

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-17-26

ОТБОР РЕЦИПИЕНТОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С УЧЕТОМ УРГЕНТНОСТИ

Суджаева О.А.¹, Давидович М.И.², Суджаева С.Г.¹, Островский Ю.П.³

¹ Лаборатория кардиологической реабилитации Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

² Закрытое акционерное общество «Международный деловой альянс», г. Минск, Республика Беларусь

³ Лаборатория хирургии сердца Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

В статье приведен обзор современных международных рекомендаций, посвященных отбору реципиентов для проведения трансплантации сердца с учетом ургентности. Установлено, что спировелоэргометрическая проба позволяет выявить дополнительные критерии высокого риска смерти в течение 1 года. К ним относятся: максимальное потребление кислорода $VO_{2max} < 30\%$ от возрастной нормы, прирост показателя VD/VT , характеризующего отношение «мертвое пространство/дыхательный объем», в процессе нагрузки, максимально достигнутая мощность нагрузки ≤ 50 Вт и/или $< 20\%$ от ожидаемой с учетом возраста. На основании полученных данных разработана математическая модель прогноза смерти в течение 1 года с момента постановки в «лист ожидания» трансплантации сердца. Разработана компьютерная программа оценки вероятности смерти в течение 1 года после постановки в «лист ожидания» трансплантации сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, статус ургентности, спировелоэргометрическая проба, модель прогноза, алгоритм прогноза.

SELECTION OF RECIPIENTS FOR HEART TRANSPLANTATION BASED ON URGENCY STATUS

Sujayeva V.A.¹, Davidovitch M.I.², Sudzhaeva S.G.¹, Ostrovsky Y.P.³

¹ Laboratory of Cardiac Rehabilitation of Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

² Closed Joint Stock Company «International Business Alliance», Minsk, Republic of Belarus

³ Laboratory of Heart Surgery of Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

The article provides the overview of current international recommendations dedicated to selection of heart transplantation recipients based on urgency status. Authors found that cardiopulmonary bicycle stress test allowed to reveal additional criteria of high death risk within 1 year. These additional criteria were: the maximal oxygen consumption $VO_{2max} < 30\%$ of the expected considering the age; V_D/V_T (ratio of physiologic dead space over tidal volume) increasing during the test; maximal tolerance to physical loading ≤ 50 Wt and/or $< 20\%$ of the expected considering the age. Authors created mathematical model for prediction of death within 1 year based on above mentioned data. Special software estimating the probability of death within 1 year was also created.

Key words: heart transplantation, urgency status, cardiopulmonary stress test, mathematical model, algorithm, prediction of death.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) зачастую является единственным методом лечения, способным продлить жизнь у пациентов с тяжелой хронической

сердечной недостаточностью (ХСН). Учитывая современный уровень развития иммуносупрессивной терапии, годовая выживаемость после ТС достигает 90%, 11-летний рубеж переживают 50%

Для корреспонденции: Суджаева Ольга Александровна. Адрес: 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110. Тел. +375295-83-00-42. E-mail: sujayeva@bk.ru.

For correspondence: Sujayeva Volha Alyaksandrauna. Address: 110, R. Luxembourg str., Minsk, Republic of Belarus, 220036. Tel. +375295-83-00-42. E-mail: sujayeva@bk.ru.

прооперированных [1]. Столь оптимистичные результаты способствовали расширению показаний, и соответственно, росту числа нуждающихся в ТС [2]. Увеличение числа потенциальных кандидатов для ТС происходит при практически неизменяющемся числе потенциальных доноров, что обуславливает актуальность разработки дополнительных критериев отбора пациентов для ТС с учетом ургентности.

Попытки изменить приоритетность распределения донорских органов привели к созданию в 1989 г. United Network of Organ Sharing (UNOS), которая предполагала наличие 2 степеней ургентности проведения ТС. В 1999 г. 2-ступенчатая система была преобразована в 3-ступенчатую (статус 1 был разделен на 1A и 1B) [3].

В соответствии с UNOS статус наивысшей ургентности выполнения ТС принадлежит пациентам с кардиогенным шоком, имеющим потребность в катехоламиновой поддержке или баллонной контрпульсации, а также лицам с имплантированными поддерживающими устройствами (статус UNOS 1A и 1B). Стабильные пациенты, имеющие статус ургентности UNOS 2, являются наиболее дискуссионным контингентом в отношении целесообразности и сроков проведения у них ТС [4]. По данным Jimenes J. et al (2003), в период с января 1999 г. по июнь 2001 г. в лист ожидания ТС было помещено 7539 взрослых пациентов, из них 4255 (56,4%) – в статусе UNOS 2. В течение 2 лет наблюдения ТС выполнена у 48% пациентов, еще 11,5% были изъяты из листа ожидания, 11,4% умерли, а 29% продолжили находиться в листе ожидания. Через 365 дней после постановки в лист ожидания выживаемость у лиц, прооперированных в статусе UNOS 2, не отличалась от выживаемости среди ожидавших проведения вмешательства. Авторы сделали вывод, что при наличии современных хирургических и терапевтических методов лечения ХСН у лиц, находящихся в статусе UNOS 2, проведение ТС не способствует улучшению выживаемости данной категории пациентов [4].

