

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-24-32

РОЛЬ МЕТОДИКИ SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY НА СТАДИИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Т.В. Ставенчук, Е.Д. Космачева, А.А. Славинский,
Л.М. Чуприненко, И.А. Шелестова, К.О. Барбухатти,
В.А. Порханов*

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Цель исследования: выявить новые предикторы отторжения сердечного трансплантата с помощью методики speckle-tracking echocardiography. **Материалы и методы.** В исследование включено 117 реципиентов. Период наблюдения в НИИ–ГБУЗ «ККБ № 1 им. С.В. Очаповского» с марта 2010-го по апрель 2015 г. Выделены группы по результатам ретроспективного анализа биопсий: группа 1 (n = 68) – реципиенты без признаков клеточного и гуморального отторжения (AMR0 ACR0); группа 2 (n = 28) – реципиенты с ACR1; группа 3 (n = 16) – пациенты с ACR2; группа 4 (n = 5) – пациенты с хроническим отторжением; контрольная группа (n = 40) – пациенты без клапанной патологии, проявлений гипертонической болезни, ишемической болезни сердца. **Результаты.** К ранним осложнениям относится отторжение сердечного трансплантата. Чувствительность и специфичность ФВ у реципиентов с ACR1 при проведении ТТЕ с целью выявления раннего диагностического критерия отторжения – 63%; специфичность – 97%; у реципиентов с ACR2 соответственно 75 и 96%. Чувствительность и специфичность E/A у реципиентов с ACR1 при проведении PW соответственно 83 и 53%; у реципиентов с ACR2 соответственно 85 и 52%. Чувствительность и специфичность E/Em при проведении PW-TDI реципиентов с ACR1 – 83%; 58%; у реципиентов с ACR2 – 88%; 60%. Оценка деформации миокарда левого желудочка: глобальный пиковый систолический стрейн у реципиентов без отторжения (GLPS LV) – $(-17,54 \pm 3,71\%)$, $p = 0,0012$; у реципиентов с ACR1, AMR1 – $(-10,52 \pm 1,8\%)$, $p = 0,0012$; у реципиентов с ACR2 – $(-6,44 \pm 1,8\%)$, $p = 0,002$; у реципиентов с хроническим отторжением – $(-9,43 \pm 1,8\%)$, $p = 0,002$. Параметр STE GLPS LV – $(-10,52 \pm 1,8\%)$, $p = 0,0012$, оценивающий продольную функцию миокарда, может рассматриваться в качестве раннего диагностического критерия отторжения миокарда. Коэффициент корреляции между CD 3, CD 20, CD 68 и параметром GLPS LV% для групп ACR1-ACR2 составляет 0,54, 0,86, 0,26 соответственно. **Выводы.** Параметры деформации и механики сердца, оцениваемые с помощью speckle-tracking echocardiography, могут использоваться в качестве диагностического мониторинга реципиентов с отторжением сердечного трансплантата.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, деформация миокарда, образцы биопсии, глобальный пиковый систолический стрейн.

Для корреспонденции: Ставенчук Татьяна Владимировна. Адрес: 350065, г. Краснодар, ул. Игнатова, 65-146. Тел. (918) 238-26-95. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

For correspondence: Stavenchuk Tatyana Vladimirovna. Address: Ignatova st. 65-146, Krasnodar, 350065, Russian Federation. Tel. (918) 238-26-95. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

THE ROLE OF SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY TECHNIQUE AT THE STAGE OF SUBCLINICAL HEART TRANSPLANT REJECTION

T.V. Stavenchuk, E.D. Kosmachova, A.A. Slavinsky, L.M. Chuprinenko, I.A. Shelestova, K.O. Barbuhatty, V.A. Porkhanov

Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russian Federation

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Aim. To identify new predictors of heart transplant rejection by using speckle-tracking echocardiography technique. **Materials and methods.** 117 recipients were included into research. The follow-up period in S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital № 1 was from March 2010 to April 2015. The groups were allocated based on results of the retrospective analysis of biopsies: group 1 (n = 68), recipients without signs of cellular and humoral rejection (AMR0 ACR0); group 2 (n = 28), recipients with ACR1; group 3 (n = 16), patients with ACR2; group 4 (n = 5), patients with chronic rejection. The analysis of the results was carried out with endomyocardial biopsy, coronary angiography, transthoracic echocardiography (TTE), tissue Doppler imaging, speckle-tracking echocardiography. **Results.** Early complications include infections and rejection of heart transplant. Cellular rejection is diagnosed in 70% of cases, humoral rejection in 30% of cases. The disease of coronary arteries is a kind of late complications. It was diagnosed in 13.7%. Fraction rejection sensitivity was 63%, specificity was 97% in recipients with ACR1 while carrying out TTE for the purpose of identification of early diagnostic criterion of rejection; recipients with ACR2 had 75% and 96%, respectively. While carrying out PW sensitivity and specificity E/A in recipients with ACR1 were 83% and 53%, respectively; recipients with ACR2 had 85% and 52%, respectively. While carrying out PW-TDI sensitivity and specificity E in recipients with ACR1 were 83% and 58%, respectively; recipients with ACR2 had 88% and 60%, respectively. The assessment of myocardial deformation of the left ventricle is as follows: global peak systolic strain in recipients without rejection (GLPS LV) – $(-17.54 \pm 3.71\%)$, $p = 0.0012$; recipients with (ACR1, AMR1) had GLPS LV $(-10.52 \pm 1.8\%)$, $p = 0.0012$; recipients with ACR2 had $(-6.44 \pm 1.8\%)$, $p = 0.002$; recipients with chronic rejection had $(-9.43 \pm 1.8\%)$, $p = 0.002$. The STE GLPS LV parameter $(-10.52 \pm 1.8\%)$, $p = 0.0012$, which estimates longitudinal function of myocardium can be considered as early diagnostic criterion of myocardium rejection. The correlation coefficient between CD 3, CD 20, CD 68 and parameter GLPS LV% for groups ACR1-ACR2 was 0.54, 0.86 and 0.26, respectively. **Conclusions.** The parameters of deformation and cardiac mechanics being estimated by means of speckle-tracking echocardiography can be used as diagnostic monitoring of recipients with rejection of heart transplant.

