

Функциональная геометрия левого желудочка у пациентов после ортотопической трансплантации сердца в раннем послеоперационном периоде

Т.В. Чумарная^{1,2}, Ю.С. Алуева^{3,4}, В.В. Кочмашева^{3,4},
Н.Ф. Климушева³, А.И. Иофин³, А.Н. Быков³, О.Э. Соловьева^{1,2}

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН;

² Уральский федеральный университет;

³ Свердловская областная клиническая больница № 1;

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

Контакты: Татьяна Владиславовна Чумарная, chumarnaya@gmail.com

Исследована функциональная геометрия левого желудочка сердца у пациентов после ортотопической трансплантации сердца без признаков отторжения.

Выявлены особенности функциональной геометрии левого желудочка у больных с трансплантированным сердцем при неосложненном течении послеоперационного периода по сравнению с пациентами без патологии сердца. Высказана гипотеза о диагностической значимости параметров функциональной геометрии левого желудочка для неинвазивной диагностики дисфункции трансплантата, способствующей оптимальной коррекции лечебной тактики.

Ключевые слова: функциональная геометрия левого желудочка, трансплантация сердца

Functional geometry of the left ventricle in patients after orthotopic heart transplantation in the early postoperative period

T.V. Chumarnaya^{1,2}, Yu.S. Alueva^{3,4}, V.V. Kochmasheva^{3,4},
N.F. Klimusheva³, A.I. Iofin³, A.N. Bykov³, O.E. Solov'eva^{1,2}

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

² Ural Federal University;

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1;

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg

The functional geometry of the left ventricle (LV) of heart was investigated in patients after orthotopic heart transplantation without any signs of rejection.

Typical features of LV functional geometry in heart transplant recipients with uncomplicated postoperative period were identified as compared to patients without heart disease. The authors have put forward the hypothesis about a diagnostic value of LV functional geometry parameters for a non-invasive diagnosis of graft dysfunction that would facilitate an optimum correction of treatment tactics.

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

Введение

Широкая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН), являющейся одним из самых тяжелых и

прогностически неблагоприятных осложнений, стала в настоящее время актуальной проблемой. Распространенность в России терминальной ХСН (III–IV функциональный класс) достигла 2,1% случаев, что составляет 2,4 млн человек [1].

Нередко единственным способом продления жизни пациентов с терминальной стадией ХСН является трансплантация сердца. В среднем ежегодно в мире выполняют около 5000 пересадок сердца [2]. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца ограничена рядом возможных осложнений, одним из которых является реакция острого отторжения [3].

«Золотым» стандартом диагностики острого отторжения является эндомиокардиальная биопсия. Это инвазивный метод диагностики, и, по данным различных авторов, частота осложнений достигает 6% [4]. Поэтому в последние годы разрабатываются неинвазивные методы диагностики дисфункции трансплантата, в том числе с помощью эхокардиографии с использованием различных методов постобработки изображений сердца [5].

В настоящее время в физиологии сердца и кардиологии большое внимание уделяется проблеме функциональной геометрии желудочков сердца, т.е. изменению формы желудочка в процессе его сокращения и расслабления [6]. Известно, что при патологии сердца геометрия желудочков и пространственно-временная координация работы их участков претерпевают существенные изменения наряду с молекулярно-клеточным ремоделированием миокарда [7]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важной роли функциональной геометрии желудочков в регуляции сократительной и насосной функций сердца в норме и при патологии [8].

Цель нашего исследования – количественное описание функциональной геометрии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов после трансплантации сердца при неосложненном течении послеоперационного периода.

Материал и методы

В Свердловской областной клинической больнице № 1 были обследованы 12 пациентов после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) без отторжения (БО) и 5 больных с тяжелой степенью клеточного отторжения, а также группа сравнения здоровых людей ($n = 24$).

