

## КЛАССИФИКАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ, ОСНОВАННАЯ НА ПАРАМЕТРАХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, КАК НОВЫЙ ФАКТОР ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

УДК 616.12-089.819.843

**Т.В. Чумарная**<sup>1, 2</sup>, **Э.М. Идов**<sup>1</sup>, **К.В. Кондрашов**<sup>1</sup>, **С.П. Михайлов**<sup>1</sup>,  
**Н.Ф. Климушева**<sup>1</sup>, **А.Н. Быков**<sup>1</sup>, **В.В. Кочмашева**<sup>1</sup>, **Ю.С. Алуева**<sup>1</sup>, **О.Э. Соловьева**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Целью данного исследования является оценка состояния систолической функции левого желудочка для возможного предсказания острого отторжения в течение длительного периода времени после трансплантации сердца с использованием параметров функциональной геометрии левого желудочка.

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, функциональная геометрия левого желудочка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## CLASSIFICATION MODEL BASED ON THE PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL GEOMETRY OF THE LEFT VENTRICLE AS THE NEW PREDICTOR DIAGNOSIS OF ACUTE REJECTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

**T. Chumarnaya**<sup>1, 2</sup>, **E. Idov**<sup>1</sup>, **K. Kondrashov**<sup>1</sup>, **S. Mikhaylov**<sup>1</sup>,  
**N. Klymusheva**<sup>1</sup>, **A. Bykov**<sup>1</sup>, **V. Kochmasheva**<sup>1</sup>, **J. Alueva**<sup>1</sup>, **O. Solovyova**<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

The purpose of this study is to assess the state of acute rejection after heart transplantation using the parameters of the functional geometry of the left ventricle.

**Keywords:** heart transplantation, functional geometry of the left ventricle

The authors declare no competing interests.

### Введение

Пациенты с терминальными формами хронической сердечной недостаточности (ХСН) считаются потенциальными реципиентами на трансплантацию сердца (ТС), которая до сих пор остается наиболее эффективным способом продления жизни для пациентов в конечной стадии заболевания [1, 7]. Однако у 20-40% реципиентов в течение первого года после трансплантации сердца развивается острое отторжение аллотрансплантата [8, 10]. В дальнейшем основными причинами потери трансплантата являются хроническое отторжение и васкулопатия коронарных артерий [2, 3].

В настоящее время «золотым стандартом» для диагностики отторжения аллотрансплантата является катетеризационная эндомиокардиальная биопсия правого желудочка. Эта процедура инвазивна, несет в себе риск и может недооценивать ухудшение состояния трансплантата [1, 5]. Поиск неинвазивных методов для оценки состояния аллотрансплантата сердца остается первоочередной задачей для клинической практики.

### Материал и методы

В исследование вошел 31 пациент после ортотопической ТС, у которых послеоперационный период составлял от 1 до 9 лет. Средний возраст реципиентов составил 42 года, среди них 12 (38,7%) больных — с дилатационной миокардиопатией и 19 (61,3%) — с ишемической кардио-

миопатией. 20 пациентов с послеоперационным периодом до 2 лет рассматривались на предмет острого отторжения. В среднем каждый пациент совершал 5 визитов за весь срок наблюдения, в общем для этой группы пациентов собрана информация о 105 визитах, из них в 38 случаях обнаружено острое отторжение. Острое отторжение подтверждалось эндомиокардиальной биопсией.

17 пациентов входили в группу с послеоперационным периодом более 2 лет и рассматривались на предмет прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Общее число всех визитов пациентов в этой подгруппе составило 67 (в среднем 4 визита на пациента), из них 27 случаев — II класс ХСН, 25 случаев — III или IV класс ХСН. Отдельную группу составили 15 пациентов, у которых был определен II класс ХСН, но в течение месяца у них наблюдалось прогрессирование ХСН и увеличение функционального класса.

В качестве сравнения для классификационных моделей рассматривались 3 тестовые группы пациентов с различной степенью систолической дисфункции. В частности, контрольная группа состояла из 24 здоровых добровольцев без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, с нормальной систолической функцией левого желудочка (НСФ). Вторая группа с умеренно сниженной систолической функцией левого желудочка (УССФ) и сохраненной фракцией

выброса (фракция выброса >50%) состояла из 52 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. И третья группа со значительной систолической дисфункцией ЛЖ (ЗССФ) (фракция выброса <35%) состояла из 25 пациентов с дилатационной кардиомиопатией.