Наиболее широко распространенными методами выявления лиц с неблагоприятным прогнозом, у которых целесообразно проведение ТС, среди стабильных пациентов с ХСН являются кардиопульмональные стресс-тесты [5].

Для оценки прогноза у пациентов с ХСН используется прежде всего показатель максимального потребления кислорода (VO_{2max}). Годичная выживаемость среди пациентов с сохраненной толерантностью к физической нагрузке (ТФН) и $VO_{2max} > 14$ мл/кг/мин составляет 94% и сопоставима с таковой у лиц после проведения ТС.

Анализ дополнительных вентиляторных параметров может использоваться для дополнительной

стратификации риска у данной категории пациентов. Эффективность дыхания – еще один важный прогностический фактор. Вентиляционный ответ на физическую нагрузку у пациентов с ХСН усилен, т. е. на один литр выдыхаемого углекислого газа вентилируется больше воздуха. Если соотношение показателя, характеризующего минутный объем дыхания (VE), и показателя, характеризующего количество углекислого газа, выделяемого в единицу времени (VCO_2), представить графически, можно рассчитать линию регрессии VE/VCO_2 slope, его значение $>34-35$ считается признанным неблагоприятным прогностическим фактором. Таким образом, VE/VCO_2 slope является дополнительным полезным индикатором в стратификации риска пациентов с тяжелой ХСН [5].

ХСН – динамически изменяющееся состояние, которое нуждается в периодически повторяющейся оценке выраженности имеющихся нарушений и повторного определения целесообразности и сроков выполнения ТС. В Рекомендациях 2010 г. Mancini D. et al. рекомендуют проводить 1 раз в 3 месяца оценку сократительной способности миокарда (по определению фракции выброса левого желудочка), ТФН и VO_{2max} у пациентов с тяжелой ХСН или у лиц, имеющих признаки улучшения течения ХСН, после постановки в лист ожидания. У лиц со стабильным течением тяжелой ХСН рекомендуется выполнение тех же исследований 1 раз в 12 месяцев после постановки в лист ожидания [1].

Таким образом, единого взгляда на прогноз у стабильных пациентов с ХСН, находящихся в листе ожидания ТС и имеющих статус ургентности UNOS 2, нет. Разработка дополнительных критериев неблагоприятного прогноза и прогностических моделей, определяющих необходимость и сроки проведения ТС у данной категории пациентов, по-прежнему является актуальной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 32 пациента с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации NYHA, из них 30 (94%) – лица мужского пола, 2 – женщины. Возраст включенных в исследование составил от 25 до 60 лет, в среднем $46,4 \pm 12,1$ года. У 19 (60%) из 32 обследованных имелась ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), у 9 (28%) – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у двоих (6%) – порок клапанов сердца ревматической этиологии, еще у двоих (6%) – врожденные пороки сердца.

В процессе наблюдения в течение 1 года трое (9%) из 32 пациентов умерли, у 8 (25%) проведена ортотопическая ТС, у двоих имплантированы мо-

новентрикулярные левожелудочковые обходы, как «мост» к ТС. У двоих пациентов имплантированы ресинхронизирующие устройства, у 10 (31%) оптимизирована медикаментозная терапия, что привело к уменьшению степени выраженности ХСН, улучшению клинического состояния пациентов, вследствие чего они были изъяты из листа ожидания ТС.

Для решения поставленной задачи исследования все обследованные пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы: в одну группу вошли данные умерших на протяжении периода наблюдения пациентов – группа с неблагоприятным прогнозом ($n = 3$), в другую группу – данные пациентов с положительной клинической динамикой состояния и благоприятным прогнозом ($n = 21$). Данные 8 пациентов, у которых выполнена ТС, в настоящий анализ не включены.

Для разработки математической модели прогноза и алгоритма оценки выживаемости у включенных в исследование пациентов с ХСН использовались данные спирометрической пробы (спироВЭП). СпироВЭП проводилась в вертикальном положении обследуемого с помощью аппаратно-программного комплекса фирмы «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro по непрерывной ступенчато возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, вплоть до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм и/или подъема $\geq 1,5$ мм от исходного уровня, падения систолического артериального давления (САД) $\geq 10\%$ от достигнутого в процессе теста уровня, появления жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости, а также при достижении субъективно максимально переносимого уровня одышки.

При спироВЭП регистрировались содержание кислорода (O_2), углекислого газа (CO_2) и объем выдыхаемого воздуха. Из этих трех вариантов другие параметры рассчитывались и обрабатывались ав-

томатически в режиме on-line. Под максимальным потреблением кислорода (VO_{2max}) понимали потребление кислорода в момент прекращения теста по любым причинам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения в исследование у всех пациентов имела место стабильно тяжелая ХСН, соответствующая статусу ургентности UNOS 2. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из троих умерших 2 пациента имели ИКМП, у одного ХСН имела неишемическую этиологию. У умерших пациентов отмечался более высокий рост, меньший вес, и как следствие, меньший ИМТ в сравнении со средними по группе значениями и по сравнению с лицами с благоприятным течением ХСН (табл. 1, $p < 0,05$).

Для всех включенных в исследование была характерна низкая ТФН: максимально достигнутая мощность нагрузки в среднем по группе составила $62,9 \pm 4,4$ Вт, т. е. $33,9 \pm 2,3\%$ от ожидаемой с учетом возраста (табл. 2).

