

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ В КАРДИОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.12-089.843:616.12-073.43

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.07

Роль неинвазивных методов эхокардиографии в диагностике осложнений сердечного трансплантата

*Т.В. Ставенчук^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, И.А. Шелестова^{1,2}, К.О. Барбухатти^{1,2},
В.А. Порханов^{1,2}*

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»;
ул. 1 Мая, 167, г. Краснодар, 350086, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ул. Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация

Ставенчук Татьяна Владимировна, врач ультразвуковой диагностики, ассистент,
e-mail: brilliant595@yandex.ru;

Космачева Елена Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;

Шелестова Инга Александровна, канд. мед. наук, доцент, зам. главного врача;

Барбухатти Кирилл Олегович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой,
главный кардиохирург Краснодарского края;

Порханов Владимир Алексеевич, доктор мед. наук, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой,
главный торакальный хирург Краснодарского края

Вероятность развития отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий сохраняется у пациентов после пересадки сердца в течение всей жизни, что обуславливает необходимость постоянного мониторинга иммуносупрессивной терапии и выявления ранних признаков отторжения. Внедрение в клиническую практику неинвазивных и доступных методов скрининга позволит улучшить раннюю диагностику отторжения сердечного трансплантата и отдаленный прогноз реципиентов сердца. Проводится поиск неинвазивных методик с целью своевременного распознавания осложнений на стадии субклинических изменений, оптимизации схем лечения, что приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни реципиентов. В данной статье отражены современные отечественные и зарубежные данные литературы об использовании трансторакальной эхокардиографии, тканевой доплерографии и методика speckle tracking echocardiography в оценке ранних предикторов отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий.

Ключевые слова: трансторакальная эхокардиография; отторжение сердечного трансплантата; болезнь коронарных артерий; методика speckle tracking echocardiography.

The role of noninvasive echocardiography techniques in the diagnostics of heart graft complications

*T.V. Stavenchuk^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, I.A. Shelestova^{1,2},
K.O. Barbukhatty^{1,2}, V.A. Porkhanov^{1,2}*

¹ Professor S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital № 1, Ulitsa Pervogo Maya, 167, Krasnodar, 350086,
Russian Federation;

² Kubanskiy State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Ulitsa Sedina, 4,
Krasnodar, 350063, Russian Federation

Stavenchuk Tat'yana Vladimirovna, Ultrasonic Diagnostics Physician, Research Staff of Chair,
e-mail: brilliant595@yandex.ru;

Kosmacheva Elena Dmitrievna, MD, DM, Professor, Chief of Chair;

Shelestova Inga Aleksandrovna, MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician;

Barbukhatti Kirill Olegovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair, chief cardiac surgeon
of the Krasnodar Territory;

Porkhanov Vladimir Alekseevich, MD, DM, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
Chief of Chair, Chief Thoracic Surgeon of the Krasnodar Territory

The possibility of heart graft rejection and coronary artery disease in patients after heart transplantation persist throughout life, which requires constant monitoring immunosuppressive therapy and identifying early signs of rejection. Introduction of noninvasive and accessible methods of screening in clinical practice will improve early diagnostics of cardiac transplant rejection and long-term prognosis in heart recipients. We are carrying out of noninvasive techniques for the purpose of timely recognition of complications at the stage of subclinical changes, optimization of treatment schemes that will increase the duration and improve the quality of life of recipients. The characteristic of early and late complications of a heart transplant is submitted. This article reflects the modern domestic and foreign data about transthoracic echocardiography, tissue Doppler imaging and technique of speckle tracking echocardiography in diagnostics of early heart transplant rejection and coronary allograft vasculopathy.

Keywords: transthoracic echocardiography; heart transplant rejection; coronary artery disease; technique of speckle tracking echocardiography.

Введение

Особенности ведения пациентов после трансплантации сердца определяются рядом специфических факторов, которые включают взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата, необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии, особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной сердечной недостаточности [1, 2]. Следует учитывать и особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно отсутствие болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) от объема притекающей крови [1, 2]. Реципиенты сердечного трансплантата обследуются согласно рекомендациям международного общества трансплантации сердца и легких ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for diagnosis of antibody-mediated and cellular rejection) [1–3]. В статье представлены неинвазивные методики эхокардиографии в диагностике осложнений сердечного трансплантата.

Отторжение сердечного трансплантата

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца [1, 2]. Отторжение трансплантата является ведущей причиной смерти в течение первых 3 лет после трансплантации сердца. В течение 1-го года после трансплантации острое клеточное отторжение развивается у 20–40% реципиентов, острое гуморальное отторжение встречается реже – у 10% [1, 2, 4]. В зависимости от времени возникновения и механизма развития отторжение подразделяют на сверхострое, острое гуморальное и клеточное, хроническое [1–4]. Сверхострое отторжение – быстрый процесс, который развивается немедленно после трансплантации. Причинами этого вида отторжения являются: наличие у донора анти-ABO антител в случае несоответствия донорского органа по группе крови, а также антител против антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA 1-го класса, которые экспрессированы на поверхности эндотелиоцитов сосудов донорского органа [1, 2]. Острое гуморальное отторже-

ние развивается у сенсibilизированного пациента, начало процесса происходит обычно через несколько дней и до 4 нед после трансплантации. Острое клеточное отторжение может происходить в любое время, обычно от 1 нед до 6 мес после пересадки. Хроническое отторжение — от 6 мес до многих лет [1–3].

Морфологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов пересаженного сердца как в научном, так и в практическом плане имеет решающее значение, позволяя своевременно изучить и предупредить развитие патологических процессов в миокарде, способных возникать в различные сроки после операции и ограничивать срок жизни пациентов в посттрансплантационном периоде [1, 2].

Впервые критерии диагностики острого клеточного отторжения были представлены в 1974 г. [2]. В 1990 г. была предложена Стенфордская классификация. В апреле 2004 г. ISHLT были пересмотрены критерии острого клеточного отторжения. Легкому клеточному отторжению ACR 1 соответствуют по Стенфордской классификации стадии IA (фокальные периваскулярные или интерстициальные инфильтраты), IB (диффузные инфильтраты без некрозов). Умеренному отторжению ACR 2 — II стадия (максимально два инфильтрата с некрозом миоцитов), IIIA (мультифокальные инфильтраты с некрозом миоцитов). Тяжелому отторжению ACR 3 соответствуют IIIB (диффузные агрессивные инфильтраты с некрозом миоцитов) и IV стадии (диффузные агрессивные инфильтраты с присутствием полиморфонуклеаров, отеком, геморрагиями, васкулитом). Гуморальное отторжение диагностируется согласно классификациям ISHLT от 2005 и 2011 гг., включает гистологические и иммунопатологические признаки [2, 5].

У большинства пациентов отторжение не имеет клинических проявлений, что обуславливает регулярное проведение эндомиокардиальных биопсий. В 0,5–1,5% случаев биопсия может повлечь осложнения,

в 20% — результаты морфологии могут быть ложноотрицательными [2, 5]. Поэтому осуществляется поиск неинвазивной, безопасной методики, позволяющей достоверно выявить предикторы на ранних стадиях отторжения и сократить кратность биопсии.

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС) является одним из наиболее тяжелых осложнений после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) и основной причиной смерти реципиентов, проживших более 1 года после трансплантации сердца [2]. БКАТС характеризуется дисфункцией эндотелия и множественными очагами гиперплазии интимы. Вовлечение в патологический процесс коронарных артерий после трансплантации сердца (ТС) встречается в течение 1 года в 8% случаев, в течение 3 лет — в 20%, в течение 5 лет — в 30%, через 10 лет — более чем в 50% случаев; БКАТС является третьей причиной смерти после ТС, присоединение БКАТС приводит к смерти в 10–15% случаев [1, 2]. В патогенезе БКАТС играют роль иммунные и неиммунные факторы, такие как возраст (на каждый год более 35 лет для донора происходит увеличение годовой летальности реципиентов на 1%), пол донора и реципиента (женский пол реципиента является серьезным фактором риска летальности в течение 1-го года после трансплантации сердца; женский пол донора является значимым предиктором развития БКАТС в течение 5 лет), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, эпизоды гуморального и клеточного отторжения, гистосовместимость (полная несовместимость по антигенам HLA-DR сочетается с большей частотой развития БКАТС), цитомегаловирусная инфекция, а также гипергомоцистеинемия и повышенный уровень антител к кардиолипину [2, 3, 6]. Развитие БКАТС ввиду отсутствия афферентной иннервации характеризуется отсутствием классического болевого синдро-

ма, характерного для ишемического повреждения. Клинически поражение коронарных артерий может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью, внезапной смертью, нарушениями ритма сердца. Поражение коронарных артерий пересаженного сердца отличается от атеросклероза нативных коронарных артерий. Проводились многочисленные морфологические и гистологические исследования коронарных артерий трансплантата. Отличительными особенностями БКА трансплантата от атеросклероза коронарных артерий являются: вовлечение как эпи-, так и интрамиокардиальных артерий; выявление гипертрофированного эндотелия; наличие миоинтимальной инфильтрации, концентрического сужения просвета, разрушенной эластической мембраны сосудов; вовлечение в воспалительный процесс адвентиции; редкая встречаемость депозитов жира и холестерина.

«Золотым стандартом» диагностики БКАТС является коронароангиография. На протяжении первых 5 лет после трансплантации исследование проводится 1 раз в год, при выявлении поражения коронарных артерий – 1 раз в полгода, при отсутствии патологического процесса через 5 лет – 1 раз в 2 года [1, 3].

Роль эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) в диагностике БКА пересаженного сердца ограничена, так как в исследуемый фрагмент не всегда попадают мелкие ветви коронарных артерий [1, 2]. Коронароангиография (КАГ) является недостаточно чувствительным методом в связи с тем фактом, что даже значительные утолщения интимы могут быть компенсированы расширением сосудов. Кроме того, с помощью данного метода исследования полноценно охарактеризовать можно только ветви первого и второго порядка, дистальное русло, как правило, остается вне зоны видимости. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование дает возможность визуализировать пошаговое изображение просвета сосуда.