Изменение конфигурации левого желудочка в течение сократительного цикла от конечной диастолы к конечной систоле является важным фактором оптимизации насосной функции сердца. Изменения конфигурации левого желудочка в течение сократительного цикла от конечной диастолы к конечной систоле удобно обозначить понятием «функциональная геометрия» ЛЖ [9]. Для количественного описания функциональной геометрии ЛЖ, в том числе определения пространственно-временных характеристик неоднородности сокращения, использован разработанный нами программный комплекс для покадровой обработки контуров ЛЖ, полученных в течение сократительного цикла методом двумерного ультразвукового исследования в четырехкамерной апикальной позиции на ультразвуковом аппарате (Ultrasound system Philips IE33) с последующим полуавтоматическим оконтуриванием эндокарда в программе Qlab. Систолическая функция ЛЖ оценивалась методом Симпсона. Вклад различных регионов стенки ЛЖ в глобальную фракцию выброса оценивался при помощи компьютерного автоматизированного анализа сегментарной кинетики стенки ЛЖ (рис. 1).

В частности, вычислялись региональные фракции выброса — максимальные в цикле изменения площадей секторов, полученных в результате разделения контура стенки левого желудочка на сегменты. Асинхронизм сокращения регионов оценивался по отклонению времени достижения минимальной площади сектора (локальной систолы) по сравнению с глобальной систолой. Коэффициенты вариации индивидуальных значений региональной фракции выброса и регионального показателя асинхронизма пациента применяли как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ этого пациента.

Индексы неоднородности движения стенки ЛЖ:

- региональная фракция выброса (РФВ);
- показатель асинхронизма (ПА) движения стенки ЛЖ;
- коэффициенты вариации РФВ и ПА субъекта, как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки левого желудочка.

Для количественной оценки изменения формы ЛЖ в течение сократительного цикла вычисляли следующие параметры функциональной геометрии ЛЖ: 1) классический индекс сферичности; 2) индекс Гибсона, отражающий степень близости контура к окружности; 3) индекс конусности, который отражает степень заострен-

ности (конусности) верхушечной зоны; 4) индекс Фурье, который указывает на степень сложности формы и ее отклонения от окружности.

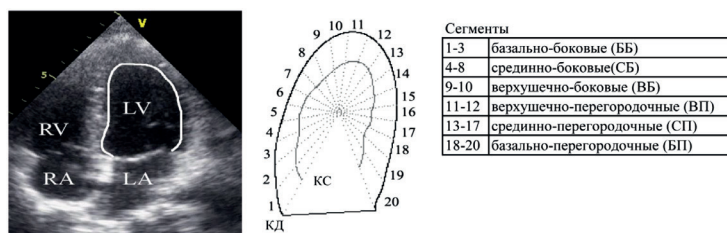


Рис. 1. Покадровая обработка контуров ЛЖ, полученных в течение сократительного цикла методом двумерного ультразвукового исследования в четырехкамерной апикальной позиции

Сегменты	
1-3	базально-боковые (ББ)
4-8	срединно-боковые (СБ)
9-10	верхушечно-боковые (ВБ)
11-12	верхушечно-перегородочные (ВП)
13-17	срединно-перегородочные (СП)
18-20	базально-перегородочные (БП)

Нами использован линейный дискриминантный анализ (LDA) для построения модели на основе паттернов систолической дисфункции в рассматриваемых группах. Были построены модели на основе классических эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров — модель на основе стандартных ЭхоКГ параметров и параметров деформации стенки ЛЖ (GLS) и модель на основе только параметров функциональной геометрии ЛЖ.

Модель на основе стандартного протокола параметров ЭхоКГ

Фракция выброса ЛЖ

Конечно-диастолический объем ЛЖ

Конечно-систолический объем ЛЖ

Ударный объем

Толщина МЖП

Модель на основе протокола функциональной геометрии ЛЖ

Коэффициент вариации региональных фракций выброса ЛЖ

Коэффициент вариации показателя асинхронии

Индекс сферичности

Индекс Гибсона

Индекс конусности

Индекс Фурье

Характеристики функциональной геометрии ЛЖ в группах НСФ, УССФ, ЗССФ, использованных для построения классификационных моделей, приведены в табл. 2.

