

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-46-56

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ОТПОРЖЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ 2D-SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Л.К. Тхатль^{1, 2}, Т.В. Ставенчук^{1, 2}, Е.Д. Космачева^{1, 2}, И.А. Пашкова^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Цель: выявить предикторы гуморального отторжения на разных стадиях с помощью неинвазивной методики 2D-speckle-tracking echocardiography, определить взаимосвязь с иммунологическими изменениями. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского с 2010-го по 2017 год, проведен анализ 181 реципиента сердца. Выделено 5 групп на основании криза гуморального отторжения и выявленных антител к лейкоцитарным донорским антигенам (антитела к HLA): группа 1 (n = 10) – ДСА и криз гуморального отторжения (ГО), группа 2 (n = 7), пациенты с не-ДСА и кризом ГО, группа 3 (n = 17) – пациенты с антителами к HLA, без криза гуморального отторжения, группа 4 (n = 11) – с кризом гуморального отторжения, без идентифицированных антител к HLA, группа 5 (n = 87) – пациенты, не имеющие антител к HLA и признаков как гуморального, так и клеточного отторжения по данным ЭМБ. Реципиентам проводились эндомиокардиальная биопсия, иммунологическое исследование, 2D-speckle-tracking echocardiography, применялись статистические методы. **Результаты.** Диагностическими критериями гуморального отторжения больше 1-й степени являются глобальный пиковый систолический стрейн (GLPSLV) – $9,94 \pm 1,37\%$, чувствительность (Ч) – 86,2%, специфичность (С) – 90,4%; радиальный систолический стрейн (RadSLV) – $19,36 \pm 3,66\%$, Ч – 75,8%, С – 84,5%; циркулярный систолический стрейн (CiRSLV) – $17,83 \pm 4,79\%$, Ч – 78,6%, С – 84,4%; скручивание левого желудочка (twist) – $8,90 \pm 1,85\%$, Ч – 66,7%, С – 94,2%, при $p < 0,001$. При учете показателей GLPSLV и продольного пикового стрейна правого желудочка (GLPSRV) увеличивается Ч до 91,9%, С – 94,6%, при $p < 0,001$ в диагностике гуморального отторжения. **Заключение.** GLPSLV обладает большей чувствительностью на стадии субклинических изменений, более значимо снижается при увеличении степени отторжения, связан с перенесенными эпизодами отторжения в сравнении с другими параметрами деформации и механики. Выявлена взаимосвязь между гистологическими и иммунологическими изменениями и нарушением деформации миокарда. Предложенный алгоритм диагностики позволит прогнозировать гуморальное отторжение.

Ключевые слова: гуморальное отторжение, донор-специфичные антитела к HLA, деформация миокарда, пиковый продольный систолический стрейн, 2D-speckle-tracking echocardiography.

CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF HUMORAL REJECTION USING THE METHOD OF 2D-SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

L.K. Tkhatl^{1, 2}, T.V. Stavenchuk^{1, 2}, E.D. Kosmachova^{1, 2}, I.A. Pashkova^{1, 2}

¹ State Budget Health Care Institution «Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1», Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Aim: to identify predictors of humoral rejection at different stages using non-invasive methods of 2D-speckle-tracking echocardiography, to determine the correlation with immunological changes. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of Regional Clinic Hospital of Krasnodar from 2010 to 2017. The analysis of 181 heart recipients was performed. 5 groups were allocated due to the crisis of humoral rejection and the

Для корреспонденции: Тхатль Лаура Каплановна. Адрес: 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. Тел. (967) 303-75-17. E-mail: laura_namitokova@mail.ru