У лиц, умерших в течение 1 года после включения в исследование, максимально достигнутая мощность нагрузки составила $41,7 \pm 14,4$ Вт, т. е. была существенно ниже, чем в среднем по группе – $62,9 \pm 24,8$ Вт ($p < 0,05$) и чем у лиц с положительной динамикой ХСН в процессе лечения – $59,1 \pm 23,1$ Вт ($p < 0,05$). При этом у умерших пациентов максимально достигнутая мощность нагрузки составила лишь $19,96 \pm 6,5\%$ от ожидаемой для данного возраста, что существенно ниже, чем в среднем по группе – $33,9 \pm 14,7\%$ ($p < 0,05$) и чем у лиц с благоприятным течением ХСН – $30,7 \pm 15,1\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, при отборе пациентов, находящихся в статусе UNOS 2 при постановке в лист ожидания, необходимо учитывать не толь-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХСН с учетом исходов ($M \pm SD$)

Показатель $M \pm SD$	В среднем по группе $n = 32$	Благоприятный прогноз $n = 21$	Умершие $n = 3$
Возраст, лет	$46,4 \pm 2,1$	$50,3 \pm 2,8$	$42,7 \pm 8,2$
Мужчины/женщины абс. (%)	30/2 (94/6)	10/0 (100/0)	3/0 (100/0)
ИКМП, абс. (%)	19 (60)	9 (90)	2 (67)
не-ИКМП, абс. (%)	13 (40)	1 (10)	1 (33)
Рост, см	$173,4 \pm 15,6$	$175,7 \pm 5,4$	$185,7 \pm 4,73^{*#}$
Вес, кг	$85,1 \pm 23,2$	$85,5 \pm 15,6$	$79,5 \pm 0,7^{*#}$
Индекс массы тела (ИМТ), $кг/м^2$	$25,5 \pm 0,9$	$27,6 \pm 4,9$	$23,3 \pm 1,5^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различия показателей умерших пациентов в сравнении со средними по группе; # – $p < 0,05$ – достоверность различия показателей умерших пациентов в сравнении с лицами с положительной динамикой ХСН.

Таблица 2

Комплексная оценка функционального состояния системы кровообращения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (M ± SD)

Показатель	В среднем по группе	Благоприятный прогноз	Умершие
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, уд./мин	88,8 ± 15,3	88,3 ± 12,6	100,3 ± 18,7 ^{^#}
Максимально достигнутая ЧСС, уд./мин	132,1 ± 24,4	130,8 ± 28,9	140,0 ± 13,1
ЧСС, % от ожидаемой	84,3 ± 14,7	88,3 ± 18,4	82,3 ± 11,2
Систолическое АД (САД) в покое, мм рт. ст.	115,9 ± 12,5	118,0 ± 12,2	106,7 ± 5,8 ^{^#}
Диастолическое АД (ДАД) в покое, мм рт. ст.	75,9 ± 1,7	81,4 ± 9,5	70,0
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	136,0 ± 18,4	141,8 ± 19,4	122,0 ± 10,5 ^{^#}
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	82,5 ± 10,8	86,5 ± 13,9	80,0 ± 10,0
Максимально достигнутая мощность нагрузки (W), Вт	62,9 ± 24,8	59,1 ± 23,1	41,7 ± 14,4 ^{^#}
Мощность нагрузки, % от ожидаемой	33,9 ± 14,7	30,7 ± 15,1	19,96 ± 6,5 ^{^#}
Мощность нагрузки при анаэробном пороге (W _{AT}), Вт	42,2 ± 18,5	43,8 ± 22,2	25,0
Время выполнения теста, с	370,4 ± 161,3	324,4 ± 141,9	287,3 ± 64,9
Время до достижения анаэробного порога, с	261,6 ± 143,0	275,0 ± 168,0	180,0
Ишемия миокарда, абс. (%)	11 (34)	5 (50)	0
VO _{2max} , мл/кг/мин	12,0 ± 3,5	12,3 ± 3,6	8,1 ± 1,0 ^{^#}
VO _{2max} , % от ожидаемой	38,2 ± 10,3	41,0 ± 11,0	24,7 ± 7,2 ^{^#}
VO _{2AT} при анаэробном пороге	9,3 ± 2,9	11,1 ± 2,5*	6,8 ± 0,7 ^{^#}
VE/VCO ₂ slope	29,6 ± 10,0	24,2 ± 1,9*	36,2 ± 9,9
RER исходно	0,97 ± 0,17	0,97 ± 0,1	1,04 ± 0,1
RER на пике нагрузки	1,15 ± 0,14	1,15 ± 0,09	1,13 ± 0,1
V _D /V _T исходно	0,25 ± 0,14	0,25 ± 0,08	0,13 ± 0,04 ^{^#}
V _D /V _T на пике нагрузки	0,17 ± 0,07	0,14 ± 0,07*	0,23 ± 0,1

Примечание. RER – дыхательный коэффициент, используется для оценки вклада жирового и углеводного обмена; при сбалансированном питании 0,82–0,85, при преобладании углеводного обмена RER = 1, при преобладании жирового обмена RER = 0,7, RER > 1 при высокой нагрузке и нестабильном состоянии, когда продукция CO₂ превышает потребление O₂; VE/VCO₂ slope – показатель эффективности выделения углекислого газа; V_D/V_T – отношение «мертвое пространство/дыхательный объем»: в норме V_D/V_T 0,25–0,35 в покое, при нагрузке снижается до 0,05–0,02; * – p < 0,05 – достоверность различия показателей у лиц с положительной динамикой ХСН в сравнении со средним по группе; ^ – p < 0,05 – достоверность различия показателей умерших пациентов в сравнении со средними по группе; # – p < 0,05 – достоверность различия показателей умерших пациентов в сравнении с лицами с положительной динамикой ХСН.