Key words: orthotopic cardiac transplantation, myocardial deformation, biopsy specimen, global peak systolic strain or strain rate of left ventricle.

ВВЕДЕНИЕ

Методика speckle tracking echocardiography основана на отслеживании движения уникального сочетания черных или белых пятен пикселей на стандартном эхокардиографическом изображении в В-режиме. Акустические маркеры случайным образом равномерно распределяются по всему миокарду. Размер каждого пятна составляет от 20 до 40 пикселей (точек). Положение каждого пятна определяется и точно прослеживается на последовательных кадрах, таким образом, можно определить скорость движения пятна. По движению пятнистых пятен можно получить данные о скорости, деформации и скорости деформации всех участков миокарда [1–4]. С помощью методики STE стало возможным более детальное изучение регионарной систолической и диастолической функции не

только продольных, но и радиальных, окружностных слоев миокарда, а также стало возможным изучение показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания как левого, так и правого желудочка [1–7]. Использование данной технологии наиболее полезно в тех случаях, когда функциональные нарушения носят не глобальный, а регионарный характер, для выявления которых недостаточно традиционной оценки фракции выброса или параметров трансмитрального кровотока [2, 3].

GLPS LV (глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка) отражает контрактильность миокарда левого желудочка [1, 8]. Систолическое продольное укорочение ЛЖ в основном осуществляется за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, наиболее уязвимых ввиду наибольшего влияния на них внутривентрикулярного

давления и относительно скудного кровоснабжения этой зоны. Поэтому нарушение продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической функции ЛЖ [1].

Применение STE имеет клинико-диагностическое значение при кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, инфильтративных заболеваниях миокарда, аортальной и митральной регургитации, с целью определения показаний и оценки эффективности результатов кардиоресинхронизирующей терапии, а также при обследовании реципиентов после ортотопической трансплантации сердца [5, 7, 8, 10]. Ранее проведенные клинические исследования показали, что при таких заболеваниях, как болезнь Фабри, амилоидоз, сахарный диабет, контракильная функция миокарда снижена до субклинических нарушений, что было диагностировано с помощью методики speckle tracking echocardiography [8–10].

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца [12–15]. Отторжение трансплантата является ведущей причиной смерти в течение первых трех лет после трансплантации сердца. Острое отторжение сердечного трансплантата характеризуется гистологическими изменениями, такими как инфильтрат из воспалительных клеток, отек, кровоизлияния, некроз, которые способствуют нарушению контракильности и расслаблению миокарда, а также хирургическое вмешательство, реомоделирование левого желудочка, нарушение микро- и макроваскулярной перфузии – факторы, приводящие к нарушению продольной систолической функции у реципиентов после ортотопической трансплантации сердца [16–19]. У большинства реципиентов отторжение не имеет клинических проявлений, что обуславливает регулярное проведение эндомикардиальных биопсий. В 0,5–1,5% биопсия может повлечь осложнения, в 20% результаты морфологического исследования могут быть ложноотрицательными [10, 12, 13]. Поэтому осуществляется поиск неинвазивной, безопасной методики, позволяющей достоверно выявить предикторы на ранних стадиях отторжения и сократить кратность биопсии. В НИИ–ГБУЗ «ККБ № 1 им. С.В. Очаповского» проводится научно-исследовательская работа, направленная на изучение и внедрение неинвазивных методик с целью своевременного распознавания криза отторжения, оптимизацию схем лечения, что приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни реципиентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получить нормативные показатели у реципиентов после ТС без отторжения и болезни коронарных артерий трансплантированного сердца; изучить

изменения параметров деформации у реципиентов на разных стадиях отторжения и морфологических формах отторжения; провести корреляционный анализ с результатами эндомикардиальной биопсии и сделать выводы о ранних предикторах отторжения трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К диагностическому алгоритму оценки состояния реципиентов после трансплантации сердца в НИИ–ККБ № 1 им проф. С.В. Очаповского относятся: электрокардиография (ЭКГ), стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЕ), холтеровское мониторирование ЭКГ, спиро-велозергометрия, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), коронароангиография, сцинтиграфия, иммунологические исследования. В нашем исследовании проанализированы данные 117 реципиентов. Из них мужчин – 100 (возраст $49,6 \pm 1,2$ года), женщин – 17 (возраст $47 \pm 3,6$ года). Средний срок после трансплантации составил $3 \pm 0,3$ года.