Изображения ЛЖ сердца человека в четырехкамерной апикальной позиции регистрировали в течение полного сократительного цикла (диастола–систола–диастола) во время эхокардиографического исследования (Philips IE 33 Ultrasound System) под контролем синхронно регистрируемой ЭКГ. Эндокардиальные контуры

ЛЖ на каждом кадре определяли полуавтоматически с помощью программы QLAB Philips. Постобработку полученных данных для каждого пациента проводили при помощи разработанного в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН оригинального программного комплекса поккадровой обработки контуров ЛЖ сердца на основе метода секторов [7]. Максимальное относительное (%) уменьшение площади сектора в течение сердечного цикла по отношению к конечно-диастолической площади сектора использовали в качестве оценки региональной фракции выброса, а отношение времени достижения этого максимума ко времени достижения глобальной систолы – в качестве регионального показателя асинхронизма движения стенки. Коэффициенты вариации индивидуальных значений региональной фракции выброса и регионального показателя асинхронизма пациента применяли как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ этого пациента [7, 9]. Для количественной оценки изменения формы ЛЖ в течение сократительного цикла вычисляли: 1) индекс сферичности – отношение короткой к длинной оси ЛЖ [10]; 2) индекс Гибсона – отношение площади области ЛЖ, ограниченной эндокардиальным контуром, к площади круга, длина окружности которого равна периметру контура ЛЖ, отражающий степень близости контура к окружности [11]; 3) индекс конусности – отношение радиуса окружности, аппроксимирующей верхушечную область контура, к короткой оси ЛЖ, который отражает степень заостренности (конусности) верхушечной зоны [12]; 4) индекс Фурье, вычисляемый на основе аппроксимации контура ЛЖ рядом Фурье, который указывает на степень сложности формы в отличие от окружности [13].

Статистический анализ полученных данных и сравнение групп проводили при помощи пакета Statistica 6.1. Ниже представлены средние значения числовых показателей со стандартной ошибкой. Анализ ROC-кривых (receiver operating characteristic – операционная характеристика приемника) проведен при помощи пакета SPSS 22.0, диагностическую значимость теста определяли по площади под характеристической кривой (ППК).

Результаты

В табл. 1 приведены полученные нами клинические показатели для группы сравнения и пациентов после ОТС БО.

Таблица 1. Клинические показатели обследуемых групп

Показатели	Группа сравнения (n = 24)	Группа после ОТС БО (n = 12)
Возраст, годы	31 ± 9	34 ± 7
ЧСС, уд./мин	68 ± 2	89 ± 9 [†]
КДО, мл	109 ± 6	110 ± 8
КСО, мл	36 ± 3*	58 ± 3* [†]
ФВ, %	70 ± 2	47 ± 2 [†]
МЖП, мм	10 ± 0,4	11 ± 0,5 [†]
ЗСЛЖ, мм	11 ± 0,7	11 ± 0,4
КДР, мм	51 ± 1	48 ± 1 [†]
КСР, мм	29 ± 1**	30 ± 1**
ФУ, %	33 ± 2	31 ± 1 [†]

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса по методу Симпсона; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; КСР – конечно-систолический размер ЛЖ; ФУ – фракция укорочения.

* P < 0,05 КДО и КСО.

** P < 0,05 КДР и КСР.

[†] P < 0,05 ОТС и группа сравнения.

В группе пациентов после ОТС БО статистически значимо снижены глобальные характеристики насосной функции ЛЖ – фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (см. табл. 1). Наряду с этим мы впервые проанализировали характеристики региональной кинетики стенки ЛЖ и обнаружили ряд отличий от данных в группе сравнения. Изменения количественных показателей функциональной геометрии ЛЖ в обследуемых группах представлены в табл. 2.

Ранее нами были установлены особенности региональной кинетики стенки ЛЖ здоровых людей, демонстрирующие ее существенную пространственную и временную неоднородность (рис. 1А) [7] (рис. 1Б, В, сплошные линии). В группе пациентов после ОТС БО наряду со снижением глобальной ФВ наблюдается значительное снижение всех региональных ФВ (РФВ) относительно их значений в группе сравнения (см. рис. 1Б). Хотя характер распределения зависимости РФВ от номера сегмента схож с таковым в группе сравнения, при этом величина разности между пиковыми значениями статистически значимо

отличается от полученной в группе сравнения ($0,21 \pm 0,02$ vs $0,13 \pm 0,01$; $p < 0,05$) (см. рис. 1Б).