For correspondence: Tkhatl Laura Kaplanovna. Address: 167, 1th May str., Krasnodar, 350086, Russian Federation. Tel. (967) 303-75-17. E-mail: laura_namitokova@mail.ru

identified antibodies to donor leukocyte antigens (HLA antibodies): group 1 (n = 10) – DSA and humoral rejection, group 2 (n = 7), patients with non-DSA and humoral rejection, group 3 (n = 17) – patients with antibodies to HLA, no humoral rejection, group 4 (n = 11), humoral crisis of rejection, with no identified HLA antibodies, group 5 (n = 87) – patients do not have antibodies to HLA and signs of both humoral and cellular rejection according to EMB. Recipients were carried out endomyocardial biopsy, immunological study, 2D-speckle-tracking echocardiography, statistical methods. **Results.** The diagnostic criteria for a humoral rejection is greater than 1 degree are global peak systolic strain or strain rate of left ventricle (GLPSLV) – $9.94 \pm 1.37\%$ (the sensitivity was 86.2%, specificity – 90.4%); radial systolic strain (RadSLV) of $19.36 \pm 3.66\%$ (sensitivity was 75.8%, specificity – 84.5%); circumferential systolic strain (CiRSLV) – $17.83 \pm 4.79\%$ (sensitivity was 78.6%, specificity – 84.4%); the twisting of the left ventricle (twist) – $8.90 \pm 1.85\%$ (sensitivity – 66.7%, specificity – 94.2%), $p < 0.001$. When considering indicators GLPSLV and longitudinal peak strain of the right ventricle (GLPSRV) in the diagnosis of humoral rejection sensitivity increases to 91.9%, specificity increases to 94.6%, $p < 0.001$. **Conclusion.** GLPSLV has greater sensitivity at the stage of subclinical changes. It is more significantly reduced with increasing degree of rejection associated with episodes of rejection in comparison with other parameters and deformation mechanics. The interrelation between histological and immunological changes and impaired myocardial deformation. The proposed diagnostic algorithm will predict humoral rejection.

Key words: humoral rejection, donor specific anti-HLA antibodies, myocardial deformation, global peak systolic strain, 2D-speckle-tracking echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем трансплантации сердца остается диагностика криза отторжения, ограничивающего жизнеспособность сердечного трансплантата [1, 2]. В течение первого года после трансплантации сердца 80% реципиентов переносят острое отторжение, у 20–40% развивается клеточное отторжение, гуморальное отторжение (ГО) изолированно встречается в 10–20% случаев, смешанное – в 23% случаев [1, 3]. Проявлением хронической формы ГО в позднем посттрансплантационном периоде считается болезнь коронарных артерий трансплантационного сердца (БКТС) [2]. Бессимптомное гуморальное отторжение способствует прогрессированию васкулопатии трансплантата и является фактором риска смерти [2, 4]. Гуморальное отторжение ассоциируется с недостаточностью аллографта, развитием болезни коронарных артерий сердечного трансплантата, нарушением гемодинамики, приводит к смерти в 20–50% случаев [3]. Гуморальное отторжение хуже поддается лечению в сравнении с клеточным отторжением.

По результатам анализа случаев отторжения в течение первых 3 лет у реципиентов сердца в НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского, клеточное отторжение встречалось в течение первого года в 68% случаев, второго года – в 16%, в течение третьего года – 16%, гуморальное отторжение – в течение первого года – в 50% случаев, 2-го – 23%, 3-го – 27%. Клеточное отторжение развивалось в среднем через 2 месяца после пересадки сердца, гуморальное – через 11 месяцев.

Диагноз гуморального отторжения устанавливается в соответствии с классификациями *ISHLT* от 2005 и 2015 гг., включает гистологические, иммуногистохимические признаки (ИГХ), наличие антител

к лейкоцитарным донорским антигенам (антитела к HLA) и дисфункцию пересаженного органа [5, 6]. Основным методом диагностики отторжения трансплантата остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Ограничения этой методики связаны с получением в 20% ложноотрицательных результатов, а также отсутствием в большинстве случаев участков сосудистого русла, что затрудняет диагностику [1, 2, 7].

Сложность диагностирования ГО заключается в довольно стертой клинической картине и гистологических данных, наличии различных вариантов отторжения – формы без идентифицированных антител к HLA. В то же время наличие антител к HLA, как донор-специфических (ДСА), так и не-ДСА, без гистологических признаков отторжения и отсутствия дисфункции трансплантата не всегда указывает на диагноз ГО [8].

