Корнельский критерий
К 08: Общий вольтаж в 12 отведениях > 175 мм
К 09: $(R_{aVL} + S_{V_3}) \times QRS \text{ duration} > 2436$ мм×мс – Корнельское вольтажное произведение
К 10: Общий вольтаж в 12 отведениях $\times QRS \text{ duration} > 1742$ мм×мс

2. ЭхоКГ с расчетом ММЛЖ и ИММЛЖ по формуле ASE, при этом ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к ППТ:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где в свою очередь ППТ вычислялась по формуле Мостеллера [22]:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{(\text{масса тела (кг)} \times \text{рост (см)} / 3600)}.$$

Критерием ГЛЖ в соответствии с рекомендациями считали: ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин.

Необходимо отметить, что прижизненное ЭхоКГ-исследование выполняли различные специалисты в реальных клинических условиях, опыт работы которых составлял не менее 5 лет.

3. Посмертное измерение ММЛЖ, проводившееся по следующей методике [28]:

- Отсекается нижняя и верхняя полые вены у места их впадения в правое предсердие.
- Под кармашками полулунных клапанов отсекаются легочная артерия и аорта.
- Легочные вены отсекаются у места их впадения в левое предсердие.
- Отсекаются створки митрального и трикуспидального клапанов вместе с хордами.
- Поверхность сердца освобождается от жировой ткани.
- Предсердия с их перегородкой отделяются от желудочков по предсердно-желудочковой борозде.
- Стенки желудочков отделяются от перегородки.
- Определяется масса жира, сосудов, свободных (отсеченных) частей желудочков – левого и правого, межжелудочковой перегородки и предсердий с их перегородкой.

- Масса МЖП разделяется на части пропорционально показателям массы желудочков, т.е. для расчета ММЛЖ суммарная масса МЖП и ЛЖ делится на суммарную массу обоих желудочков, а полученное частное прибавляется к массе ЛЖ, таким образом:

$$\text{ММЛЖ} = \text{Л} + \text{л},$$

где Л – масса свободной части ЛЖ, л – масса части перегородки, соответствующей ЛЖ, при этом

$$\text{л} = (\text{Л} + \text{С}) / (\text{Л} + \text{П}),$$

где П – масса свободной части правого желудочка (ПЖ), С – масса МЖП.

В изученной нами литературе приводится немало количество критериев, определяющих наличие ГЛЖ при аутопсии, что порождает некоторую условность ГЛЖ при посмертном исследовании. Тем не менее основополагающим исследованием, на которое ссылаются большинство авторов, является работа K. Vove и соавт. [29]. В частности, данный критерий ГЛЖ принят за референтный в фундаментальном исследовании R. Devereux и соавт. [13].

Учитывая отсутствие единого конвенционального критерия ГЛЖ, мы рассчитывали и оценивали также и несколько других вариантов патологоанатомических критериев ГЛЖ, а именно:

- Критерий K. Vove и соавт. [29] (КВ) – отношение суммы масс свободной стенки ЛЖ и отсепарированной МЖП к массе свободной стенки ПЖ (ММПЖ):

$$\text{КВ} = (\text{ММЛЖ} + \text{МЖП}) / \text{ММПЖ} > 3,6$$
 для обоих полов.
- Критерий А. Лифшица [28] – отношение массы свободной стенки ПЖ к массе свободной стенки ЛЖ, так называемый желудочковый индекс (ЖИ):

$$\text{ЖИ} = \text{ПЖ} / \text{ЛЖ} \leq 0,36 / 0,37 \text{ (м/ж)}.$$

Таблица 2. Значение результатов прижизненных и посмертных измерений по выбранным критериям

Пациенты	Прижизненные критерии ГЛЖ			Посмертные критерии ГЛЖ		
	ЭКГ-критерий (РУ) [11]	ЭКГ-критерий (ДУ) [11]	ЭхоКГ-критерий (ИММЛЖ) [14]	(ММЛЖ+МЖП)/ММПЖ >3,6 [29]	ЖИ ≤0,36/0,37 (м/ж) [28]	ИММЛЖ >118/104 г/м ² (м/ж) [8]
Женщины						
1.	116,708	1	124,26	4,60	0,26	143,57
2.	82,4335	0	132,80	2,44	0,53	90,76
3.	93,6305	0	106,34	4,67	0,3	158,10
4.	96,6515	1	128,35	4,80	0,28	139,05
5.	90,7165	1	78,87691	4,33	0,33	83,17
6.	113,8835	1	128,2009	2,86	0,54	118,06
7.	94,392	1	105,7639	2,75	0,57	113,23
8.	100,6485	1	109,659	2,86	0,48	147,42
9.	89,406	0	114,1181	2,71	0,6	125,06
Мужчины						
1.	149,839	1	193,5334	5,0	0,31	147,58
2.	111,673	0	140,2861	2,73	0,61	175,13
3.	144,575	1	154,5341	4,03	0,34	189,18
4.	76,6	0	88,17729	2,95	0,48	148,78
5.	126,989	1	311,5261	4,29	0,30	230,06
6.	85,2615	0	140,1237	4,13	0,32	148,18

Примечание. Если значение РУ >115 у мужчин и >95 у женщин, то предполагается ГЛЖ, соответственно, если <115 у мужчин и <95 у женщин, то предполагается ее отсутствие; если значения ДУ=1, то предполагается наличие ГЛЖ, если значения ДУ=0, то ГЛЖ отсутствует.