Таблица 2. Показатели функциональной геометрии ЛЖ обследуемых групп

Показатели	Группа сравнения (n = 24)	Группа после ОТС БО (n = 12)	ППК	Порог отсечения
ФВ, %	70 ± 2	47 ± 2 [†]	0,96	56 (86%)
КВ РФВ, %	13 ± 1	39 ± 2 [†]	1	25 (100%)
КВ ПА, %	12 ± 1	29 ± 3 [†]	0,99	16 (96%)
ИС КД	0,55 ± 0,01	0,49 ± 0,03 [†]	0,69	0,52 (70%)
ИС КС	0,47 ± 0,01*	0,42 ± 0,03* [†]	0,7	0,45 (68%)
Δ ИС, %	15 ± 2	15 ± 3		
ИГ КД	0,74 ± 0,01	0,68 ± 0,02 [†]	0,85	0,71 (80%)
ИГ КС	0,68 ± 0,01*	0,62 ± 0,02* [†]	0,8	0,66 (72%)
Δ ИГ, %	8 ± 0,1	8 ± 0,1		
ИК КД	0,41 ± 0,004	0,41 ± 0,01		
ИК КС	0,44 ± 0,001*	0,44 ± 0,03		
Δ ИК, %	4 ± 0,5	4 ± 0,2		
ИФ КД	0,19 ± 0,02	0,26 ± 0,04 [†]		
ИФ КС	0,32 ± 0,02*	0,46 ± 0,07* [†]	0,85	0,34 (75%)
Δ ИФ, %	37 ± 3	41 ± 7		

Примечание: ФВ – фракция выброса ЛЖ; ИГ – индекс Гибсона; ИК – индекс конусности; ИС – индекс сферичности; ИФ – индекс Фурье; КВ ПА – коэффициент вариации индивидуального показателя асинхронизма; КВ РФВ – коэффициент вариации индивидуальной региональной фракции выброса; КД – конечная диастола; КС – конечная систола; Δ – относительное изменение показателя между КД и КС; ППК – площадь под ROC-кривой. Пороговые значения указаны только для показателей, обладающих диагностической ценностью (ППК ≥ 0,7), при балансе чувствительности и специфичности, величина указана в скобках.

* P < 0,05 КД и КС.

[†] P < 0,05 ОТС и группа сравнения.

Зависимость показателя анахронизма (ПА) от местоположения сегмента для группы пациентов после ОТС не имела закономерного характера, а разброс значений средних величин оказался существенно большим, чем в группе сравнения (рис. 1Г).

В группе после ОТС индекс пространственной неоднородности региональной функции оказался существенно выше, чем в группе сравнения ($39 \pm 2\%$ vs $13 \pm 2\%$). В обеих группах найдена отрицательная корреляция между индексом пространственной неоднородности и глобальной ФВ (см. рис. 1В: группа сравнения – $r = -0,51$, $p = 0,01$; ОТС – $r = -0,49$, $p = 0,04$), при этом коэффициенты корреляции у пациентов после ОТС статистически значимо не отличались от их значений в группе сравнения. Видно, что облако точек на рис. 1В для группы после ОТС лежит