ко максимально достигнутой мощности нагрузки, но и ее уровень по отношению к ожидаемому. Критерием высокого риска смерти в течение 1 года является достижение в процессе теста с нагрузкой мощности ≤50 Вт и/или ≤20% от ожидаемой для данного возраста.

У умерших в течение 1 года в покое наблюдалась тенденция к более выраженной тахикардии – ЧСС составила 100,3 ± 18,7 уд./мин (в среднем по группе – 88,8 ± 15,3 уд./мин, p > 0,05). У пациентов, имевших положительную динамику клинического состояния, ЧСС составила 88,3 ± 12,6 уд./мин, т. е. меньше, чем у умерших (p < 0,05). Уровень САД в покое, составивший 106,7 ± 5,8 мм рт. ст., напротив, был существенно ниже, чем в среднем по группе и чем у лиц с благоприятным прогнозом (табл. 2, p < 0,05).

Максимально достигнутое в процессе спирометрии САД в группе с неблагоприятным исходом – 122,0 ± 10,5 мм рт. ст. – было достоверно меньшим,

чем в среднем по группе – 136,0 ± 18,4 мм рт. ст. и чем в группе с наиболее благоприятным прогнозом – 141,8 ± 19,4 мм рт. ст. (p < 0,05).

Таким образом, характер гемодинамики как в покое, так и при физической нагрузке (ФН) у лиц, умерших в течение 1 года, существенно отличался от имеющих благоприятный прогноз: поддержание необходимого уровня ударного объема в покое и при нагрузке у лиц с неблагоприятным прогнозом достигалось в большей степени за счет увеличения ЧСС, а не САД, что свидетельствует о большей сохранности функциональных резервов контрактильной способности миокарда у последних.

Девять (28%) из 32 пациентов прекратили выполнение теста ввиду достижения субмаксимальной для данного возраста ЧСС. У остальных 12 (38%) пациентов тест прекращен из-за достижения максимально переносимого уровня одышки.

В группе умерших двое из троих пациентов достигли субмаксимальной ЧСС при очень низкой

мощности нагрузки – 25 и 50 Вт соответственно. Еще один пациент прекратил выполнение спироВЭП в связи с достижением максимально переносимого уровня одышки. Пациенты с благоприятным течением ХСН прекратили выполнение теста в связи с достижением субмаксимальной ЧСС в 2 (20%) случаях и при большей мощности нагрузки – 50 и 100 Вт.

Анаэробный порог (АП) – момент выполнения теста, при котором количество O_2 во вдыхаемом воздухе становится равным содержанию CO_2 в выдыхаемом воздухе, а далее количество CO_2 превышает содержание O_2 . Анаэробного порога в процессе спироВЭП достигли 25 (78%) из 32 обследованных, в группе умерших АП достиг один из троих пациентов. Мощность достижения анаэробного порога (W_{AT}) составила в среднем по группе $42,2 \pm 18,5$ Вт, в группе умерших – лишь 25 Вт.

Для всех лиц, включенных в лист ожидания ТС, было характерно низкое VO_{2max} (табл. 2), однако, у умерших оно составило лишь $8,1 \pm 1,0$ мл/кг/мин, т. е. было существенно ниже, чем в среднем по группе и чем у лиц с благоприятным прогнозом ($p < 0,05$, табл. 2). Кроме того, в группе умерших значение VO_{2max} в процентном отношении от должного в соответствии с возрастом ($24,7 \pm 7,2\%$) было существенно ниже, чем в среднем по группе – $38,2 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$) и чем у лиц с благоприятным прогнозом – $41,0 \pm 11,0\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что достижение $VO_{2max} < 30\%$ от должного для данного возраста может являться дополнительным критерием высокого риска смерти в течение 1 года.

Потребление O_2 при достижении анаэробного порога (VO_{2AT}) у лиц с благоприятным прогнозом составило $11,1 \pm 2,5$ мл/кг/мин, т. е. значительно больше в сравнении с выявленным у умерших – $6,8 \pm 0,7$ мл/кг/мин ($p < 0,05$).

Общепринятым критерием неблагоприятного прогноза является значение показателя эффективности выделения углекислого газа VE/VCO_2 slope >35 , о чем говорилось выше. В настоящем исследовании в группе умерших значение VE/VCO_2 slope превышало референтное значение, свидетельствовавшее о неблагоприятном прогнозе, и составило $36,2 \pm 9,9$. В группе с благоприятным прогнозом VE/VCO_2 slope составило лишь $24,2 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Причем среди 3 пациентов, умерших в течение 1 года, VE/VCO_2 slope >35 выявлено у 2 (67%), в группе лиц с благоприятным прогнозом VE/VCO_2 slope >35 не отмечалось ни у одного из 21 пациента.