Эндомикардиальная биопсия

Проведен ретроспективный анализ биопсий плановых и экстренных госпитализаций. ЭМБ выполнялась под контролем комплекса ANGIOSCOPE AXION 200, SIMENS. Во время каждой процедуры забирали 4 кусочка ткани миокарда аллотрансплантата размером 0,1–0,3 кубических миллиметра каждый с целью гистологического (1 образец для физраствора) и иммуногистохимического исследования (3 образца для 10% раствора формалина). Световая микроскопия использовалась для диагностики клеточного отторжения, а также других осложнений, сопровождающих аллотрансплантацию, в том числе – отторжение гуморального типа. Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Nikon при увеличениях $\times 100$, $\times 400$.

В соответствии с критериями диагностики регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation) клеточного отторжения (Стенфордская классификация от 1990 г. и пересмотра критериев диагноза WF-ISHILT от 2004) и гуморального отторжения (WF-ISHILT 2004 и пересмотра критериев от 2013 года) выделены: группа 1 ($n = 68$) – реципиенты без признаков клеточного и гуморального отторжения (AMR0 ACR0); группа 2 ($n = 28$) – реципиенты с ACR1; группа 3 ($n = 16$) – пациенты с ACR2; группа 4 ($n = 5$) – пациенты с хроническим отторжением. Контрольную группу составили 40 пациентов (возраст $48 \pm 2,3$ года) с фракцией выброса более 55%, в анамнезе без ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Характеристика биоптата при разных градациях клеточного и гуморального отторжения: ACR 0 – отсутствие реакции клеточного отторжения. ACR1 (1A, 1B, 2) – фокальные периваскулярные или интерстициальные инфильтраты, диффузные инфильтраты без некрозов; ACR 2 (3A) – максимально два инфильтрата с некрозом миоцитов; мультифокальные инфильтраты с некрозом миоцитов. AMR 0 – без реакции гуморального отторжения. AMR 1 – активация эндотелиальных клеток, отек, геморрагии, депозиты иммуноглобулинов, комплексы комплемента в сосудах; интерстициальный фибрин. AMR 2 – активация эндотелиальных клеток, отек, геморрагии, васкулит, комплексы комплемента в сосудах; интерстициальный фибрин [13–16]

Также была проведена морфометрия клеточного инфильтрата (CD 3, CD 20, CD 68) и степени выраженности фиброза у реципиентов на разных стадиях отторжения с целью количественной оценки. При выполнении морфометрии на первом этапе мы вручную определяли площадь биоптата, обводя с помощью специальной программы контур биоптата линией и определяли площадь сегмента, заключенного в линию. Затем с помощью той же программы выравнивали освещенность изображения, раскладывая изображение на два цвета, один из которых – цвет фона, а другой – цвет инфильтрата, и определяли площадь инфильтрата.

Трансторакальная эхокардиография

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Acuson Simens SC 2000 согласно стандартному протоколу. С помощью импульсно-волновой доплерографии (PW) производилась оценка пика раннего диастолического наполнения (пик E, см/сек), пика позднего диастолического наполнения (пик A, см/сек), соотношение пика E/A, время извольметрического расслабления (IVRT, мс); также оценивались показатели тканевой импульсно-волновой доплерографии (PW TDI): оценка скоростей движения кольца митрального клапана пик e' (см/сек), пик a' (см/сек), E/a', пик S (см/сек). Контрольный объем до 2 мм размещался в проекции боковой стенки кольца митрального клапана.

Speckle tracking echocardiography

В серошкальном изображении в режиме off-line произведена оценка качественно полученных сегментов с помощью аппарата Acuson Simens SC 2000. Частота кадров воспроизведения составила 65 в секунду. Оценивались: глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ (GLPS LV, %) и глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ (GLPSTR LV, с⁻¹), радиарный систолический стрейн ЛЖ (RadS LV, %) и радиарный систоличе-

ский стрейн ЛЖ (Rad STR, с⁻¹), циркулярный систолический стрейн ЛЖ (CirS LV, %) и циркулярный систолический стрейн ЛЖ (CirSTR, с⁻¹), ротация базальных (Rotbase, °) и апикальных сегментов (Rot apex, °), скручивание ЛЖ (twisting, %). С целью оценки деформации и ротации визуализировались A2C, A3C, A4C, PSAX.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 for WINDOWS. При описании данных мерой центральной тенденции служила средняя арифметическая M, мерой рассеяния – стандартное отклонение. С целью выделения диагностически значимых критериев проводился многомерный дискриминантный анализ с оценкой λ – Уилкса, F-критериями значимости, уровнями толерантности, межгрупповыми и внутригрупповыми различиями, коэффициентами канонической корреляции. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе биопсийного материала в 70% диагностировано клеточное отторжение и в 30% – гуморальное.