Благодаря этому можно уловить самые начальные или слабые формы изменения сосудистой стенки. С помощью данного метода удается четко дифференцировать между собой старые и вновь образованные атеросклеротические бляшки проксимальных отделов и диффузное концентрическое сужение в более дистальных участках коронарных артерий. Ограничивающие факторы – инвазивность и стоимость. Повторные инвазивные исследования повышают риск осложнений у пациентов и могут быть недостаточными для диагностики быстро прогрессирующего заболевания [7]. Альтернативой инвазивных методов являются неинвазивные, легко доступные, не несущие риска осложнений и применимые в клинике, такие как трансторакальная эхокардиография и ее методики [8, 9].

Диагностика отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий с помощью трансторакальной эхокардиографии

К параметрам трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ), позволяющим выявить отторжение сердечного трансплантата, относятся: нарушение диастолической функции (уменьшение времени полуспада давления РНТ (pressure half time)) более чем на 20%; сокращение времени изоволюметрического расслабления (IVRT – isovolumic relaxation time) более чем на 20%; прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ (увеличение более чем на 4 мм по сравнению с предыдущими значениями суммарной толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ); снижение фракции выброса более чем на 10% по сравнению с предыдущими исследованиями; наличие выпота в полости перикарда [4, 8, 9].

При наличии двух или более из описанных выше патологических параметров ТТЕ и импульсно-волновой тканевой доплерографии (PW-TDI) чувствительность диагностики возможного отторжения составляет 70%, в диагностике тяжелого отторжения –

80% [5, 8, 9]. Параметры трансторакальной эхокардиографии при выявлении отторжения характеризуются низкой чувствительностью, но высокой специфичностью и не могут выступать в качестве ранних диагностических критериев отторжения трансплантата [8, 9]. Так, гипертрофия миокарда ЛЖ может быть обусловлена влиянием приема циклоспорина, проявляется более выражено, чем при отторжении миокарда [8, 9]. Наличие выпота в полости перикарда указывает на возможную реакцию отторжения, встречается в ранние сроки, также может регистрироваться в норме. Снижение систолической функции в течение 1-го года чаще указывает на отторжение, после 1-го года – не исключает вовлечение коронарных артерий [8, 9].

Отмечаются закономерности между морфологическими изменениями в миокарде при остром гуморальном, клеточном и хроническом отторжении, которые находят отражение в отклонении от нормы параметров ТТЕ [2, 4, 5, 8]. Так, при остром клеточном отторжении наблюдается увеличение толщины стенок ЛЖ, увеличение массы миокарда, нормальная фракция выброса при уменьшенном конечном диастолическом размере и объеме ЛЖ, сопровождающиеся дилатацией правого желудочка (ПЖ) сердца, что объясняется повреждением миоцитов с развитием агрессивной воспалительной клеточной полиморфной инфильтрации и наличием внутритканевого отека [4].

Острое гуморальное отторжение, сопровождаемое активацией эндотелия, его пролиферацией, отеком, васкулитом с фиксацией иммуноглобулинов в стенках капилляров, приводящее к нарушению питания миокарда, проявляется нарушением его насосной функции. Для острого гуморального отторжения при ультразвуковом исследовании характерны увеличение конечного диастолического размера и объема, снижение фракции выброса ЛЖ, дилатация ПЖ [4].

Диастолическая патология может развиться у 15% пациентов с пересаженным

сердцем в позднем периоде после ТС без клиники острого отторжения или признаков болезни коронарных артерий. Могут быть отмечены прогрессивное повышение и уравнивание диастолического давления в ЛЖ и ПЖ. Нарушение диастолического расслабления пересаженного сердца объясняется следующими факторами: фиброзом миокарда вследствие длительного применения циклоспорина А, скрытой констриктивной болезнью перикарда, дисфункцией ПЖ при предшествующей вторичной легочной гипертензии [5].

В исследовании A. Marciniak et al. в качестве предикторов рассматривались параметры трансмитрального кровотока, такие как пик раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения, соотношение пиков E/A, замедление времени пика раннего диастолического наполнения (DT) [10]. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ являлось ранней манифестацией на стадии клеточного отторжения с градацией более IIIA (ACR 2). Измерения, выполненные в В- и М-режимах, несут погрешность и являются операторзависимыми. У реципиентов сердце денервировано, поэтому часто наблюдаются тахикардия и, как следствие, присутствие псевдорестриктивного кровотока. Было показано, что изменения параметров трансмитрального кровотока являются неспецифичными в диагностике отторжения, находятся под влиянием таких факторов, как возраст, частота сердечных сокращений, условия наполнения ЛЖ [5, 11].

В исследовании G.T. Leonard et al. под наблюдением была небольшая группа реципиентов, в качестве предиктора отторжения рассматривался индекс Te_i , или MPI-индекс (index of myocardial performance), который рассчитывается как $IVRT+IVCT/ET$, то есть отношение суммы времени изоволюметрического расслабления и изоволюметрического сокращения ко времени сердечного выброса [12]. Индекс был значительно увеличен у реципиентов со стадиями отторжения ACR 2 и 3 по сравнению с ре-

ципиентами без отторжения [5, 10, 13]. Увеличение индекса Tei указывает на диастолическую дисфункцию ЛЖ. Однако, как демонстрируют это и другие исследования, увеличение МРІ наблюдалось у реципиентов и без отторжения миокарда. МРІ характеризуется низкой специфичностью в оценке отторжения (специфичность в этом исследовании составила 61%, положительная предсказательная ценность – 57%) [5, 10, 13].