К гистологическим признакам гуморального отторжения сердечного трансплантата относятся: набухание эндотелиальных клеток, иногда их сливание, внутрисосудистое скопление макрофагов, увеличение проницаемости сосудов, отек интерстициальной ткани, некроз кардиомиоцитов при отсутствии выраженной инфильтрации лимфоцитами [9].

К ИГХ-признакам гуморального отторжения относятся: фиксация на эндотелии в стенках капилляров иммуноглобулинов *G*, *M*, *A* и *C3d*, *C4d*, *C1q* (компонентов комплемента), положительная реакция с *CD68+* (макрофагами) при использовании иммунопероксидазной метки [9].

Ведение реципиентов в посттрансплантационном периоде проводится по стандартному протоколу, в соответствии с рекомендациями *ISHLT* [10].

В современной трансплантологии сердца продолжается активный поиск новых, неинвазивных ме-

тодов диагностики отторжения с целью выделения ранних предикторов отторжения сердечного трансплантата.

Одним из направлений является иммунологическое исследование антител к HLA. В работах, посвященных влиянию HLA-антител на аллотрансплантат сердца, описывается их неблагоприятное воздействие на прогноз после ТС, в частности, идентификация посттрансплантационных (*de novo*) ДСА увеличивает риск потери сердечного трансплантата. Пациенты с ДСА подвержены раннему развитию БКАТС в отличие от реципиентов без ДСА [9, 11–14]. M.J. O'Connor, B.C. Keeshan и другие описывают неблагоприятное влияние на прогноз не-ДСА, их связь с высоким риском смерти и поздним клеточным и гуморальным отторжением [15].

Проведение неинвазивного мониторинга сердечного трансплантата является необходимым в клинической практике ввиду отсутствия клинических проявлений на ранней стадии отторжения. Трансторакальная эхокардиография регулярно проводится от момента пересадки сердца с целью оценки анатомии сердца, выявления хирургических осложнений, правожелудочковой недостаточности, перикардального выпота, диагностики криза и динамического мониторинга при отторжении аллотрансплантата. Ограничение этого метода обусловлено большой вариабельностью параметров в популяции реципиентов сердечного трансплантата [16].

Появление в 2004 году методики 2D-speckle-tracking echocardiography (2D-STE), основанной на определении скорости движения миокарда при помощи отслеживания перемещения «пятнистых структур» на стандартном эхокардиографическом изображении в В-режиме, позволило получать информацию о скорости движения миокарда, деформации и скорости деформации окружающих участков миокарда [17, 18]. В отечественной литературе представлен небольшой обзор по клиническому применению 2D-STE, большинство таких исследований сосредоточено в зарубежных источниках [18].

Эта методика позволяет оценить деформацию и скорость деформации миокарда в продольном, циркулярном и радиальном направлениях в один момент времени, механику сердца, получить количественные характеристики локального и глобального стрейна как правого, так и левого желудочка, независимые от ограничений зрительного анализатора [19–21].

В научной литературе четко представлена взаимосвязь между гистологическими изменениями в миокарде и параметрами деформации и механики в трансплантированном сердце при кризе отторжения, что указывает на возможность использования новой технологии с целью мониторинга реципиентов сердца [22]. В предыдущих экспериментальных и биомедицинских исследованиях учеными осуществлялся поиск предикторов клеточного отторжения

сердечного трансплантата, изучение нормативных значений параметров деформации и механики у реципиентов сердца в течение первого года и последующих лет после трансплантации сердца, единичные дискуссии по изменению деформации правых отделов сердца.

Работ, посвященных гуморальному отторжению с наличием антител к лейкоцитарным донорским антигенам и изменениям деформации и механики трансплантированного сердца как предикторов отторжения в литературе недостаточно, что требует дальнейшего исследования.