В среднем по группе и у лиц с благоприятным прогнозом показатель эффективности внешнего дыхания V_D/V_T в покое находился в пределах нормы и

составил $0,25 \pm 0,14$ в обеих группах. У умерших значение V_D/V_T составило $0,13 \pm 0,04$, т. е. было в 2 раза меньшим, чем в среднем по группе и чем у лиц с благоприятным прогнозом ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии более выраженных исходных вентиляторных нарушений у умерших в течение 1 года.

У здоровых лиц значение V_D/V_T в процессе выполнения теста должно снижаться от 0,25 до 0,05–0,02. Это улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения обусловлено ростом дыхательного объема при нагрузке. В настоящем исследовании установлено, что в среднем по группе и у пациентов с благоприятным прогнозом именно так и происходило, однако ввиду наличия ХСН снижение значения V_D/V_T все же не было достаточным. Среди лиц с благоприятным прогнозом снижение V_D/V_T в процессе нагрузки отмечалось у 20 (95%) из 21 пациента, рост – лишь у одного пациента. В то же время в группе лиц с неблагоприятным прогнозом **у всех пациентов** в процессе нагрузки наблюдался рост значения показателя V_D/V_T .

В среднем по группе значение V_D/V_T снижалось от $0,25 \pm 0,14$ в покое до $0,17 \pm 0,07$ на пике нагрузки, что является более позитивным, чем у лиц с неблагоприятным прогнозом, но все же снижение было меньше, чем в норме, что отражает наличие тяжелой ХСН у всех лиц, внесенных в лист ожидания ТС.

У лиц с благоприятным прогнозом снижение V_D/V_T происходило до $0,14 \pm 0,07$, т. е. значение данного показателя на пике нагрузки было существенно меньшим, чем у лиц с неблагоприятным прогнозом – $0,23 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). У умерших в процессе теста, напротив, отмечался достоверный рост V_D/V_T от $0,13 \pm 0,04$ до $0,23 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Объем мертвого пространства (V_D) является величиной неизменной, следовательно, рост соотношения V_D/V_T при нагрузке свидетельствует об уменьшении дыхательного объема (V_T) при нагрузке у пациентов с неблагоприятным прогнозом выживаемости.

Для построения математической прогностической модели развития смерти в течение 1 года использовалось программное обеспечение R [6]. Использованы метод главных компонент и факторный анализ, на основании чего была разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода.

Хотя математически эти 2 метода похожи, но они преследуют разные цели. Метод главных компонент (англ. «principal component analysis», PCA) – один из основных способов уменьшить размерность данных, потеряв наименьшее количество информации, изобретен Карлом Пирсоном в 1901 году [7]. Вычисление главных компонент сводится к вычислению собственных векторов и

собственных значений ковариационной матрицы исходных данных.

Задача анализа главных компонент имеет, как минимум, четыре базовых версии:

- аппроксимировать данные линейными многообразиями меньшей размерности;
- найти подпространства меньшей размерности, в ортогональной проекции на которые разброс данных (т. е. среднеквадратичное отклонение от среднего значения) максимален;
- найти подпространства меньшей размерности, в ортогональной проекции на которые среднеквадратичное расстояние между точками максимально;
- для данной многомерной случайной величины построить такое ортогональное преобразование координат, в результате которого корреляции между отдельными координатами обратятся в ноль [7].

Факторный анализ нацелен на то, чтобы наименьшим числом факторов объяснить корреляционные связи между переменными.

Данные корреляционного анализа между «главными факторами» (Dim. 1 – Dim. 5) и исходными значениями спироэргометрических показателей представлены в табл. 3.

Значения коэффициентов корреляции более 0,5 использованы для интерпретации полученных факторов.

Если представить данные всех пациентов с учетом исхода графически, полученная информация будет выглядеть следующим образом (рис. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что данные умерших пациентов в отличие от остальных расположены на графике очень компактно – в левом нижнем углу.

Попытки построить линейную (или квазилинейную – обобщенную линейную) модель для прогноза не принесли результатов.

Использование «Классификационных и регрессионных деревьев – Classification and Regression Trees» [8, 9] дало следующую модель. Пациенты

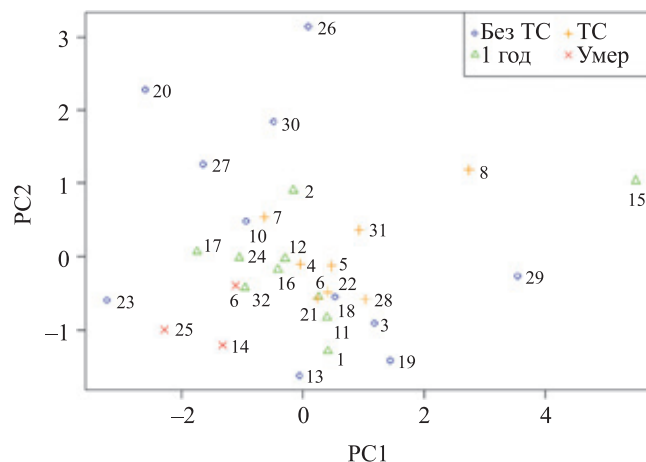


Рис. 1. Поиск ортогональных проекций с наибольшим рассеянием. Номера рядом с символами – номера пациентов из списка внесенных в лист ожидания ТС; «Без ТС» – сняты с листа ожидания ТС; «1 год» – лица, нуждающиеся в ТС, но не прооперированные в течение 1 года