Таблица 3. Соответствие показателей результатов прижизненных и посмертных измерений по выбранным критериям

Пациенты	Прижизненные критерии ГЛЖ			Посмертные критерии ГЛЖ		ИММЛЖ >118/104 г/м ² (м/ж) [8]
	ЭКГ-критерий (РУ) [11]	ЭКГ-критерий (ДУ) [11]	ЭхоКГ-критерий (ИММЛЖ) [14]	(ММЛЖ+ МЖП)/ММПЖ >3,6 [29]	ЖИ ≤0,36/0,37 (м/ж) [28]	
Женщины						
1.	1	1	1	1	1	1
2.	0	0	1	0	0	0
3.	0	0	1	1	1	1
4.	1	1	1	1	1	1
5.	0	1	0	1	1	0
6.	1	1	1	0	0	1
7.	0	1	1	0	0	1
8.	1	1	1	0	0	1
9.	0	0	1	0	0	1
Мужчины						
1.	1	1	1	1	1	1
2.	0	0	1	0	0	1
3.	1	1	1	1	1	1
4.	0	0	0	0	0	1
5.	1	1	1	1	1	1
6.	0	0	1	1	1	1

Примечание. Если предполагается ГЛЖ, то изучаемый критерий = 1, если ГЛЖ отсутствует, то изучаемый критерий = 0.

Таблица 4. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность некоторых традиционных и авторских ЭКГ-критериев (РУ и ДУ) ГЛЖ, а также ЭхоКГ-метода при использовании в качестве референтных различных показателей при аутопсии (в %)

Исследуемые критерии	Критерий Р. Casale			Критерии К. Vove и А.М. Лившица			
	TPR	TNR	ACC	TPR	TNR	ACC	ACC
К 01	31	100	40	25	71	46,7	
К 02	0	100	13,3	0	100	46,7	
К 03	15	100	26,7	25	100	60	
К 04	0	100	13,3	0	100	46,7	
К 05	8	100	20	12,5	100	53,3	
К 06	15	100	26,7	25	100	60	
К 07	23	100	33,3	25	85,7	53,3	
К 08	8	100	20	0	85,7	40	
К 09	15	100	26,7	25	100	60	
К 10	23	100	33,3	37,5	100	66,7	
РУ	54	100	60	63	71	66,7	
ДУ	62	50	60	75	57	66,7	
ЭхоКГ	92	50	86,7	88	14	53,3	

- Критерий Р. Casale и соавт. [8] – отношение суммы масс миокарда ЛЖ и МЖП к ППТ, рассчитанную по формуле Мостеллера:

$$\text{ИММЛЖ} = (\text{ММЛЖ} + \text{МЖП}/\text{ППТ}) > 118/104 \text{ г/м}^2 \text{ (м/ж)}.$$

Мы не рассматривали в качестве референтного критерий, предложенный R. Devereux и соавт. («ММЛЖ >215 г для обоих полов») [14], по причине отсутствия индексации ММЛЖ к ППТ, к ММПЖ и учета половых различий.

4. Для ранее отображенных нами по данным предварительного анализа как наиболее информативных ЭКГ-критериев [11] и ЭхоКГ-критериев ГЛЖ [23] рассчитывались общепринятые критерии качества теста, где положительным результатом считается наличие ГЛЖ:

- Чувствительность, или доля истинно положительных состояний – TPR (true positive rate) = TP/(TP+FN)

- Специфичность, или доля истинно отрицательных состояний – TNR (true negative rate) = TN/(FP+TN)
- Точность, или максимальная величина вероятности правильной классификации – ACC (accuracy) = (TP+TN)/N.

Результаты

Основные данные представлены в **табл. 2**.