Цель нашего исследования – выделение диагностических критериев гуморального отторжения с идентифицированными антителами к лейкоцитарным донорским антигенам с помощью применения методики 2D-speckle-tracking echocardiography.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ – ККБ № 1 им проф. С.В. Очаповского г. Краснодара с 2010 года по 2017 год проведена 181 трансплантация сердца, из них 16,57% – женщинам ($n = 30$) и 83,43% – мужчинам ($n = 151$), средний возраст реципиентов 48 ± 12 лет. Причиной ТС в 40,88% стала ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), в 42,54% – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 16,57% выявлена другая сердечная патология ($n = 74$, $n = 77$, $n = 30$ соответственно). Все пациенты после ТС обследовались по общепринятому алгоритму в центре: электрокардиография (ЭКГ), стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЕ), 2D-speckle-tracking echocardiography (STE), холтеровское мониторирование ЭКГ, спирро-велоэргометрия, эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), коронароангиография, сцинтиграфия миокарда, иммунологические исследования со скринингом и идентификацией антител к HLA.

В настоящем исследовании группы выделены в соответствии с наличием криза гуморального отторжения и идентифицированными антителами к лейкоцитарным донорским антигенам.

Группа 1 ($n = 10$) – ДСА и криз ГО, **группа 2** ($n = 7$) – пациенты с не-ДСА и кризом ГО, **группа 3** ($n = 17$) – пациенты с антителами к HLA, без криза гуморального отторжения, **группа 4** ($n = 11$) – с кризом гуморального отторжения, без идентифицированных антител к HLA на момент скрининга антител. И **группа 5** ($n = 87$), контрольная – пациенты, не имеющие антител к HLA и признаков как гуморального, так и клеточного отторжения по данным ЭМБ.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Скрининг и идентификация антител к HLA в посттрансплантационном периоде *de novo* проводился в соответствии с графиком, принятым в центре: в 1, 3, 6 и 12 месяцев, а также по экстренным показаниям

при подозрении на криз гуморального отторжения. Скрининг и идентификация – мультиплексным анализом – Lumindex. Технология основана на использовании полистироловых микросфер (\varnothing 5,6 мкм), окрашенных двумя флуорофорами в различных соотношениях. Это позволяет получить 100 типов микросфер, каждая из которых обладает уникальными спектральными характеристиками. Анализ проводится в формате стандартного 96-луночного планшета с возможностью определения до 100 аналитов в каждой отдельной лунке планшета. Скрининг и идентификация проводились с помощью реагентов LIFECODES.

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

ЭМБ проводилась в соответствии с национальными рекомендациями и графиком, принятым в центре, в первый год около 16 плановых биопсий, а также по показаниям при подозрении на криз отторжения. ЭМБ выполнялась под контролем комплекса ANGIOSCOPE AXION 200, SIMENS. Проводился забор 4 кусочков ткани миокарда размером 0,1–0,3 кубических миллиметра, 1 образец помещался в физраствор с целью гистологического исследования и 3 образца помещались в 10% раствор формалина для иммуногистохимического исследования. Световая микроскопия использовалась для диагностики клеточного отторжения, а также гуморального отторжения. Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Nikon при увеличениях $\times 100$, $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии компонента комплемента проводилось с целью диагностики отторжения гуморального типа.

2D-SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

1. Во время плановых и экстренных госпитализаций при подозрении на криз отторжения реципиентам сердца кроме стандартной трансторакальной эхокардиографии проводился 2D-STE. В серошальном изображении оценивались полученные сегменты с помощью аппарата Acuson Simens SC 2000. С целью оценки глобальной продольной деформации (GLPSLV) использовали апикальную двухкамерную (A2C), трехкамерную (A3C) и четырехкамерную (A4C) позиции [17, 18, 24].
2. Значения деформации и их кривые были получены для 6 сегментов миокарда левого желудочка (ЛЖ) в каждой позиции. Глобальная продольная деформация рассчитывалась автоматически (по 17 сегментам ЛЖ) [17, 18, 24].
3. Радиальная деформация (RadSLV) определялась для базального отдела по короткой оси ЛЖ в парастернальной позиции. С целью анализа радиальной деформации использовали усредненные значения от кривых 6 сегментов миокарда ЛЖ.