При количественной оценке биопсийного материала преобладание CD 3, CD 20, CD 68 наблюдается при гуморальном отторжении и ACR2 (3A) клеточного отторжения согласно рабочей классификации отторжения сердечного трансплантата международного общества трансплантации сердца и легких ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) (табл. 1). Фиброз в равной степени встречался при разных стадиях клеточного отторжения и несколько выше – при гуморальном отторжении. Степень выраженности фиброза зависит не от стадии отторжения, а от периода времени после трансплантации сердца.

При выполнении трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ) такие параметры, как масса миокарда, толщина стенок ЛЖ, фракция выброса (ФВ), наличие выпота в перикарде, характеризуются низкой чувствительностью при отторжении сердечного аллотрансплантата, особенно в раннем посттрансплантационном периоде [10, 20–22]. В ранние сроки после операции часто отмечаются увеличение правых отделов сердца, трикуспидальная недостаточность, снижение сократительной способности правого желудочка. Это объясняется высокой легочной гипертензией, повышенным давлением заклинивания в легочной артерии у пациентов с сердечной недостаточностью до операции [20–22]. Таким образом правый желудочек (ПЖ) приспосабливается к новым условиям функционирования. После

Таблица 1

Морфометрия биопсийного материала на разных стадиях отторжения сердечного трансплантата
Morphometry biopsies at different degree of heart transplant rejection

Параметры биоптата	Стадии клеточного и гуморального отторжения			
	ACR0	ACR1(1A, 1B, 2)	ACR2 (3A)	ГО
CD 3, кв. мкм	37 216,9 ± 20 479,5	74 169,8 ± 40 355,1	266 741,6 ± 50 517,7	179 495,5 ± 65 092,4
CD 20, кв. мкм	3782,5 ± 1234,5	1544,6 ± 896,7	38 107,36 ± 16 339,5	34 027,4 ± 13 223,8
CD 68, кв. мкм	12 881,5 ± 8260,5	13 829,8 ± 7459,6	20 578,6 ± 6518,4	41 173,1 ± 20 832,8
Фиброз, %	19,3 ± 3,8	19,6 ± 4,1	17,5 ± 3,0	23,8 ± 2,7

Примечание. Группа № 1 (ACR0) – без признаков клеточного отторжения; группа № 2 ACR1 (1A, 1B, 2) – клеточное отторжение 1-й стадии; группа № 3 ACR2 (3A) – клеточное отторжение 2-й стадии; ГО – гуморальное отторжение; CD 68 – макрофаги; CD 20 – В-лимфоциты; CD 3 – Т-лимфоциты.

снижения легочного сосудистого сопротивления уменьшаются размеры правых отделов, восстанавливается сократительная способность ПЖ, уменьшается степень трикуспидальной регургитации, легочная гипертензия [20–22]. Отмечались случаи гидроперикарда, требующие перикардоцентеза. У одного пациента имело место развитие констриктивного перикардита, что потребовало выполнения перикардэктомии. Снижение систолической функции ЛЖ, по данным динамического наблюдения, в течение первого года после пересадки сердца часто является следствием отторжения, но отмечается при отторжении высоких градаций клеточного отторжения $ACR > 1$ (1A, 1B, 2), гуморального отторжения $AMR > 1$ [20–22]. Поэтому снижение сократительной функции ЛЖ, обнаруживаемое при повторном плановом обследовании таких больных, становится показанием для проведения им внеплановой биопсии миокарда [20–22]. Утолщение стенок миокарда является фактором риска развития отторжения сердца [20–22]. По данным нашего исследования, чувствительность ТТЕ при оценке ФВ, толщины стенок при клеточном отторжении ACR1 (1A, 1B, 2) составила 63%; специфичность – 97%; при ACR2 (3A) чувствительность увеличилась до 75%, а специфичность составила 96%. При проведении импульсно-волнового доплеровского исследования (PW) в раннем посттрансплантационном периоде отмечается рестриктивный трансмитральный кровоток, который рассматривается как относительно нормальное явление, что объясняется высокой частотой сердечных сокращений в результате денервации сердца [10, 20–22]. PW обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. У пациентов при оценке пика раннего диастолического наполнения (E), соотношения пиков E/A с ACR1 (1A, 1B, 2) чувствительность 83%, а специфичность 53%; с ACR2 (3A) соответственно 85 и 62%. Импульсно-волновая тканевая доплерография (PW-TDI) также обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью: при оценке Em; E/Em с ACR1 (1A, 1B, 2) – 83%, 58%; с ACR2

(3A) – 88%, 60%. Ни один из параметров TTE, PW, PW-TDI не может выступать в качестве дискриминирующего на ранних стадиях отторжения.

Регулярные ультразвуковые исследования пересаженного сердца являются обязательным компонентом послеоперационного обследования реципиентов. Недостатком ТТЕ является неинформативность при легкой степени отторжения и недостаточная информативность при выраженных формах отторжения [20–22]. Динамические изменения параметров ТТЕ в раннем посттрансплантационном периоде необходимо осторожно интерпретировать, и только в контексте клинических проявлений возможного отторжения [20–22].