Если принять в качестве референтного патологоанатомический критерий К. Vove и соавт., то ГЛЖ выявляется у 8 умерших пациентов (4 мужчины и 4 женщины). Если рассматривать в качестве референтного критерий А. Лифшица, то ГЛЖ также диагностируется в 8 случаях (4 мужчины и 4 женщины). И, наконец, в случае использования в качестве референтного критерий Р. Casale и соавт., ГЛЖ определяется в 13 случаях (7 женщин и 6 мужчин). По данным прижизненно проведенных ЭхоКГ с расчетом величин

ны ИММЛЖ по формуле ASE, ГЛЖ диагностируется у 13 пациентов (5 мужчин и 8 женщин). При использовании авторских критериев на основе ЭКГ – у 7 пациентов (3 мужчины и 4 женщины) и у 9 пациентов (3 мужчины и 6 женщин) для РУ и ДУ соответственно (табл. 3).

Как видно из табл. 3, на данной выборке умерших пациентов отмечается полное совпадение результатов по критериям К. Vove и А. Лившица. Если рассматривать перечисленные критерии ГЛЖ как референтные, то прижизненно выполненная ЭхоКГ переоценивает наличие ГЛЖ, тогда как предложенные авторские ЭКГ-критерии показывают большую или как минимум не меньшую диагностическую корректность.

Приняв в качестве референтного значения критерии, предложенные Р. Casale, К. Vove и А. Лившицем, мы проследили чувствительность, специфичность и диагностическую точность наиболее информативных традиционных ЭКГ-критериев, авторских ЭКГ-критериев (РУ и ДУ), а также ЭхоКГ-метода при расчете ИММЛЖ по формуле ASE (табл. 4).

Из табл. 4 следует, что традиционные ЭКГ-критерии ГЛЖ обнаруживают высокую специфичность при любом варианте патологоанатомической оценки, но при этом характеризуются крайне низкой чувствительностью. Их общая диагностическая точность выше при использовании патологоанатомических критериев К. Vove и А.М. Лившица и ниже – при использовании критерия Р. Casale. Авторские ЭКГ-критерии обладают чуть меньшей специфичностью при большей чувствительности, но их диагностическая точность остается высокой и мало зависит от метода патологоанатомической оценки ГЛЖ. При этом данные ЭхоКГ лучше согласуются с патологоанатомическими критериями ГЛЖ по Р. Casale, основанными на расчете ИММЛЖ. Если взять за основу только этот критерий ГЛЖ, то диагностическая точность авторских ЭКГ-критериев ГЛЖ будет существенно превосходить таковую для традиционных ЭКГ-критериев.

Обсуждение

В настоящее время можно говорить о своеобразном парадоксе в диагностике ГЛЖ. С одной стороны, патологоанатомические критерии ГЛЖ, которые должны выступать в качестве референтных, имеют мало эпидемиологических данных и, существенно различаясь между собой, создают впечатление об отсутствии единого конвенционального мнения. С другой стороны, общепризнанные клинические ЭхоКГ-критерии ГЛЖ, выработанные на большом объеме популяционных исследований, давно не верифицировались патологоанатомическими данными. Для ЭКГ-критериев ГЛЖ ситуация представляется еще более сложной, так как их часто сравнивали с результатами ЭхоКГ, но давно не подвергали тестированию при аутопсии.

В нашем небольшом исследовании мы предприняли попытку сопоставить диагностическую точность перечис-

ленных подходов к диагностике ГЛЖ в реальной клинической практике.

Оказалось, что представление о низкой чувствительности и высокой специфичности ЭКГ-критериев ГЛЖ вполне обосновано. Хотя предложенные нами новые критерии ЭКГ-диагностики повышают чувствительность и диагностическую точность метода (иногда превосходя даже ЭхоКГ), но не вносят принципиальных улучшений. Между тем, существует проблема диагностики собственно ГЛЖ, как понятия, отражающего массу жизнеспособных (функционирующих?) кардиомиоцитов. Хорошо известно, что ГЛЖ часто сопровождается фиброзом миокарда, таким образом, данные ЭКГ могут быть важным дополнением к данным ЭхоКГ, отражая массу «живого» миокарда в противовес общей ММЛЖ, включающей и фиброзную ткань. В этом отношении очень показательны расхождения между ЭКГ и ЭхоКГ при «болезнях накопления» (амилоидоз, болезнь Фабри и др.) [30, 31], где отношение вольтажа ЭКГ к эхографически измеренной толщине стенок ЛЖ носит характер диагностического.

Весьма любопытным оказался анализ соотношений между ЭхоКГ и аутопсией при диагностике ГЛЖ. Выяснилось, что наилучшие соответствия в реальной клинической практике обнаруживают критерии ГЛЖ, индексированные к поверхности тела (морфометрический критерий Р. Casale и ЭхоКГ-критерий по методу ASE), что представляется вполне логичным. Коэффициент корреляции между ММЛЖ, рассчитанной при ЭхоКГ и измеренной при аутопсии, кажется вполне приемлемым ($r=0,86$), однако статистический анализ по Бленду–Альтману [32, 33] показывает, что методы согласованы друг с другом только при средних значениях ММЛЖ (260–300 г) и ИММЛЖ (140–160 г/м²).