Циркулярную деформацию (CirSLV) определяли аналогично радиальной, на уровне базальных сегментов по короткой оси ЛЖ. Для оценки скручивания (twist, %) использовались изображения по короткой оси на уровне основания (Rotbase) и верхушки ЛЖ (Rotapex). На кривой определяли значения максимальной апикальной и базальной ротации ЛЖ в момент закрытия аортального клапана. Глобальный продольный систолический стрейн правого желудочка определяли из четырехкамерной верхушечной проекции (RV-FWS), он представляет собой среднее значение свободной стенки правого желудочка от трех сегментов: базального, среднего и апикального [17, 18, 24].

В исследование не вошли реципиенты с БКАТС, недостаточной визуализацией в серошальном изображении. На первом этапе определяли параметры деформации и механики для реципиентов в каждой из групп для первого наблюдения после ТС, затем для последнего года наблюдения. У реципиентов с кризом отторжения оценивали деформацию и механику в момент криза, в течение криза, через 2–3 недели после криза. На следующем этапе определяли предикторы гуморального отторжения на разных стадиях.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для описания данных применялось среднее арифметическое совместно с доверительным интервалом и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Сравнение средних значений и выявление значимых критериев внутри групп и между группами проводилось дисперсионным анализом. Для анализа внутри и межгрупповых различий использовались непараметрические методы: критерий знаков, Вилкоксона, критерий Краскела–Воллиса, которые являются альтернативами однофакторного дисперсионного анализа, корреляции Спирмена. Для прогнозирования криза ГО использовался метод бинарных деревьев классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что 34 пациента имели антитела к HLA (18,78%), из них ДСА – 16, не-ДСА – 18. По данным ЭМБ выявлено 28 реципиентов (21,2%) с гуморальным отторжением в соответствии с критериями рабочей формулировки диагноза Международного общества трансплантации сердца и легких для гуморального отторжения (WF-ISHILT от 2005 г. и пересмотр критериев от 2015 г.). В группе с кризом ГО – 57% умерших, без криза – 14% ($\chi^2 = 0,00000$, $p = 0,00000$). Наибольший процент умерших в группе 1 (ДСА + криз ГО) – 60%, далее идут группа 2 (не-ДСА + криз ГО) – 57%, груп-

па 4 (криз ГО, без АТ) – 55%, в группе 5 (без криза ГО и АТ) всего 17% умерших ($\chi^2 = 0,00005$, $p = 0,01081$), все значения получены при $p < 0,05$.

На первом этапе в пяти группах и во время криза ГО выделены средние значения параметров 2D-STE в первый год наблюдения (табл. 1, рис. 1).

Реципиенты сердца 1, 2 и 4-й групп к моменту последнего наблюдения перенесли криз гуморального отторжения (табл. 2).

В группе 1 (ДСА и криз ГО) выявлено снижение глобального систолического стрейна $-15,5720 \pm 0,59\%$, $p = 0,004$, базальной ротации $-2,3980 \pm 6,50^\circ$,

Таблица 1

Результаты средних значений параметров деформации и механики между группами в первый период наблюдения (вне криза и во время криза)

The results are the average values of the deformation parameters and mechanics between groups in the first observation period (outside the crisis and during the crisis)