## Результаты

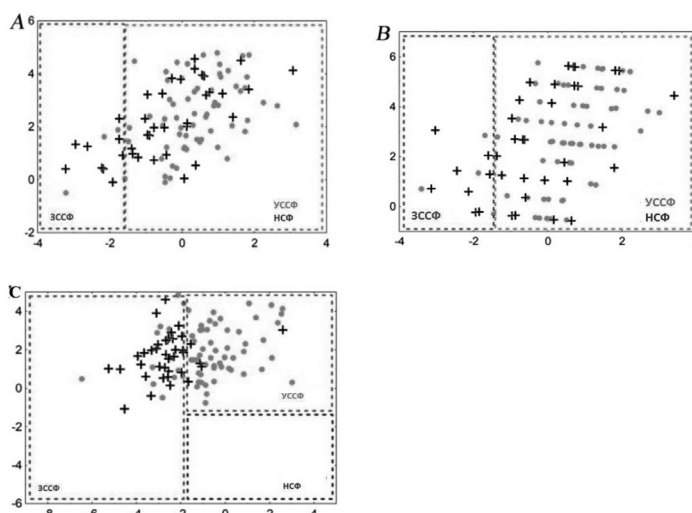
### Классификационные модели

Используя линейный дискриминантный анализ (LDA), мы построили три классификационные модели, основанные на данных тренировочного набора из групп пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ (НСФ), умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ (УССФ) и значительно сниженной систолической функцией ЛЖ (ЗССФ). Первая модель использовала данные стандартного протокола ЭхоКГ и не смогла разделить группы НСФ и УССФ. Модель, построенная только с использованием характеристик функциональной геометрии ЛЖ, стратифицировала данные всех трех групп с точностью 100%.

**Стратификация пациентов с трансплантированным сердцем**

Каждая из трех моделей LDA использовалась для классификации данных пациентов с трансплантированным сердцем и послеоперационным периодом менее 2-х лет с точки зрения возможности прогнозирования острого отторжения аллотрансплантата (рис. 2). Модели, основанные на стандартном протоколе ЭхоКГ, показали низкую точность в стратификации данных между группой острого отторжения аллографта и группой без отторжения, отнеся только соответственно 21% и 24% пациентов с острым отторжением в группу с ЗССФ (рис. 2А, 2В).

Модель, построенная с использованием данных функциональной геометрии ЛЖ, отнесла 90% случаев с острым отторжением в группу ЗССФ, а 82% случаев без отторжения — в группу УССФ (рис. 2С), тем самым показывая высокую точность стратификации и высокую мощность в прогнозировании острого отторжения.



**0 Без отторжения + с отторжением**

**Рис. 2. Диаграмма рассеяния канонических корней LDA моделей у пациентов с ТС с острым отторжением. А) Модель основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В) Модель основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе и GLS. С) Модель основанная на параметрах функциональной геометрии ЛЖ. Зеленый круг — случай без отторжения; черный крест — случай острого отторжения**

Таблица 2

**Индексы левого желудочка**

Индексы	НСФ	УССФ	ЗССФ	ТС (< 2years)		ТС (> 2years)		
				Без отторжения	Отторжение	II класс	Прогресс ХСН	III и IV класс
ФВ ЛЖ %	70±2	65±4	25±2 *§	49±1	43±1	61±4	60±3	34±2 *§
КДО, мл	94±2	100±3	220±14*§	91±3	100±3	100±4	99±3	190±15*§
КСО, мл	31±2	41±3	170±12*§	48±2	61±2*§	43±3	42±3	150±11*§
ЗСЛЖ, мм	9±0.2	9±0.2	7±0.3*	11±0.3	12±0.3	9±0.2	9±0.2	8±0.3*
МЖП, мм	10±0.2	10±0.2	8±0.3*	12±0.3	13±0.3	10±0.2	10±0.2	8±0.3*
GLS (%)	-21±2	-18±2	-8±3*§	-15±2*	-13±2*	-18±2	-17±2	-10±3*§
КВ РФВ, %	13±1	22±1*	46± 3 *§	35±1*§	43± 3 *§	25±1*	41± 3 *§	47± 3 *§
КВ ПА, %	12±1	18±1*	37± 2 *§	18±1*	26± 2 *§	23±1*	27± 2 *§	38± 2 *§
ИС КД	0.55±0.01	0.54±0.0	0.64±0.02 *§	0.49±0.0*	0.49±0.02 *	0.49±0.0	0.54±0.02	0.64±0.02 *§
ИС КС	0.47±0.01#	0.43±0.0#	0.62±0.02 *#§	0.41±0.0#	0.43±0.02 **	0.41±0.0#	0.51±0.02 **§	0.61±0.02 **§
Δ ИС, %	15±2	18±2	3±1 *§	16±2	13±1	15±2	3±1 *§	3±1 *§
ИГ КД	0.74±0.01	0.72±0.0	0.75±0.01	0.68±0.0*	0.75±0.01	0.74±0.0	0.75±0.01	0.75±0.01
ИГ КС	0.68±0.01#	0.65±0.0#	0.75±0.01 *§	0.62±0.0#*	0.75±0.01 *§	0.66±0.0#	0.71±0.01 *§	0.74±0.01 *§
Δ ИГ, %	8±0.1	9±0.1	1±0.01 *§	9±0.1	1±0.01 *§†	8±0.1	3±0.01 *§	1±0.01 *§
ИК КД	0.41±0.004	0.43±0.0	0.39±0.01 *§	0.41±0.0	0.39±0.01 *§	0.41±0.0	0.40±0.01	0.39±0.01 *§
ИК КС	0.44±0.001#	0.45±0.0#	0.39±0.01 *§	0.43±0.0#	0.38±0.01 *§	0.45±0.0#	0.39±0.01 *§	0.39±0.01 *§
Δ ИК, %	4±0.5	4±0.5	0±0.2 *§	4±0.5	0±0.2 *§ †	4±0.5	1±0.2 *§	0±0.2 *§
ИФ КД	0.19±0.02	0.24±0.0*	0.15±0.01 *§	0.25±0.0*	0.15±0.01 *§	0.26±0.0*	0.25±0.01 *§	0.15±0.01 *§
ИФ КС	0.32±0.02#	0.37±0.0#*	0.19±0.02 *§	0.41±0.0#*	0.18±0.02 *§	0.39±0.0#*	0.29±0.02 *§	0.19±0.02 *§
Δ ИФ, %	37±3	34±3	17±6 *§	32±3	16±5 *§	33±3	15±4 *§	16±6 *§