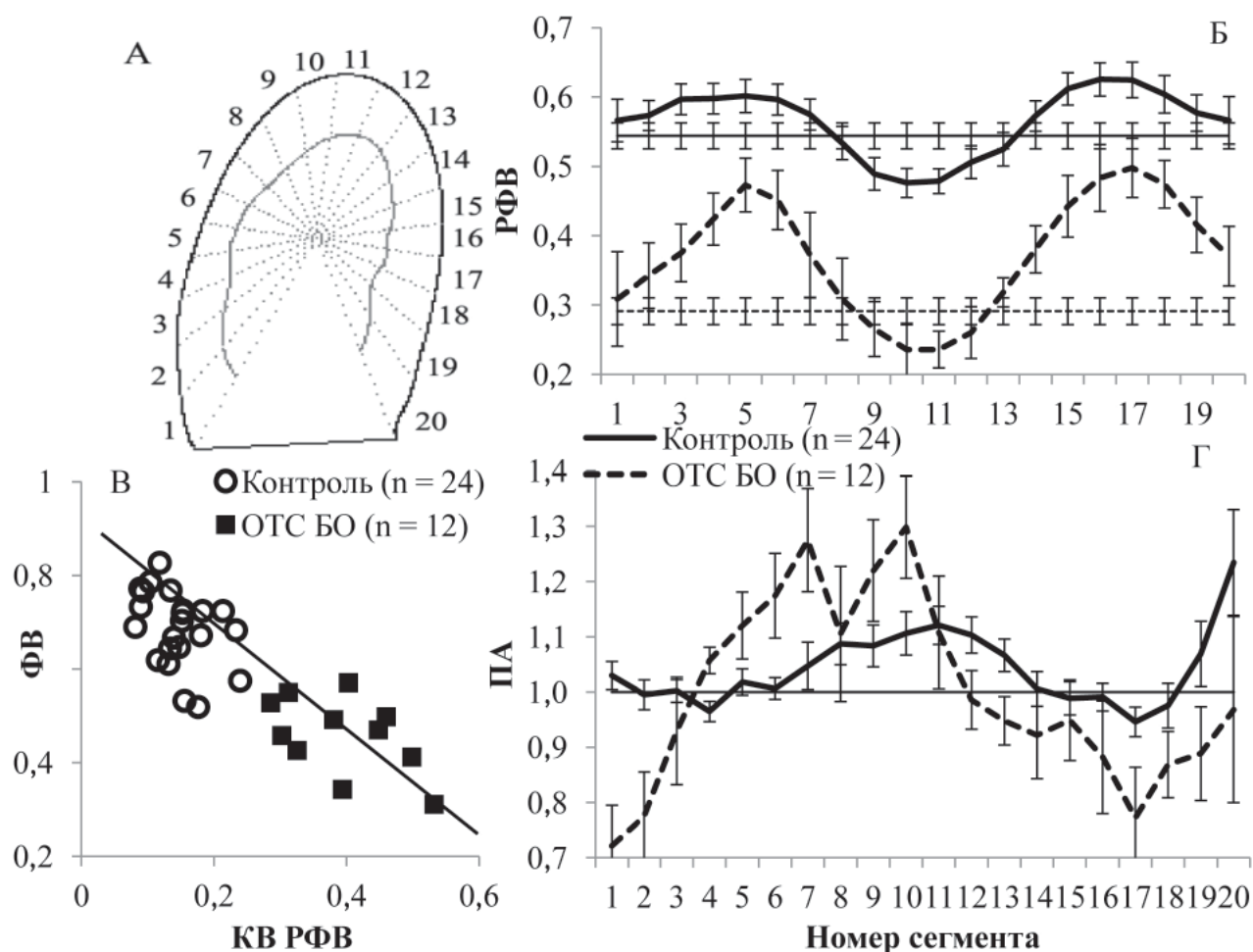


Рис. 1. Блок А: метод секторов. Показаны совмещенные по центру масс конечно-диастолический и конечно-систолический контуры ЛЖ, внутренняя область ЛЖ разбивается на секторы равной площади. Блок Б: показана зависимость средней величины РФВ от пространственного положения участка стенки ЛЖ (жирные линии) по сравнению с двумерной оценкой глобальной ФВ (тонкие линии). Блок В: показана линейная регрессия между глобальной ФВ ЛЖ и величиной коэффициента вариации (КВ) РФВ. Статистически значимая связь ($r = -0,79$; $r^2 = 0,64$; $p < 0,01$; $ФВ = 0,78 - 0,76 \times КВ \text{ РФВ}$) установлена для объединенной совокупности данных, полученных в группе сравнения и группе пациентов после ОТС. Блок Г: показаны зависимости ПА достижения локальной конечной систолы от местоположения региона

ниже и правее облака точек группы сравнения, не пересекаясь с ним. Это указывает на существенную связь между увеличением неоднородности движения стенки ЛЖ у этих пациентов и снижением ФВ. Эти наблюдения подтверждаются результатами ROC-анализа, который указывает на высокую степень дискриминации значений индекса неоднородности у пациентов после ОТС по сравнению с таковыми в группе сравнения. Значение ППК равно 1, т.е. по этому признаку

группы разделяются со 100% чувствительностью и специфичностью.