Переменная	Группы пациентов					
	1	2	3	4	5	Криз ГО
GLPSLV, %	$-19,82 \pm 1,25$	$-18,74 \pm 1,36$	$-18,64 \pm 3,08$	$-18,67 \pm 1,57$	$-18,60 \pm 1,97$	$-9,94 \pm 1,37$
A4C, %	$-18,54 \pm 4,28$	$-19,43 \pm 1,64$	$-18,61 \pm 3,29$	$-19,78 \pm 1,92$	$-18,36 \pm 13,56$	$-10,11 \pm 1,16$
A3C, %	$-16,62 \pm 2,75$	$-16,60 \pm 1,60$	$-17,97 \pm 3,18$	$-17,33 \pm 1,62$	$-18,22 \pm 4,82$	$-9,45 \pm 1,76$
A2C, %	$-16,01 \pm 3,18$	$-17,73 \pm 1,87$	$-17,15 \pm 2,61$	$-17,41 \pm 1,14$	$-18,36 \pm 1,96$	$-9,58 \pm 1,56$
RadSLV, %	$29,94 \pm 5,93$	$32,01 \pm 1,39$	$30,55 \pm 1,98$	$31,79 \pm 1,25$	$30,75 \pm 3,11$	$19,36 \pm 3,66$
CirSLV, %	$-22,23 \pm 2,09$	$-21,17 \pm 1,50$	$-22,50 \pm 3,27$	$-18,54 \pm 13,95$	$-22,68 \pm 2,51$	$-17,83 \pm 4,89$
Twist, °	$12,22 \pm 1,35$	$11,37 \pm 1,15$	$13,46 \pm 1,86$	$12,49 \pm 1,07$	$12,14 \pm 2,08$	$8,90 \pm 1,85$
Rotapex, °	$5,54 \pm 1,18$	$5,83 \pm 1,26$	$6,37 \pm 1,29$	$6,02 \pm 1,33$	$5,75 \pm 1,21$	$4,51 \pm 1,46$
Rotbase, °	$-6,93 \pm 1,057$	$-4,27 \pm 4,45$	$-7,01 \pm 1,094$	$-5,08 \pm 4,05$	$-6,29 \pm 1,43$	$-4,75 \pm 2,12$
ROT MID, °	$2,25 \pm 0,55$	$3,36 \pm 1,08$	$1,83 \pm 1,059$	$2,52 \pm 0,89$	$2,95 \pm 1,48$	$1,94 \pm 1,41$
GLS RV, %	$-18,17 \pm 1,35$	$-17,36 \pm 1,12$	$-18,82 \pm 1,52$	$-18,67 \pm 0,80$	$-16,92 \pm 8,94$	$-15,89 \pm 0,89$

Примечание. Здесь и далее: GLPSLV – глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка; A4C – четырехкамерная позиция; A3C – трехкамерная позиция; A2C – двухкамерная позиция; RadSLV – радиальный систолический стрейн левого желудочка; CirSLV – циркулярный систолический стрейн левого желудочка; Twist – скручивание левого желудочка; Rotapex – ротация апикальных сегментов; Rotbase – ротация базальных сегментов; ROT MID – ротация медиальных сегментов; GLS RV – глобальный систолический стрейн правого желудочка; Криз ГО – криз гуморального отторжения.

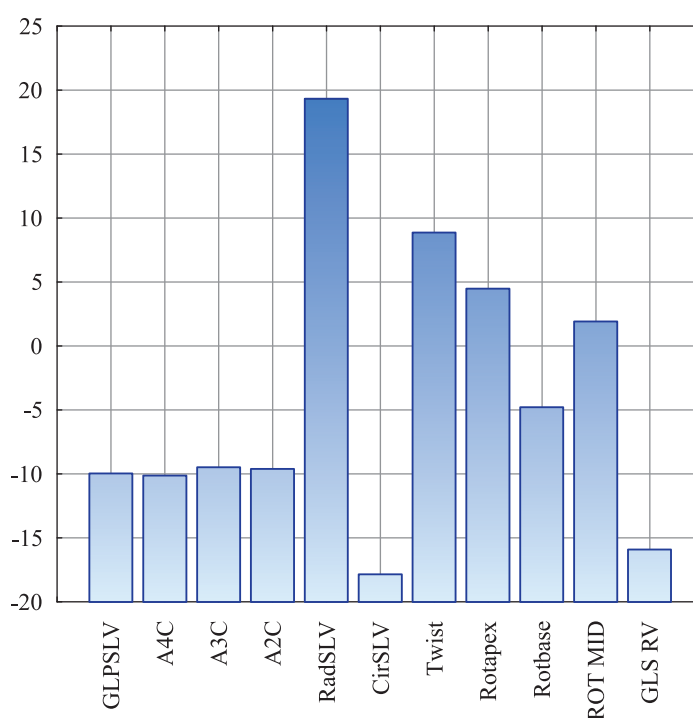


Рис. 1. Средние значения параметров деформации и механики в момент криза гуморального отторжения