В исследовании С. Skibsted et al. соотношение пиков раннего и позднего наполнения E/A, время замедления пика раннего диастолического наполнения DT не показывали значительных различий между группами с БКАТС и без БКАТС [14]. Отсутствовала корреляция между изменением наполнения ЛЖ и тяжестью БКАТС, что также объяснено влиянием таких факторов, как частота сердечных сокращений, условия наполнения ЛЖ. У реципиентов с БКАТС в проводимом исследовании фракция выброса была в пределах допустимой нормы [15].

Регулярные ультразвуковые исследования пересаженного сердца являются обязательным компонентом послеоперационного обследования реципиентов. Динамические изменения параметров TTE в раннем посттрансплантационном периоде необходимо осторожно интерпретировать в контексте клинических проявлений возможного отторжения [8].

Возможности тканевой доплерографии

К. Isaaз et al. были первыми, кто внедрил концепцию тканевого доплера – ТД (TDE – tissue Doppler echocardiography) для оценки скорости движения миокарда с помощью методики импульсного доплера [16]. В 1998 г. А. Heimdal et al. описали способы расчета в реальном времени скорости деформации миокарда в продольной проекции [17]. С помощью методики импульсно-волновой тканевой доплерографии PW-TDI можно оценить среднее систоли-

ческое давление в правом предсердии, выявить диастолическую дисфункцию у всех больных с сердечной недостаточностью и нормальными значениями фракции выброса, провести диагностику констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии, определить прогноз выживаемости и смертности больных с сердечной недостаточностью, определить конечное диастолическое давление в ЛЖ и давление заклинивания легочных капилляров. Рассчитываемые параметры с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии (PW-TDI): пик раннего диастолического наполнения E_m (e'), пик позднего диастолического наполнения A_m (a'), пик S – скорость систолического пика ЛЖ, E/ E_m (E/e') – соотношение пика раннего диастолического наполнения к ранне-диастолическому смещению тканей митрального кольца, IVRT – время извольметрического расслабления, IVCT – время извольметрического сокращения, соотношение пика раннего и позднего диастолического наполнения смещения кольца МК – e'/a' , давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛК), конечное диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД ЛЖ), оценка давления в полости правого предсердия.

Сократимость миокарда ЛЖ в радиальном и продольном направлениях может быть оценена с помощью анализа скорости движения стенок миокарда и индекса смещения или с помощью анализа деформации миокарда посредством определения скорости деформации сегмента миокарда (Strain rate) и его деформации (Strain). Деформация и скорость деформации миокарда являются производными режимами тканевой доплерографии, могут быть оценены в режиме реального времени, рассчитываются с помощью методики tissue velocity imaging (TVI). I. Mirsky и W.W. Parmley впервые ввели понятие Strain с целью облегчения понимания эластической жесткости сердечной мышцы [18]. Strain – степень удлинения или сжатия между двумя точками в пространстве. Strain rate – скорость, с ко-

торой происходит деформация миокарда. Отрицательный Strain означает сжатие или укорочение, а положительный – удлинение или расширение. Продольную деформацию/скорость деформации миокарда можно оценить в 3-камерной (для задней и переднесептальной стенок ЛЖ), 2-камерной (для нижней и передней стенок ЛЖ) и 4-камерной проекциях (для латеральной, септальной стенок ЛЖ и свободной стенки ПЖ). Радиальную деформацию (RadS LV) можно рассчитать из парастеральных проекций для задней стенки ЛЖ. Циркулярную деформацию можно рассчитать из записей изображения по короткой оси (для латеральной и нижнесептальной стенок). С целью расчета Strain и Strain rate необходимо получить локальные кривые с помощью TVI в течение 3–5 циклов. Продольный систолический Strain и Strain rate являются величинами измерения систолической функции и сократимости ЛЖ. Преимущества Strain и Strain rate заключаются в том, что эти величины могут быть получены в реальном времени с высокой временной и пространственной точностью. Регистрация Strain и Strain rate позволяет дифференцировать пассивное движение участка миокарда от его активной деформации. К ограничениям режима можно отнести: измерения Strain и Strain rate проводятся из апикальной позиции парастерального доступа, поэтому одномоментно можно оценить только продольную или радиальную деформацию; на анализ влияет качество серошкального изображения; данная методика уголзависимая, величины деформации будут невозпроизводимыми, если угол падающего луча более 20° [10, 12, 19].