Таблица 3

**Корреляция главных факторов (Dim. 1 – Dim. 5)
с количественными значениями исходных переменных**

Var.	Показатель	Dim. 1	Dim. 2	Dim. 3	Dim. 4	Dim. 5
X02	Возраст	0,033	0,450	–0,529	0,010	–0,373
X05	ИМТ	–0,038	0,667	–0,101	–0,360	0,065
X06	Рост	–0,054	–0,219	0,319	–0,241	0,086
X07	Вес	–0,065	0,605	0,054	–0,492	0,118
X08	САД исх.	0,401	0,527	–0,229	0,193	–0,045
X09	ДАД	0,481	0,599	–0,204	0,444	0,067
X10	Максимально достигнутое САД	0,757	0,359	0,028	0,102	–0,126
X11	Максимально достигнутое ДАД	0,418	0,627	0,055	0,257	0,027
X12	ЧСС исх.	–0,450	0,026	0,611	0,238	0,249
X13	Максимально достигнутая ЧСС	0,171	0,142	0,752	0,311	0,332
X14	ЧСС, % от ожидаемой	0,060	0,495	0,460	0,356	0,295
X15	Максимально достигнутая W	0,814	–0,426	0,130	–0,098	0,199
X16	Мощность нагрузки, % от ожидаемой	0,782	–0,490	–0,120	0,102	–0,025
X17	Время выполнения теста, с	0,626	–0,616	–0,021	–0,235	–0,057
X19	VO ₂ max	0,892	–0,313	0,179	0,025	0,131
X20	VO ₂ max, % от ожидаемой	0,922	0,150	–0,077	–0,051	0,054
X23	RER исходно	0,082	0,035	0,245	0,479	–0,617
X24	RER на пике	0,222	–0,308	0,384	0,172	–0,632
X26	Время до достижения анаэробного порога, с	0,434	0,134	0,039	–0,382	0,529

разделены на 2 класса в зависимости от уровня ДАД в покое:

- класс 1 – ДАД < 75 мм рт. ст.
- класс 2 – ДАД ≥ 75 мм рт. ст.

Следующая таблица кросс-классификации показывает качество прогноза (табл. 4).

Таблица 4

Исходы у пациентов с различным уровнем диастолического артериального давления

Исход	Класс 1	Класс 2	Итого
Без ТС	2	9	11
1 год	4	4	8
ТС	6	2	8
Умер	3	0	3
Итого	15	15	

У всех 3 умерших уровень ДАД был < 75 мм рт. ст., т. е. они попадали в класс 1, как и те 6 пациентов, у которых была проведена ТС. Пациенты, не нуждавшиеся в ТС – наименее urgentные, большинство из них (9 из 11) имели ДАД ≥ 75 мм рт. ст., т. е. они попадали в класс 2. Пациенты, нуждавшиеся в ТС, но не прооперированные в течение 1 года, поровну распределились в класс 1 и класс 2. Таким образом, в класс 1 попали пациенты с наиболее тяжелым течением заболевания.

Окончательный прогноз был построен с помощью самоорганизующихся карт Кохонена [10–15]. Самоорганизующаяся карта Кохонена – это нейронная сеть, выполняющая задачу визуализации и кластеризации. Идея сети предложена финским ученым Т. Кохоненом и является методом проецирования многомерного пространства в пространство с более низкой размерностью (чаще всего двумерное), применяется также для решения задач моделирования, прогнозирования и др.

Особенностью этого метода является тот факт, что модель не может быть представлена в виде простой формулы, т. е. построенная модель имеет только алгоритмическое представление – существует только в форме программы.

Таким образом, чтобы использовать построенную модель для последующего прогнозирования, нужно иметь установленную на компьютере программу R, которая является полностью свободным программным обеспечением. Обширнейшая функциональность программы «R» обеспечивается возможностью подключения необходимых пакетов.

Особенностью данного метода является то, что при использовании построенной модели для последующего прогнозирования невозможно оценить вклад отдельных переменных в качество прогноза, так как в построенной программой модели нет такой информации.

Построение модели начинается с выбора так называемого «грида» (от англ. «grid of units» – «сетка объектов»). Отображение объектов исходных данных (строк матрицы исходных данных) строится на объекты грида (сетки), причем для целей прогноза на объекты одного и того же грида отдельно строится отображение осей X и Y, что и позволяет делать прогноз данных, расположенных на оси Y, в зависимости от данных, расположенных на оси X. Таким образом, по заданному значению X можно найти наиболее близкий к нему объект грида, а по объекту грида – значение Y.

При построении модели прогноза смерти в течение 1 года в настоящем исследовании использовалась функция bdk пакета Kohonen [11–13].

Объекты грида настраиваются путем последовательной обработки строк исходных данных. При этом объекты грида существенно зависят от последовательности, в которой строки поступают на обработку. Поэтому строки подаются в случайном порядке, циклически, по умолчанию используется 100 итераций, т. е. каждая строка обрабатывается 100 раз. Расстояние объектов грида от строк исходных данных сокращается и стремится к некоторому нижнему пределу. Графически это представлено на рис. 2.