Всем реципиентам в условиях поликлиники ККБ № 1 им. С.В. Очаповского выполнялась speckle tracking echocardiography.

Результаты нормативных значений параметров деформации миокарда и механики сердца для реципиентов без признаков клеточного и гуморального отторжения сердечного трансплантата представлены в табл. 2 (группа № 1). Показатели деформации и механики при сравнении с пациентами контрольной группы (без проведения трансплантации сердца) значимых различий не имели. При анализе зарубежных и отечественных источников литературы нормальные значения GLPS LV, Global Peak Systolic Strain of the left ventricle, глобального пикового стрейна левого желудочка у здоровых пациентов варьируют от –16 до –19% [1, 5]; у реципиентов сердечного трансплантата без отторжения и болезни коронарных артерий – (–16,7 ± 2,4%) [Skibsted Clemmensen, 2015], (–19 ± 2,8%) [Zur Erlangung, 2012]. Rad S LV, Radial Peak Systolic Strain of the left ventricle, радиальный систолический стрейн у здоровых пациентов 30 ± 7,5% [1, 5]; у реципиентов без отторжения и болезни коронарных артерий Rad S LV 19,68 ± 7,12% [Umeswaran Arunagirinathan, 2014], 43,4 ± 12,8% [Zur Erlangung, 2012]. CirS LV, циркулярный систолический стрейн, Circumferential Peak Systolic Strain of the left ventricular у здоровых пациентов (–27,9 ± 4,0%) [1, 5]; CirS LV (–21,17 ± 6,77%)

Таблица 2

Результаты speckle-tracking echocardiography между группами с разными градациями отторжения трансплантата

The results of speckle-tracking echocardiography between groups with different degree of heart transplant rejection

Переменные	Группа № 1 (n = 68) ACR0	p < 0,005	Группа № 2 (n = 28) ACR1 (1A, 1B, 2)	p < 0,005	Группа № 3 (n = 16) ACR2 (3A)	p < 0,005	Группа № 4 (n = 4)	p < 0,005
GLPS LV, %	-17,54 ± 3,71	0,001	-10,52 ± 1,8	0,001	-6,44 ± 1,8	0,002	-9,43 ± 1,8	0,002
GLPSTR LV, c ⁻¹	-1,27 ± 0,383	0,01	-0,68 ± 0,5	0,011	-0,68 ± 0,5	0,011	-0,68 ± 0,08	0,0114
Rad S LV, %	19,68 ± 7,12	0,012	25,3 ± 4,7	0,012	25,3 ± 4,7	0,003	8,56 ± 6,4	0,003
RadSTR LV, c ⁻¹	1,4 ± 0,44	0,004	1,09 ± 0,6	0,004	1,09 ± 0,6	0,003	0,75 ± 0,45	0,0032
CirS LV, %	-21,17 ± 6,77	0,03	-18,5 ± 8,78	0,03	-16,3 ± 4,9	0,024	-10,1 ± 7,25	0,024
CirSTR, c ⁻¹	-1,61 ± 0,57	0,02	-1,09 ± 0,7	0,02	-1,09 ± 0,7	0,024	-0,48 ± 0,39	0,024
Rot base (-°)	-5,22 ± 3,74	0,62	-3,875 ± 2,65	0,62	-5,38 ± 2,5	0,046	-5,38 ± 2,5	0,046
Rot apex, °	4,59 ± 2,72	0,39	6,32 ± 0,74	0,390	2,2 ± 2,3	0,035	2,2 ± 2,3	0,035
Twist, %	14,4 ± 4,56	0,77	12,58 ± 1,6	0,771	7,58 ± 1,6	0,051	7,58 ± 1,6	0,051

Примечание. Группа № 4 (n = 5) с хроническим отторжением, M ± σ.

[Umeswaran Arunagirinathan, 2014], CirS LV (-20,8 ± 3,5%) [Zur Erlangung, 2012].

Анализ табл. 2 показал, что в группе № 2 ACR1 (1A, 1B, 2) отмечается снижение глобального пикового стрейна ЛЖ (GLPS LV), показатели радиарного систолического стрейна (Rad S LV), циркулярного систолического стрейна ЛЖ (CirS LV), скручивание (twist) не имеют значимых отклонений от нормы. В группе № 3 (ACR2 (3A)) снижены GLPS LV, CirS LV, twist. В группе № 4 (с хроническим отторжением) были снижены GLPS LV, Rad S LV, CirS LV, twist. Изучение параметров деформации и механики STE (speckle tracking echocardiography) проводилось как внутри каждой группы между GLPS LV, Rad S LV, Cir S LV, Rot base, Rot apex, twist, так и между всеми группами с помощью дискриминантного анализа, что позволило выделить наиболее значимый критерий, позволяющий дифференцировать группы без отторжения трансплантата на ранней стадии отторжения – группа № 2, ACR1 (1A, 1B, 2).