**Диагностика отторжения сердца
и болезни коронарных артерий
с помощью методик
тканевой доплерографии**

В исследовании A. Marciniak et al. с помощью TVI рассчитывались Strain и Strain rate у реципиентов после трансплантации сердца [10]. В парастеральной проекции

по короткой оси оценивалась радиальная функция миокарда. Анализируя кривую ROC при изучении RadS LV, снижение Strain менее 30% рассматривалось в качестве предиктора отторжения для стадии более IB по Стенфордской классификации (чувствительность 85%, специфичность 90%), прогностическая ценность отрицательного результата – 93%; при оценке RadSTR менее 3с⁻¹ (чувствительность 80%, специфичность 86%) прогностическая ценность отрицательного результата – 89%. При изучении Strain и Strain rate межжелудочковой перегородки значимых статистических отличий в группах с отторжением более IB и менее IB не наблюдалось. При изучении продольной деформации для боковой стенки ЛЖ были снижены Strain и Strain rate в группе более IB, но значимых различий между пациентами без проведения трансплантации сердца и у реципиентов с клеточным отторжением менее IB не отмечалось. Пиковый систолический продольный Strain для боковой стенки ЛЖ (peak systolic longitudinal strain – PLSL) у реципиентов с отторжением менее IB составил в среднем –21,6%; при более высоких градациях отторжения – более IB: –13,5% ($p < 0,05$). При изучении Strain и Strain rate свободной стенки ПЖ были значительно снижены показатели в группе с отторжением более IB, значимые статистические различия между группами с отторжением менее IB и без трансплантации сердца не наблюдались [10].

Противоречивые данные получены о связи пика a' с отторжением миокарда: одни исследования показывают снижение скорости у реципиентов с клеточным отторжением ACR 3, в других – отсутствие взаимосвязи между изменением параметра a' и отторжения (чувствительность 67%, специфичность 49%) [5, 10].

В исследовании F. Roshanali et al. в качестве предикторов отторжения рассматривались пиковый систолический продольный Strain боковой стенки ЛЖ (lateral wall peak systolic longitudinal strain) и межжелу-

дочковой перегородки (septal wall peak systolic longitudinal strain), значения которых у реципиентов на стадии умеренного отторжения с ACR менее IIIA составили $-15,2 \pm 4,7\%$ и $-15,9 \pm 4,4\%$ соответственно; на стадии тяжелого отторжения у реципиентов с ACR более IIIA: $-12,5 \pm 3\%$ и $-11,8 \pm 4,8\%$ ($p=0,03$ и $0,003$ соответственно) [5, 20]. С увеличением степени отторжения наблюдается снижение пиковой систолической продольной деформации боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки.

В исследовании T.S. Kato et al. в роли предиктора рассматривался глобальный пиковый систолический продольный Strain ЛЖ (GLPS LV – global longitudinal peak systolic strain) [21]. Так, у реципиентов без отторжения (ACR 0 или IA) значения GLPS LV составили $-32,6 \pm 6,3\%$, для реципиентов с отторжением (ACR более IB): $-20,7 \pm 8\%$, чувствительность и специфичность 82% [10, 18]. Значения GLPS LV, рассматриваемого в качестве предиктора, у реципиентов на стадии умеренного отторжения и при более высоких градациях выше по сравнению с результатами исследования A. Marciniak, F. Roshanali.

В исследовании G.M. Pieper et al. было показано снижение пиковой систолической радиальной деформации (RadS LV) при течении тяжелого отторжения (3B) в модели у грызунов; результаты пиковой систолической циркулярной деформации (CirS LV) были в пределах допустимого интервала значений [5, 22].

M.F. Eleid et al. показали, что GLPS LV, RadS LV, CirS LV значимо не отличались от группы реципиентов без отторжения спустя 2 года и сразу после проведения трансплантации сердца, но все параметры в обеих группах были заметно снижены [5, 23].

M. Dandel et al. продемонстрировали, что ранний диастолический пик (e') и IVRT в базальном сегменте задней стенки ЛЖ у реципиентов с отторжением ACR более 2 отличаются от нормативных, характеризуются высокой чувствительностью [5, 24].

S.M. Stengel et al. считают, что уменьшение пика a' не может рассматриваться в качестве предиктора отторжения на ранних стадиях отторжения трансплантата [5, 25].

Таким образом, с целью оценки отторжения трансплантата рассматривались параметры трансмитрального кровотока, а также продольный пиковый систолический Strain и Strain rate боковой стенки и межжелудочковой перегородки, радиальный пиковый систолический Strain и Strain rate, циркулярный пиковый систолический Strain и Strain rate, рассчитанные с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии. Strain и Strain rate imaging не зависят от общего движения сердца, таким образом, чувствительны для диагностики нарушения локальной сократимости, наблюдаемого при остром отторжении. Изучаемые параметры показали диагностическую ценность на стадии умеренного отторжения и при более высоких градациях, но не могут рассматриваться в качестве предикторов на ранней стадии отторжения.