Две кривых на графике соответствуют среднему расстоянию от объектов грида до значений по оси X и Y соответственно. Для того чтобы быть уверенным, что найдено приближение к глобальному, а не локальному минимуму, рекомендуют выполнять расчеты несколько раз и сравнивать полученные результаты.

Зиновьев А.Ю. (2000) отмечает, что «выводы, сделанные по карте (Кохонена), остаются в высшей степени устойчивыми, что делает ее очень полезным инструментом в большом числе различных условий. Тем не менее всегда разумно рассчитать несколько карт прежде, чем делать выводы» [13].

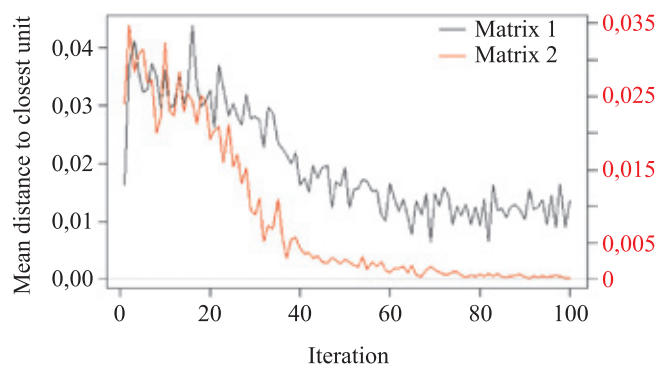


Рис. 2. Расстояние объектов грида от строк при построении модели прогноза развития смерти в течение 1 года после постановки в лист ожидания трансплантации сердца

Для того чтобы понять, какие переменные важны для прогноза, построение модели было начато с использованием всех имеющихся переменных, затем, исключая по 1 переменной, были выделены те из них, которые не влияли на качество прогноза. Оказалось, что при каждом последующем расчете исключаемые переменные оказывались другими.

На рис. 3 приведены графики, отражающие частоту исключения каждой переменной в серии расчетов.

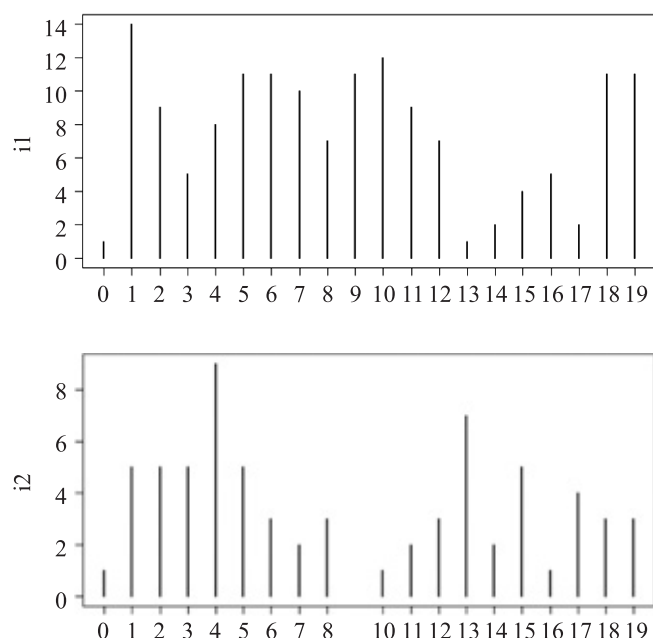


Рис. 3. Частота исключения каждой переменной в серии расчетов. По вертикальной оси – частота, с которой переменная исключалась из модели без потери качества прогноза, по горизонтальной – номер переменной, переменной с номером 0 не существует – ошибка программы. Номера переменных: 1 – ДАД; 2 – рост; 3 – VO_{2max} , % от ожидаемой; 4 – «Проба»; 5 – «Ишемия»; 6 – максимально достигнутое САД; 7 – VO_{2max} ; 8 – САД исходное; 9 – ДАД исходное; 10 – ЧСС, % от ожидаемой; 11 – возраст; 12 – время выполнения теста (с); 13 – ИМТ; 14 – ЧСС исходная; 15 – вес; 16 – максимально достигнутая ЧСС; 17 – RER; 18 – максимально достигнутая W; 19 – мощность нагрузки, % от ожидаемой

При анализе в 2 сериях наиболее часто исключались совершенно разные переменные, особенно показательны 9-я и 13-я переменные (ДАД исходное и ИМТ соответственно): в первой серии 9-я переменная (ДАД исходное) исключалась часто, во второй – ни разу; 13-я переменная (ИМТ) в 1-й серии была исключена 1 раз, во второй – 7 раз. Из этого следует, что метод не позволяет определить информативность переменных для целей прогноза.

Отбор переменных выполнялся по качеству прогноза по исходным данным, т. е. все данные исполь-

зовались для построения карты Кохонена, и по этим же данным делался прогноз. При этом выбирались лишь те модели, прогноз по которым был не хуже, чем по всем переменным. Далее, чтобы проверить корректность составленного прогноза, он был проверен скользящим экзаменом с исключением 1 строки при построении карты и построением прогноза по этой строке.

Из 11 пациентов из категории «без ТС» были распознаны правильно 8, из 7 пациентов из категории «1 год» правильно был распознан один, из 8 лиц из категории «ТС» – 3, из категории «умер» все трое были распознаны правильно. Наиболее информативный результат получен для исхода «умер», так как все 3 случая смерти с помощью разработанной программы были правильно распознаны, т. е. можно сказать, что **чувствительность разработанного метода составила 100%**. Вместе с тем 2 пациента из категории «без ТС» были ошибочно отнесены в категорию «умер», т. е. получено 2 ложноположительных результата.