При проведении дисперсионного анализа параметров деформации и механики максимальные различия между группами и p < 0,05 соответствовали GLPS LV. При расчете коэффициента канонической корреляции максимальные значения были характерны для GLPS LV (r, коэффициент канонической корреляции – 1), что также указывает на хорошую разделительную способность групп по выделяемому признаку. Метод канонической корреляции

основан на построении линейных комбинаций признаков, показывает максимальную корреляционную связь между группами коррелирующих величин. При сравнении групп с помощью дисперсионного анализа наилучшие статистические показатели соответствовали параметру GLPS LV группы № 2 (ACR1 (1A, 1B, 2)), что позволяет выделить его в качестве диагностического критерия на ранней стадии отторжения.

На рис. 1–4 изображены двухмерные диаграммы рассеивания переменных: GLPS LV, TWIST, ROT APEX, RAD S LV, ROT MID*. На данных диаграммах представлены четко сформированные линейно отделимые кластеры, то есть исследуемые группы практически линейно отделимы друг от друга по переменной GLPS LV. Таким образом, используя переменную GLPS LV, можно однозначно (с вероятностью 98%) определить, к какой группе будет отнесен исследуемый пациент.

Таким образом, наше исследование показало, что глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка (GLPSLV) может рассматриваться в качестве диагностического критерия на ранних стадиях отторжения.

Коэффициент корреляции при проведении корреляционного анализа между параметрами деформации и механики сердца (GLPS LV, %) и компонентами биоптата (CD 3, CD 20, CD 68) для групп ACR0-ACR1 составляет 0,73; 0,96; 0,01 соответственно;

* GLPS LV – Global Peak Systolic Strain of the left ventricle, глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ; TWIST – скручивание; RAD S LV – Radial Peak Systolic Strain of the left ventricle, радиарный систолический стрейн; ROT APEX – ротация верхушечных сегментов; ROT MID – ротация средних сегментов ЛЖ.

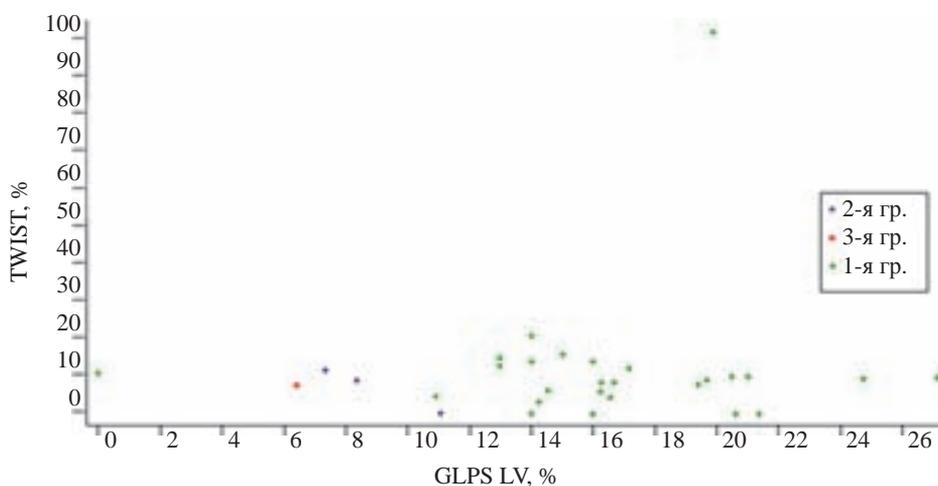


Рис. 1. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: TWIST и GLPS LV
 Fig. 1. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: TWIST and GLPS LV

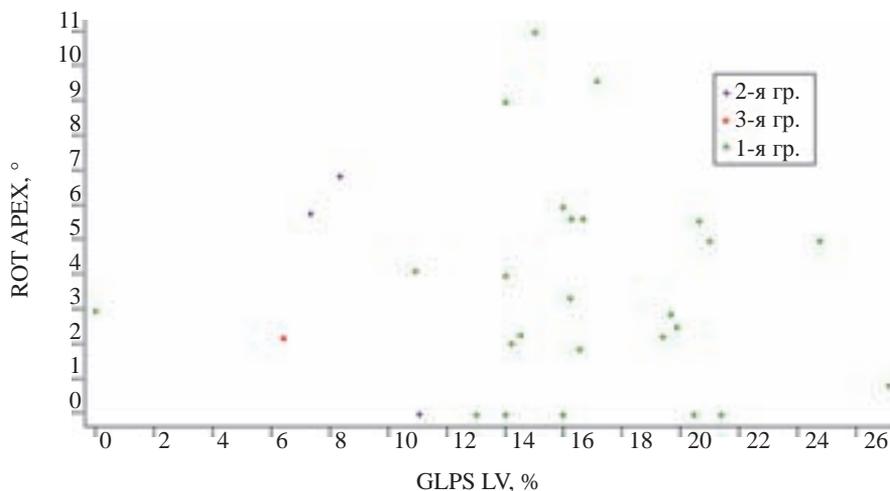


Рис. 2. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: ROT APEX и GLPS LV
 Fig. 2. Three-dimensional scatterplot between indicators speckle tracking echocardiography: ROT APEX and GLPS LV