Возможности методики speckle tracking echocardiography (STE)

С появлением технологии speckle tracking echocardiography (STE) стало возможным изучение количественных параметров систолической и диастолической функций не только продольных, но и радиальных, окружностных волокон, а также показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания как ЛЖ, так и ПЖ [12, 18, 19]. Speckle tracking echocardiography, или двухмерное отслеживание пятен (ДОП), представляет собой новую технологию, основанную на анализе движения ультразвуковой картины миокарда В-модального изображения серой шкалы. При использовании технологии ДОП происходит отслеживание от кадра к кадру уникальной картины совокупности пятен серой шкалы, которые генерируются при прохождении ультразвукового луча через миокард. Смещение частицы соответствует движениям миокарда, изменения расстояния между час-

тицами отражают деформацию миокарда. Точность определения границ миокарда является важным элементом, определяющим оптимальное отслеживание в пределах зоны интереса. Для корректного выполнения анализа деформации необходимо точно обвести границы эндокарда и эпикарда ЛЖ и, соответственно, правильно очертить зону интереса. Наряду с показателями деформации отдельных сегментов миокарда в различных направлениях технология ДОП позволяет оценивать механику всего ЛЖ и сердца в целом.

Основные преимущества методики speckle tracking echocardiography: 1) независимость от угла расположения доплеровского луча; 2) автоматический трекинг зоны интереса; 3) биплановое функционирование; 4) автоматическая сегментация миокарда. Технология ДОП по сравнению с доплеровской визуализацией тканей (ДВТ) в меньшей степени зависит от артефактов. С помощью методики можно оценить: глобальный пиковый систолический Strain ЛЖ (GLPS LV, %) и глобальный пиковый систолический Strain rate ЛЖ (GLPSTR LV, c^{-1}), радиарный систолический Strain ЛЖ (RadS LV, %) и радиарный систолический Strain rate ЛЖ (RadSTR, c^{-1}), циркулярный систолический Strain ЛЖ (CirS LV, %) и циркулярный систолический Strain rate (CirSTR, c^{-1}), ротацию базальных (Rot base, °) и апикальных сегментов (Rot apex, °), скручивание ЛЖ (twisting, %). Нормальные значения глобального пикового стрейна варьируют от -16 до -19% [18].

GLPS LV отражает контрактильность миокарда ЛЖ. Систолическое продольное укорочение ЛЖ в основном осуществляется за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, которые наиболее уязвимы к внешним факторам ввиду наибольшего влияния на них внутрижелудочкового давления и относительно скудного кровоснабжения этой зоны. Поэтому нарушение продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической дисфункции ЛЖ [18]. Ранее про-

веденные клинические исследования показали, что при таких заболеваниях, как болезнь Фабри, амилоидоз, сахарный диабет, контрактильная функция миокарда снижена до субклинических изменений, что было диагностировано с помощью методики speckle tracking echocardiography [10, 26, 27]. Острое отторжение сердечного трансплантата характеризуется гистологическими изменениями, такими как инфильтрат из воспалительных клеток, отек, кровоизлияния, некроз, которые способствуют нарушению контрактильности и расслабления миокарда. Кроме того, причинами нарушения продольной систолической функции у реципиентов после ортотопической трансплантации сердца могут быть: хирургическое вмешательство, ремоделирование ЛЖ, нарушение микро- и макроваскулярной перфузии [10, 26, 27].

Диагностика отторжения и болезни коронарных артерий сердечного трансплантата с помощью методики speckle tracking echocardiography

Исследование А. Umehwaran показало, что Strain и Strain rate могут быть использованы в качестве диагностических параметров при проведении неинвазивного мониторинга в оценке функции сердечного трансплантата. В работе представлены изменения Strain и Strain rate в продольном, радиарном и циркулярном направлениях у реципиентов без и с БКАТС в течение 3-летнего периода наблюдения после трансплантации сердца. Так, GLPS LV у реципиентов после трансплантации сердца составил -14,2%, через 1 год после трансплантации -16,2%, через 3 года -16,4%, $p=0,036$; у реципиентов с БКА через 1 год -16,4%; через 3 года -17,6%, $p=0,21$; CirS LV у реципиентов после трансплантации -17,5%; через 1 год -17,6%; через 3 года -18,1%, $p=0,44$; у реципиентов с БКА после трансплантации -26,2%, через 1 год -20%, через 3 года -13,5%, $p=0,24$. Показатели RadS LV у реципиентов после трансплантации 48%, через 1 год -40,6%, через 3 года -34%,

$p=0,72$; у реципиентов с БКА после трансплантации 37,6%, через 1 год 37,7%, через 3 года 26,8%, $p=0,78$. Наблюдения выявили, что наиболее чувствительным параметром является radial strain в диагностике БКАТС и криза отторжения сердца. Также отмечается снижение radial strain у реципиентов с течением времени. Было показано, что методика speckle tracking echocardiography по сравнению с трансторакальной эхокардиографией более детально показывает изменения в механике сердца у реципиентов, но не может дифференцировать реципиентов с БКАТС и без него [28].

В исследовании С. Skibsted et al. представлены изменения GLPS LV в зависимости от выявления и разной степени тяжести БКАТС [14]. Чувствительность КАГ низкая в диагностике васкулопатии на ранней стадии. Внутрисосудистая ультразвуковая и однофотонная когерентная томография диагностирует изменения интимы в 50% случаев у реципиентов с нормальными результатами коронароангиографии. Параметры трансторакальной эхокардиографии и импульсно-волновой стандартной доплерографии не отражают наличие и степень выраженности БКАТС. У реципиентов без БКАТС и у реципиентов в стабильном состоянии значение GLPS LV $-16,5-18\%$, $p<0,05$. GLPS LV-угол – независимый параметр, не зависит от наполнения, частоты сокращений, характеризуется меньшей вариабельностью значений между исследователями. GLPS LV может выступать в качестве диагностического критерия в определении нарушений миокардиальной деформации, индуцированной БКАТС.