Индекс временной неоднородности также был существенно выше в группе пациентов после ОТС, чем в группе сравнения (ОТС – $29 \pm 3\%$; группа сравнения – $12 \pm 1\%$). ROC-анализ указывает на высокую диагностическую значимость индекса временной неоднородности (ППК = 0,99; чувствительность и специфичность – 96%) (см. табл. 2).

Нами найдены существенные различия динамических характеристик изменения формы ЛЖ в сократительном цикле между полученными в группе после ОТС и группе сравнения (см. табл. 2). Для группы сравнения показано статистически значимое изменение всех исследованных индексов формы от конечной диастолы к конечной систоле: уменьшение индексов сферичности и Гибсона, увеличение индексов конусности и индекса Фурье (см. табл. 2). Эти изменения согласованно отражают тот факт, что в группе сравнения в систолу форма ЛЖ становится менее сферичной.

Для группы после ОТС индексы формы указывают на менее сферичную форму ЛЖ и в конечную диастолу, и в конечную систолу, чем в группе сравнения (см. табл. 2). Характер изменения формы ЛЖ в течение сократительного цикла в группе после ОТС схож с обнаруженным в группе сравнения, но во всех фазах сократительного цикла форма ЛЖ в группе после ОТС остается менее сферичной, чем в группе сравнения. РОС-анализ указывает на высокую степень дискриминации нормы и патологии по индексам сферичности, Гибсона в конечную диастолу и конечную систолу и по индексу Фурье в конечную систолу (см. табл. 2). При этом относительное изменение

индексов за систолу между группами статистически значимо не различается (см. табл. 2).

Поскольку с тяжелой степенью отторжения в нашем исследовании на данный момент было только 5 пациентов, мы не приводим для них групповые характеристики показателей функциональной геометрии ЛЖ. На рис. 2 представлен пример индивидуальных характеристик функциональной геометрии ЛЖ у больного с тяжелой степенью клеточного отторжения. У всех этих пациентов были выявлены значительные отклонения параметров функциональной геометрии не только от их значений в группе сравнения, но и от таковых в группе после ОТС БО. В этой подгруппе все индексы, обладающие диагностической ценностью (см. табл. 2), выходили за порог отсечения, тогда как у всех пациентов без отторжения более трех диагностических индексов формы не выходили за порог отсечения. После пульс-терапии (метилпреднизолон по 1000 мг/сут в течение 3 суток) при помощи эндокардиальной биопсии было установлено уменьшение степени отторжения до степени 1Б, что сопровождалось приближением диагностических индексов функциональной геометрии к контрольным значениям в группе сравнения (см. рис. 2).