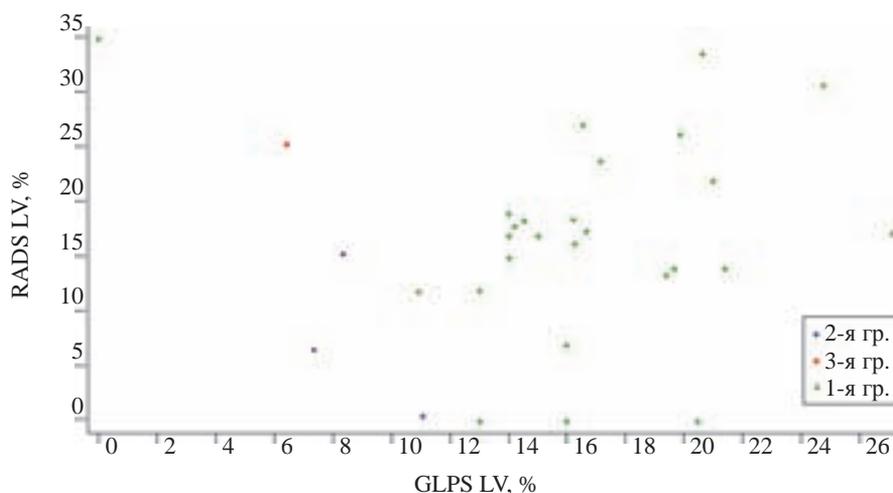


Рис. 3. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: RADS LV и GLPS LV
 Fig. 3. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: RADS LV and GLPS LV

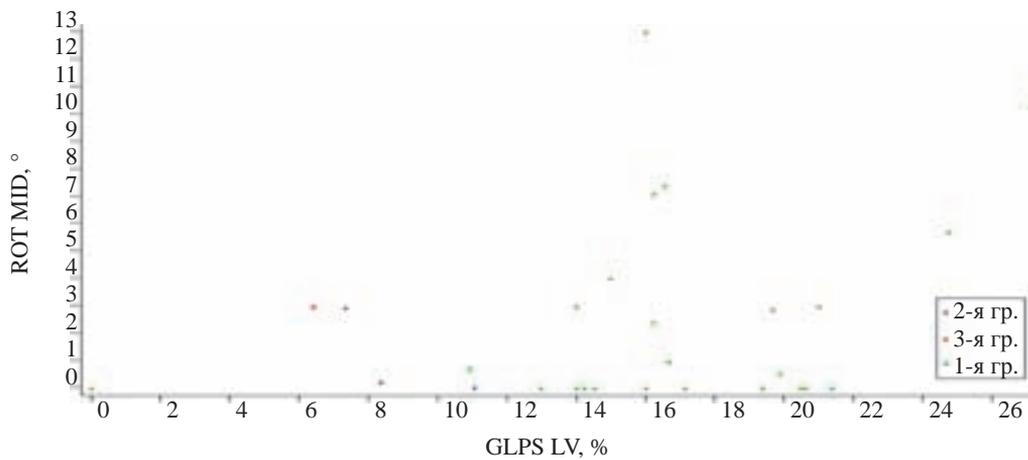


Рис. 4. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: ROT MID и GLPS LV

Fig. 4. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: ROT MID and GLPS LV

между CD 3, CD 20, CD 68 и параметром GLPS LV% для групп 1–2 составляет 0,54; 0,86; 0,26 соответственно. Коэффициент 0,3 указывает на присутствие корреляции, $\geq 0,7$ – на хорошую корреляционную связь. Опираясь на полученные результаты, можно высказать предположение о наличии взаимосвязи между параметрами деформации и гистологическими изменениями в инфильтрате биопсийного материала реципиентов после трансплантации сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении отторжения на ранней стадии важную роль играет нарушение продольной функции миокарда, которую отражает GLPS LV. GLPS LV – показатель деформации, который может рассматриваться в качестве предиктора раннего клеточного и гуморального отторжения миокарда (ACR1, AMR1). Для реципиентов после трансплантации сердца без признаков отторжения трансплантата значение GLPS LV ($-17,54 \pm 3,71\%$), $p = 0,0012$; для реципиентов с признаками клеточного отторжения (ACR1, AMR1) GLPS LV ($-10,52 \pm 1,8\%$), $p = 0,0012$; с ACR2 ($-6,44 \pm 1,8\%$), $p = 0,002$. Таким образом, параметр GLPS LV ($-10,52 \pm 1,8\%$), $p = 0,0012$ можно рассматривать в качестве возможного предиктора на ранних стадиях отторжения трансплантата.

Методика speckle-tracking echocardiography не может полностью заменить биопсию, но в некоторых случаях позволяет сократить кратность при стабильно получаемых отрицательных результатах биопсии (AMR 0, ACR0), а также использоваться с целью оценки параметров в динамике при продолжающемся отторжении миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Алехин МН.* Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Доппле-

ровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011; 1: 104–117. *Alyokhin MN.* Ultrasonic techniques in the assessment of myocardium deformation and their clinical value. Doppler visualization of fabrics in the assessment of myocardium deformation. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2011; 1: 104–117.