Исследование Z. Erlangung показало, что STE является надежным методом в диагностике БКАТС [15]. Параметры STE демонстрируют различия между реципиентами с БКАТС и без БКАТС, диффузным вовлечением коронарных артерий и фокальным стенозом при удовлетворительной фракции выброса и отсутствии нарушений локальной сократимости при визуальной оценке.

В исследовании Z. Erlangung у реципиентов без отторжения параметры деформации имели следующие значения: RadS LV и RadSTR: $43,4\pm 12,8\%$ и $1,9\pm 0,4\text{ c}^{-1}$, CirS LV и CirSTR: $-20,8\pm 3,5\%$ и $-1,6\pm 0,4\text{ c}^{-1}$, GLPS LV и GLPSTR LV в 4-камерной, апикальной и двухкамерной проекциях: $-19\pm 2,8\%$, $-19,3\pm 3,1\%$, $-18,7\pm 2,9\%$ и $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$, $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$, $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$. Результаты speckle tracking echocardiography показали различие в обследовании реципиентов без БКАТС и с фокальными стенозами при наличии нормальной фракции выброса и отсутствии зон нарушения локальной сократимости. GLPS LV был значительно снижен у реципиентов с фокальным стенозом коронарных артерий по сравнению с реципиентами без БКАТС. Оценка параметров внутрижелудочковой диссинхронии показала высокую негативную предсказательную оценку в диагностике БКАТС при наличии фокальных стенозов (86,7–89,2%) [15].

С помощью методики speckle tracking echocardiography оценивалась также механика сердца у реципиентов сердечного трансплантата: в некоторых исследованиях D.E. Hansen, K.L. Yun выявлено [28] снижение на 25% скручивания (twist) у реципиентов с ACR более 2 (чувствительность 74%, специфичность 95%). На раскручивание миокарда ЛЖ влияют отек миокарда и нарушение его эластических свойств у реципиентов с отторжением трансплантата [10].

Заключение

Трансторакальная эхокардиография (ТТЕ), импульсно-волновая тканевая доплерография (PW-TDI) играют большую роль в раннем посттрансплантационном периоде: позволяют идентифицировать хирургические осложнения, диагностировать раннюю дисфункцию трансплантата, правожелудочковую недостаточность, в дальнейшем – при динамическом наблюдении реципиентов сердца с целью своевременной диагностики отторжения сердца. Эхокардиография позволяет заподозрить отторжение трансплан-

тата со стадии ACR более I. Одним из ограничивающих факторов ТТЕ является вариабельность параметров в популяции реципиентов сердечного трансплантата. ТТЕ имеет важное значение в сравнении параметров в динамике, а не оценки их абсолютных значений [28].

Speckle tracking echocardiography более точно отражает механику трансплантowanego сердца, выявляет изменения на стадии субклинических изменений в функционировании аллогraftа, в отличие от стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методика speckle tracking echocardiography может быть рекомендована для проведения динамического неинвазивного мониторинга у реципиентов сердечного трансплантата с целью раннего выявления как отторжения, так и васкулопатии коронарных артерий. Speckle tracking echocardiography не может полностью заменить биопсию, но в некоторых случаях позволяет уменьшить кратность либо заменить инвазивную методику при стабильно отрицательных результатах отторжения миокарда, а также оценить параметры в динамике при продолжающемся отторжении миокарда.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации. Трансплантация сердца. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». М.; 2013.
2. Шумаков В.И. Трансплантация сердца. М.: Медицина; 2006.
3. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–56.
4. Шемякин С.Ю., Кормер А.Ю., Халилулин Т.А., Честухин В.В., Ильинский И.М. Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 1: 7–16.
5. Christopher A., Miller J., Fildes S., Ray G., Helen D. et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart.* 2013; 99: 445–53.
6. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Гичкун О.Е., Курбекова Р.М., Муминов И.И., Шевченко А.О. Роль пред- и посттрансплантационных факторов в развитии коронарной болезни трансплантowanego сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 1: 23–8.
7. Raymond J., Zimmer M.D., Lee M.S. Transplant coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2010; 4: 367–77.
8. Шиллер Н., Соболев Ю.С., Абдуллаев Р.Я. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал.* 2006; 4: 103–8.
9. Bader F.M., Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *J. Transplant. Proceedings.* 2011; 43: 3877–81.
10. Marciniak A., Eroglu E., Marciniak M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EHIJ Cardiovasc. Imaging.* 2006; 8: 213–21.
11. Sitia S., Tomasoni L., Turie M. Speckle tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J. Ultrasound Med.* 2011; 30: 71–83.
12. Leonard G.T., Fricker F.J., Pruett D. et al. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 61–6.
13. Sade L.E., Sezgin A., Ulucam M., Taymaz S., Simsek V., Tayfun E. et al. Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 636–8.
14. Skibsted C., Bridal B., Eiskjaer H. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *J. Intern. Soc. Heart Lung Transplant.* 2015: 196–203.
15. Erlangung Z. 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. Korea;* 2012.
16. Isaaz K., Thompson A., Ethevenot G. et al. Doppler echocardiographic measurements of flow velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 66–75.
17. Heimdal A., Staylen A., Torp H. et al. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11: 1013–9.
18. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда. *Ультразву-*