Заключение

Безусловно, следует принимать во внимание важные ограничения настоящей работы, они заключаются в малом объеме и специфических особенностях выборки, при которых суждение о диагностической точности метода может сильно различаться с данными, полученными на больших массивах. В связи этим необходимо отметить преобладание пациентов с гипертрофией ЛЖ, а также то, что прижизненную ЭхоКГ выполняли различные специалисты, хотя и с достаточно высоким уровнем квалификации. Кроме того, не использовали 2D-методы и 3D-методы оценки ММЛЖ, как мало применяемые в реальной клинической практике.

Таким образом, авторам представляется очевидной необходимость дальнейших, более широких исследований по уточнению существующих электрокардиографических и эхокардиографических критериев ГЛЖ на основе патологоанатомических данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kalbfleisch JD, Prentice RL. Competing risks: the statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley & Sons, 1980:163-88.
2. Oikarinen L, Karvonen M. Electrocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy with time-voltage QRS and QRST-wave areas. *J Hum Hypertens.* 2004;18(1):33-40. doi:10.1038/sj.jhh.1001631
3. Koren MJ, Savage DD, Casale PN. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation.* 1990;82(11):29.
4. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens Suppl.* 1996;14(2):S95-S101.
5. Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6. doi: 10.1056/NEJM199005313222203
6. Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy. *Arch Intern Med.* 1943;72:196-206.
7. Korner PI, Jennings GL. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:715-23.
8. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer inter-

- pretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565-72. doi.org/10.1161/01.CIR.75.3.565
9. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1180-6. doi.org/10.1016/0735-1097(92)90376-X
 10. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*. 2001;103(19):2346-51. doi.org/10.1161/01.CIR.103.19.2346
 11. Солнцев В.Н., Богомолов С.Н., Куликов А.Н. Возможности повышения чувствительности традиционных электрокардиографических критериев гипертрофии миокарда левого желудочка при использовании характеристической кривой. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016;56(4):51-7 [Solntsev VN, Bogomolov SN, Kulikov AN. The possibility of increasing the sensitivity of traditional ECG criteria of left ventricle hypertrophy by the use of ROC-analysis. *Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2016;56(4):51-7 (In Russ)].
 12. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972;45:602-11. doi.org/10.1161/01.CIR.45.3.602
 13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-8. doi.org/10.1161/01.CIR.55.4.613
 14. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;47: 450-8. doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X
 15. Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67. PMID: 2698218
 16. Hurst's the heart. Eds. V. Fuster, R.W. Alexander, R.A. O'Rourke, et al. 10th ed. 2001;1:1488 p.
 17. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:837-48. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.06.003
 18. Park SH, Shub C, Nobrega TP. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:119-28. PMID: 8849607
 19. McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE. Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4:178-81.
 20. De Las Fuentes L, Spence KE, Davila-Roman VG, Waggoner AD. Are normative values for LV geometry and mass based on fundamental imaging valid with use of harmonic imaging? *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1317-22. doi: 10.1016/j.echo.2010.08.014
 21. DuBois DA, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med*. 1916;17:863-71.
 22. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717
 23. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
 24. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;110(13):1814-8. doi.org/10.1161/01.CIR.0000142670.65971.5F
 25. Celebi AS, Yalcin H, Yalcin F. Current cardiac imaging techniques for detection of left ventricular mass. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:19. doi: 10.1186/1476-7120-8-19
 26. Саидова М.А., Стукалова О.В., Синицын В.Е. Трехмерная эхокардиография в оценке массы миокарда левого желудочка: сопоставление с результатами одно-, двухмерной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. *Терапевтический архив*. 2005;77(4):11-4 [Saidova MA, Stukalova OV, Sinitsyn VE. Three-dimensional echocardiography in assessment of left ventricular myocardial mass: comparison of the results of one-dimensional, two-dimensional echocardiography and mr tomography. *Ter Arch*. 2005;77(4):11-4 (In Russ)].
 27. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):992-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.015
 28. Лившиц А.М. Классификация и критерии гипертрофии сердца по данным раздельного взвешивания его частей. *Архив патологизии*. 1981;43(6):24-30 [Livshits AM. Classification and criteria of hypertrophy of the heart according to the separate weighing of its parts. *Archives of pathology*. 1981;43(6):24-30 (In Russ)].
 29. Bove KE, Rowlands DT, Scott RC. Observations on the assessment of cardiac hypertrophy utilizing a chamber partition technique. *Circulation*. 1966;33:558-68. doi.org/10.1161/01.CIR.33.4.558
 30. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535-7. doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028
 31. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
 32. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician*. 1983;32:307-17.
 33. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;327(8476): 307-10.

Поступила 04.05.2018