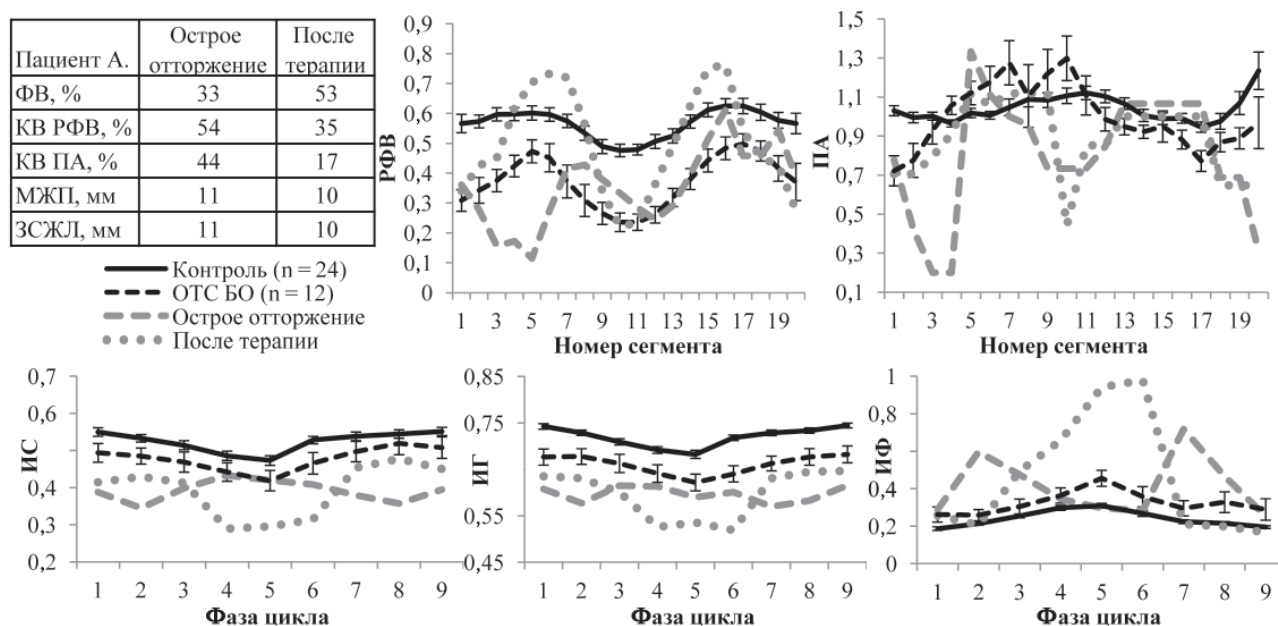


Рис. 2. Индивидуальные характеристики функциональной геометрии ЛЖ для пациента с тяжелой степенью клеточного отторжения (3Б степень): серый пунктир – острое отторжение; серые точечные линии – после гормональной пульс-терапии (уменьшение степени отторжения по эндокардиальной биопсии до легкой – 1Б степень)

Заключение

Использование оригинального программного комплекса постобработки ультразвуковых изображений позволило выявить особенности региональной кинетики стенок ЛЖ у пациентов с трансплантированным сердцем при благоприятном течении и при остром отторжении в посттрансплантационном периоде.

Клиническая картина отторжения трансплантата, подтвержденная результатами эндомиокардиальной биопсии, сопровождалась изменениями кинетики миокарда ЛЖ по сравнению с ее характером в группе сравнения, причем степень отклонений от исходных показателей находилась в прямой зависимости от степени тяжести отторжения.

Показатель изменения формы ЛЖ – индекс сферичности в диастолу – имел отрицательную корреляционную связь с толщиной межжелудочковой перегородки ($r = -0,61$; $p = 0,03$), увеличение которой является эхокардиографическим признаком отторжения трансплантата.

Таким образом, нарушение функциональной геометрии ЛЖ, в особенности увеличение индексов пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ, у пациентов с трансплантированным сердцем может быть основой для неинвазивной диагностики дисфункции трансплантата, способствующей оптимальной коррекции лечебной тактики. Гипотеза требует дальнейшего подтверждения при увеличении групп пациентов после ОТС при неосложненном течении послеоперационного периода и с тяжелой степенью отторжения.

Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 7, № 81. – С. 379–472.
2. Adult heart transplant: indications and outcomes / M. C. Alraies, P. Eckman // Journal of thoracic disease. – 2014. – Vol. 6, N. 8. – P. 1120–1128.
3. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report – 2012 / J. Stehlik, L.B. Edwards, A.Y Kucheryavaya [et al.] // The Journal of heart and lung transplantation. – 2012. – Vol. 31, N. 10. – P. 1052–1064.
4. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database / R.M. Mills, D.C. Nafetel, J.K. Kirklin [et al.] // The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. – 1997. – Vol. 16, N. 8. – P. 813–821.
5. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation / S. Mingo-Santos, V. Moñivas-Palomero, I. Garcia-Lunar // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, N. 10. – P. 1149–1156.
6. Проблема неоднородности миокарда / В. Мархасин, О. Соловьева, Т. Чумарная, С. Сухарева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 9. – С. 919–943.
7. Пространственно-временная неоднородность сокращения стенки левого желудочка в норме и при ишемической болезни сердца / Т. Чумарная, О.Э. Соловьева, С.В. Сухарева [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 11. – С. 1217–1239.
8. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure / C. Passino, A. Barison, G. Vergaro [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2015. – Vol. 443. – P. 29–38.
9. Вклад сегментарной неоднородности миокарда стенок левого желудочка в его сократительную и насосную функцию / В.С. Мархасин, В.В. Честухин, С.И. Гольберг [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80, № 4. – С. 72–74.
10. Echocardiography: the normal examination and echocardiographic measurements / ed. B. Anderson. – Wiley-Blackwell, 2002. – 251 p.
11. Continuous assessment of left ventricular shape in man / D.G. Gibson, D.J. Brown // Br. Heart J. – 1975. – Vol. 37, N. 9. – P. 904–910.
12. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and 'new' conicity index comparisons / M. Di Donato, P. Dabic, S. Castelvécchio [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. – Vol. 29, Suppl. 1. – S 225–230.
13. Abnormalities of dynamic ventricular shape change in patients with aortic and mitral valvular regurgitation: assessment by Fourier shape analysis and global geometric indexes / D.A. Kass, T.A. Traill, M. Keating [et al.] // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62, N. 1. – P. 127–138.

References

1. Mareev V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [National guidelines of Company specialists in heart failure, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision)]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 7 (81): 379–472. (In Russian).
2. Alraies M.C., Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *Journal of thoracic disease*. 2014; 6 (8): 1120–1128.
3. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official adult heart transplant report – 2012. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2012; 31 (10): 1052–1064.
4. Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K., et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database. *The Journal of heart and lung transplantation*: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 1997; 16 (8): 813–821.
5. Mingo-Santos S., Moñivas-Palomero V., Garcia-Lunar I. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28 (10): 1149–1156.
6. Markhasin V., Solov'eva O., Chumarnaya T., Sukhareva S. Problema neodnorodnosti miokarda [Myocardial heterogeneity problem]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im IM Sechenova*. 2009; 95 (9): 919–943. (In Russian).
7. Chumarnaya T., Solov'eva O.E., Sukhareva S.V., et al. Prostranstvenno-vremennaya neodnorodnost' sokrashcheniya stenki levogo zheludochka v norme i pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Spatiotemporal heterogeneity of contraction of the left ventricle in normal and ischemic heart disease]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im IM Sechenova*. 2008; 94 (11): 1217–1239. (In Russian).
8. Passino C., Barison A., Vergaro G., et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 443: 29–38.
9. Markhasin V.S., Chestukhin V.V., Gol'berg S.I., et al. Vklad segmentarnoy neodnorodnosti miokarda stenok levogo zheludochka v ego sokratitel'nyuyu i nasosnyuyu funktsiyu [Contribution segmental inhomogeneity of the left ventricular wall infarction in its contractile and pump function]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im IM Sechenova*. 1994; 80 (4): 72–74. (In Russian).
10. Anderson B., ed. *Echocardiography: the normal examination and echocardiographic measurements*. Wiley-Blackwell, 2002. 251 p.
11. Gibson D.G., Brown D.J. Continuous assessment of left ventricular shape in man. *Br Heart J*. 1975; 37 (9): 904–910.
12. Di Donato M., Dabic P., Castelvetchio S., et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and 'new' conicity index comparisons. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29 Suppl 1: S225–230.
13. Kass D.A., Traill T.A., Keating M., et al. Abnormalities of dynamic ventricular shape change in patients with aortic and mitral valvular regurgitation: assessment by Fourier shape analysis and global geometric indexes. *Circ Res*. 1988; 62 (1): 127–138.