2. *Какучая ТТ.* Тканевой доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике. *Креативная кардиология.* 2008; 1: 73–93. *Kakuchaya TT.* Tissue Doppler, strain and strain rate of myocardial infarction in the evaluation function – conceptual and technical bases used in the clinic. *Creative Cardiology.* 2008; 1: 73–93.
3. *Тишкова В.* Возможности применения метода доплеровской визуализации тканей в кардиологии. *Медицинские новости.* 2008; 7: 68–72. *Tishkova V.* Areas of application of the method of tissue Doppler imaging in cardiology. *Medical News.* 2008; 7: 68–72.
4. *Хадзегова А.* Современные технологии в эхокардиографии. *Медицинский вестник. Архив газеты.* 2010; 32: 537. *Hadzegova A.* Modern technologies in echocardiography. *Medical messenger. Newspapers' archive.* 2010; 32: 537.
5. *Shemy Carasso, Patric Biaggi, Harry Rakowski et al.* Velocity Vector Imaging Tissue tracking results acquired in normal. The VVI – strain study. *J of the American Society.* 2012; 25–5: 543–552.
6. *Sitia S, Tomasoni L, Turie M.* Speckle-tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound in Medicine.* 2011; 30: 71–83.
7. *Holly Geyer, Giuseppe Caracciolo, Haruhiko Abe, Susan Wilansky, Scipione Carerj.* Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography. *Fundamentals and Clinical Applications J of the American Society of Echocardiography.* 2010; 23: 351–368.
8. *Haydar KS, Hector R. Villarraga.* Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart

- with normal ejection fraction. *J of heart and lung transplantation*. 2011; 30: 652–658.
9. Marciniaka A, Eroglua E, Marciniaka M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EHI Cardiovascular Imaging*. 2006; 8: 213–221.
 10. Christopher A Miller James E Fildes Simon G Ray Helen Doran et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart*. 2013; 99: 445–453.
 11. Kato TS, Noboru O, Kazuhiko H. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J of Cardio-thoracic Surgery*. 2010; 37: 1104–1110.
 12. Готье СВ. Трансплантология: итоги и перспективы. М.–Тверь: Триада, 2013: 304. Gauthier SV. Transplantation: results and prospects. М.–Tver: Triad, 2013: 304.
 13. Шумаков ВИ. Трансплантация сердца. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 544. Shumakov VI. Transplantation of heart. М.: Medicine, 2006: 544.
 14. Gerald J. Berry, Margaret M. Burke et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart and Lung Transplantation*. 2013; 12; 32: 1147–1162.
 15. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart and Lung Transplantation*. 2010; 29: 914–956.
 16. Manankil M, Aggarwal A, Pauwaa A. Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J of heart and lung transplantation*. 2012; 141: 518–521.
 17. Marny Fedrigo, Antonio Gambino, Elena Benazzi et al. Role of morphologic parameters on endomyocardial biopsy to detect sub-clinical antibody-mediated rejection in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30: 1382–1383.
 18. Sato T, Kato TS. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J of heart and lung transplantation*. 2011; 5: 536–542.
 19. Nair V, Butany J. Heart transplant biopsies: interpretation and significance. *J Clin Pathol*. 2010; 63: 12–20.
 20. Шемакин СЮ, Кормер АЮ, Халилулин ТА, Честухин ВВ, Ильинский ИМ. Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 1: 7–16. Shemakin SJ, Kormer AJ, Khalilulin TA, Chestuhin VV, Iljinsky IM. Features of clinical displays of the transplanted heart acute rejection. *Messenger of transplantology and artificial organs*. 2010; 1: 7–16.
 21. Bader FM, Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection Using Echocardiography Indices of Systolic and diastolic Function. *J Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 3877–3881.
 22. Шиллер Н, Соболев ЮС, Абдуллаев РЯ. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал*. 2006; 4: 103–108. Schiller N, Sobol YS, Abdullaev RJ. Echocardiography transplanted heart. *International Journal of Medicine*. 2006; 4: 103–108.
 23. Umeswaran Arunagirinathan. Cardiac mechanics in heart transplant recipients with and without transplant vasculopathy – combined approach of longitudinal, radial and circumferential strain with torsion. Dr. phys. and math. sci. Diss. 2014 Hamburg.
 24. Skibsted Clemmensen, Brian Bridal Hans, Eiskjaer. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *International Society for heart and lung transplantation*. 2015: 196–203.
 25. Zur Erlangung. Reliability of Echocardiographic Myocardial Deformation Analysis by Speckle Tracking Imaging for Prediction of Patients with Cardiac Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation Dr. phys. and math. sci. Diss. 2012, Korea.
 26. Ахременко АС. Искусственные нейронные сети: Учебное пособие. М.: Гардарики, 2006. Akhremenko AS. Artificial neural networks. Tutorial. М.: Gardariki, 2006.

Статья поступила в редакцию 09.06.2015 г.
The article was submitted to the journal on 09.06.2015