- ковая и функциональная диагностика. 2011; 1: 104–17.
19. Holly G., Giuseppe C., Haruhiko A., Susan W., Scipione C. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 351–68.
 20. Roshanali F., Mandegar M.H., Bagheri J., Sarzaeem M.R., Chitsaz S., Alaeddini F. et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 176–80.
 21. Kato T.S., Noboru O., Hashimura K., Hashimoto S., Nakatani T. et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 1104–10.
 22. Pieper G.M., Shah A., Harmann L., Cooley B.C., Ionova I.A., Migrino R.Q. Speckletracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1039–46.
 23. Eleid M.F., Caracciolo G., Cho E.J., Scott R.L., Steidley D.E., Wilansky S. et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 989–1000.
 24. Dandel M., Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging-clinical applications. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: 11–24.
 25. Stengel S.M., Allemann Y., Zimmerli M., Lipp E., Kucher N., Mohacsi P. et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001; 86: 432–7.
 26. Manankil M., Aggarwal A., Pauwaa A. Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 41: 518–21.
 27. Umeswaran A. 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. Hamburg; 2014.
 28. Badano L.P., Miglioranza M.H., Thor E. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 9 (16): 919–48.
 3. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–56.
 4. Shemyakin S.Yu., Kormer A.Yu., Khalilulin T.A., Chestukhin V.V., Il'inskiy I.M. Features of clinical displays of the transplanted heart acute rejection. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2010; 1: 7–16 (in Russian).
 5. Christopher A., Miller J., Fildes S., Ray G., Helen D. et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart.* 2013; 99: 445–53.
 6. Shevchenko O.P., Stakhanova E.A., Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Muminov I.I., Shevenko A.O. Role before and the post heart transplant of factors in development of a coronary illness of the transplanted heart. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2015; 1: 23–8 (in Russian).
 7. Raymond J., Zimmer M.D., Lee M.S. Transplant coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2010; 4: 367–77.
 8. Shiller N., Sobol' Yu.S., Abdullaev R.Ya. Echocardiography of the replaced heart. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 4: 103–8 (in Russian).
 9. Bader F.M., Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *J. Transplant. Proceedings.* 2011; 43: 3877–81.
 10. Marciniak A., Eroglu E., Marciniak M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EHJ Cardiovasc. Imaging.* 2006; 8: 213–21.
 11. Sitia S., Tomasoni L., Turie M. Speckle tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J. Ultrasound Med.* 2011; 30: 71–83.
 12. Leonard G.T., Fricker F.J., Pruett D. et al. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 61–6.
 13. Sade L.E., Sezgin A., Ulucam M., Taymaz S., Simsek V., Tayfun E. et al. Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 636–8.
 14. Skibsted C., Bridal B., Eiskjaer H. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *J. Intern. Soc. Heart Lung Transplant.* 2015: 196–203.
 15. Erlangung Z. 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. Korea; 2012.

References

1. National clinical recommendations. Transplantation of heart. All-Russian public organization of transplantologists “Russian transplantological society”. Moscow; 2013 (in Russian).
2. Shumakov V.I. Transplantation of heart. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian).

16. *Isaaz K., Thompson A., Ethevenot G.* et al. Doppler echocardiographic measurements of flow velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 66–75.
17. *Heimdal A., Staylen A., Torp H.* et al. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11: 1013–9.
18. *Alekhin M.N.* Ultrasonic techniques in the assessment of myocardium deformation and their clinical value. Doppler visualization of fabrics in the assessment of myocardium deformation. *Ul'trazyukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2011; 1: 104–17 (in Russian).
19. *Holly G., Giuseppe C., Haruhiko A., Susan W., Scipione C.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 351–68.
20. *Roshanali F., Mandegar M.H., Bagheri J., Sarzaeem M.R., Chitsaz S., Alaeddini F.* et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 176–80.
21. *Kato T.S., Noboru O., Hashimura K., Hashimoto S., Nakatani T.* et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 1104–10.
22. *Pieper G.M., Shah A., Harmann L., Cooley B.C., Ionova I.A., Migrino R.Q.* Speckletracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1039–46.
23. *Eleid M.F., Caracciolo G., Cho E.J., Scott R.L., Steidley D.E., Wilansky S.* et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 989–1000.
24. *Dandel M., Hetzer R.* Echocardiographic strain and strain rate imaging-clinical applications. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: 11–24.
25. *Stengel S.M., Allemann Y., Zimmerli M., Lipp E., Kucher N., Mohacsi P.* et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001; 86: 432–7.
26. *Manankil M., Aggarwal A., Pauwaa A.* Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 141: 518–21.
27. *Umeswaran A.* 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. Hamburg; 2014.
28. *Badano L.P., Miglioranza M.H., Thor E.* European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 9 (16): 919–48.

Поступила 12.04.2016