Примечание: верхний блок — параметры стандартного протокола; нижний блок — параметры функциональной геометрии ЛЖ; ФВ — фракция выброса; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; GLS — деформация стенки ЛЖ; КВ РФВ — коэффициент вариации региональных фракций выброса (индекс пространственной неоднородности); КВ ПА — коэффициент вариации показателя асинхрониза (индекс временной неоднородности); ИС КД — индекс сферичности конечной диастолы; ИС КС — индекс сферичности конечной систолы; Δ — относительное изменение между КД и КС; ИГ — индекс Гибсона; ИК — индекс конусности; ИФ — индекс Фурье. # — p<0.05 между КД и КС, \* — p<0.05 между НСФ, УССФ и ЗССФ, § — p<0.05 между НСФ и УССФ

## Выводы

Использование классификационной модели LDA, построенной на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка, продемонстрировало высокую эффективность в про-

гнозировании острого отторжения аллографта у пациентов с трансплантированным сердцем и может служить дополнительным фактором для ранней диагностики этого осложнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (тема № AAA-A18-118051590064), ИИФ УрО РАН (тема № AAAA-A18-118020590031-8), программы повышения конкурентоспособности УРФУ.

## Литература

1. Alraies, M. C. Adult heart transplant: indications and outcomes / M. C. Alraies, P. Eckman // *Journal of thoracic disease*. – 2014. – Vol. 6 # 8. – P.1120-8.
2. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / под ред. В. И. Шумакова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 160 с. – ISBN 978-5-8948-1711-8. – Текст : непосредственный.
3. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С. В. Готье. – Тверь : Триада, 2011. – 472 с. – ISBN 978-5-94789-473-8.
4. Features of the Left ventricular functional geometry in patients with myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction / T. Chumarnaya, Y. S. Alueva, V. Kochmasheva [et. al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – Vol. 162, № 1. – P.30-34.
5. Heart transplantation: review / S. Mangini, B. R. Alves, O. M. Silvestre [et. al.] // *Einstein*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P.310-8.
6. Problem of heterogeneity of myocardial / V. S. Markhasin, O. Solovyova, T. V. Chumarnaya, S. V. Sukhareva // *Russian Journal of Physiology*. – 2009. – Vol. 95, № 9. – P. 919-43.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) : утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года // *Сердечная недостаточность*. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – 62 с.
8. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation / C. Sabia, A. Picascia, V. Grimaldi [et. al.] // *Transplantation Reviews*. – 2017. – Vol. 31. – P. 249-56.
9. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging / P. P. Sengupta, J. Korinek, M. Belohlavek [et. al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – V. 48, № 10. – P. 1988-2001.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et. al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33 (14). – P. 1787-847. – Doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.

## Сведения об авторах

- Т.В.Чумарная — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. Адрес для переписки: chumarnaya@gmail.com.
- Э.М.Идов — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: idov@okb.ru.
- К.В. Кондрашов — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: kvk@okb.ru.
- С.П. Михайлов — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: spmichailov@okb1.ru.
- Н.Ф. Климусева — д.м.н., доцент кафедры психологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: klimusheva@orb.ru.
- А.Н. Быков — к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: sashacor83@yandex.ru.
- В.В. Кочмашева — д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: kochmasheva@okb.ru.
- Ю.С. Алуева — ассистент кафедры функциональной диагностики, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: alueva@okb1.ru.
- О.Э. Соловьева — д.ф.-м.н., директор института иммунологии и физиологии, Уральское отделение РАН. Адрес для переписки: soloveva.olga@urfu.ru.