Из 11 пациентов из категории «без ТС» правильно были распознаны все 11, из категории «1 год» из 7 пациентов правильно распознаны 6, из 8 «ТС» – 6, из 3 «умер» – 3.

Именно эта модель прогноза в дальнейшем была использована при создании компьютерной программы.

При построении прогноза не по четырем видам исхода («без ТС», «1 год», «ТС» и «умер»), а только по 2 («умер» и «жив») три исхода – «без ТС», «1 год» и «ТС» – были объединены в одну категорию – «жив».

Таким образом, используя приведенный выше математический расчет вероятности развития смерти у лиц, нуждающихся в ТС, была создан алгоритм расчета вероятности смерти в течение 1 года (рис. 4).

На данном примере показано, что путем ввода результатов спироВЭП в алгоритм расчета с помощью компьютерной программы в течение нескольких секунд можно получить данные о вероятности выживания данного пациента в течение 1 года после постановки в лист ожидания ТС. Вероятность выживания в данном случае достаточно велика – 0,9788, вероятность смерти, напротив, весьма низкая – 0,0212. Следовательно, пациент с приведенными выше данными и результатами спироВЭП не нуждается в проведении ТС в течение как минимум 1 года. Через год может быть рекомендовано повторное выполнение спироВЭП, внесение их в разработанную компьютерную программу, расчет вероятности смерти на протяжении последующего 1 года и оценка необходимости в проведении ТС в течение следующих 12 месяцев.

Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

прогноз 2-х исходов
прогноз 4-х исходов

Пациент ?

Очистить список

Пациент ?	Безмен
ИМТ	21
рост	178
ДАД	70
АД н	100
ЧСС н	138
%ожид. ЧСС н	80
Дост. W	50
%от ожидаемой, Дост. W	23
время теста, с	360
Проба	пол
VO2	13.7
%VO2 от ожидаемой	30
RER	0.8
Ишемия	да

Рассчитать

Жив	Умер
0.9788	0.0212

Рис. 4. Алгоритм расчета вероятности смерти

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании выявлены дополнительные спiroвелоэргометрические критерии высокой вероятности смерти в течение 1 года: $VO_{2max} < 30\%$ от возрастной нормы, прирост VD/VT в процессе нагрузки, максимально достигнутая мощность нагрузки ≤ 50 Вт и/или $< 20\%$ от ожидаемой с учетом возраста.

Разработана математическая модель прогноза смерти в течение 1 года с момента постановки в «лист ожидания» трансплантации сердца на основании данных спiroвелоэргометрической пробы. Данная модель прогноза легла в основу алгоритма расчета вероятности смерти в течение 1 года с помощью компьютерной программы. Использование разработанного алгоритма способствует повышению качества отбора пациентов, нуждающихся в urgentном проведении вмешательства, а также повышению эффективности динамического наблюде-

ния за пациентами, нуждающимися в трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010; 122: 173–183.
2. Mehra MR, Kobasigawa J, Starling R et al. Listing Criteria for Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 1024–1042.
3. Renlund DG, Taylor DO, Shaddy RS. New UNOS rules: historical background and implications for transplantation management. United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Nov; 18 (11): 1065–1070.
4. Jimenes J, Edwards LB, Higgins R et al. Should stable UNOS Status 2 patients be transplanted? *J Heart Lung Transplant*. Feb. 2005; 24 (2): 178–183.
5. Tavazzi L, Giannuzzi P, Dubach P et al. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise

- Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2001; 22: 37–45. doi:10.1053/euhj.2000.2388.
6. R Development Core Team (2007). R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Intern] R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Available from: <http://www.R-project.org/>.
 7. Pearson K. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philosophical Magazine*. 1901; 2: 559–572.
 8. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. [Intern] Classification and regression trees. 1984. Belmont, CA: Wadsworth International Group. Available from: <http://www-lrn.cs.umass.edu/papers/bradford-mitecs.pdf>.
 9. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S. Fourth edition. Springer 2002.
 10. Kohonen T. Self-Organizing Maps. Number 30 in Springer Series in Information Sciences. Springer-Verlag, Berlin, 3 Edition.
 11. Kohonen T. Self-Organizing Maps. Third Extended Edition. New York, 2001: 501.
 12. Debo G, Kohonen T. The analysis of financial data using self-organizing maps. Alpina Publisher, 2001: 317.
 13. Зиновьев А.Ю. Визуализация многомерных данных. Красноярск: Изд. Красноярского государственного технического университета, 2000: 180. Zinovjev AY. Vizualizaciya mnogomernich dannich. Krasnojarsk: Izd. Krasnojarskogo gosudarstvennogo technicheskogo universiteta, 2000: 180. [In Russ].
 14. Helsinki University of Technology [Intern] CIS Laboratory 2007. «Bibliography of SOM Papers». Available from: <http://www.cis.hut.fi/research/som-bibl/>.
 15. Self- and Super-organizing Maps in R: The Kohonen Package. *Journal of Statistical Software*. October 2007; 21: 5.

Статья поступила в редакцию 09.09.2014 г.