Fig. 1. Average values of the deformation parameters and the mechanics, at the time of the crisis of humoral rejection

$p = 0,04$, показатели радиального систолического стрейна, циркулярного систолического стрейна ЛЖ, скручивание (twist, %) в общем не имеют значимых отклонений от нормы. В группе 2 (не-ДСА + криз ГО) отмечается значимое снижение глобального стрейна $-15,6657 \pm 0,59\%$, $p = 0,0179$, циркулярного стрейна $-20,0943 \pm 1,25\%$, $p = 0,0179$, и радиального стрейна $-30,5571 \pm 2,08\%$, $p = 0,042$. В 3-й группе снижен глобальный систолический стрейн $-17,8271 \pm 1,49\%$, $p = 0,044$, циркулярный стрейн $-21,8653 \pm 2,16\%$, $p = 0,015$ и глобальный стрейн правого желудочка $-18,2965 \pm 1,23\%$, $p = 0,024$. В группе 4 значимые изменения выявлены по GLPSLV $-15,4518 \pm 0,46\%$, $p = 0,004$ в A2C, A3C, A4C позициях и RadSLV $29,2273 \pm 3,97\%$, $p = 0,046$; 5-я группа без значимых изменений, показатели близки к нормативным данным.

При анализе последнего года наблюдения видно, что пациенты, перенесшие криз ГО, даже после успешной иммуносупрессивной терапии не восстанавливают полностью нормативные показатели деформации и механики сердца. В группах с перенесенным кризом гуморального отторжения к моменту последнего наблюдения показатели GLPSLV, CirSLV и RadSLV ниже в сравнении с первым наблюдением до криза ГО (табл. 2).

Проведенный дисперсионный анализ параметров деформации и механики показал максимальные различия между группами к последнему периоду наблюдения, при $p < 0,05$. Группы в значительной

степени дифференцировались по пяти критериям из 11, основные различия наблюдались у глобального пикового стрейна ЛЖ в группах 1 и 3, $p = 0,015$; 1 и 5, $p = 0,00$; 2 и 3, $p = 0,000$; 2 и 5, $p = 0,001$; 3 и 4, $p = 0,004$; 4 и 5, $p = 0,000$ (рис. 2). Выявлены различия по радиальному стрейну в группах 4 и 5, циркулярному стрейну, 2-я и 5-я группа, $p = 0,0384$, ротации медиальной в 3-й и 5-й группе, $p = 0,0004$.

Корреляционный анализ показал значимые взаимосвязи в первый и последний период наблюдения между группами по параметрам деформации и механики сердца, для построения прогностической модели криза ГО (табл. 3).

Проведенный анализ корреляции Спирмена показал имеющиеся существенные взаимосвязи между параметрами деформации миокарда аллотрансплантата и кризом гуморального отторжения с идентифицированными антителами. Учитывая полученные данные, была разработана модель прогнозирования криза гуморального отторжения методом построения бинарных деревьев классификации. Методом ветвления – *полный перебор для одномерных ветвлений*, при правиле остановки – *прямая остановка*, доли неверно классифицированных объектов – 0,01, критерия согласия Джини удалось построить приемлемое дерево классификации, в котором достигнут компромисс между сложностью дерева и количеством ошибочных классификаций. Дерево построено по предикторам: GLPSLV, A4C-1, A3C-1, A2C-1,

Таблица 2

Показатели 2D-speckle-tracking echocardiography между группами в последний период наблюдения
Figures 2D-speckle-tracking echocardiography between the groups in the last observation period

	Гр. 1	$p < 0,05$	Гр. 2	$p < 0,05$	Гр. 3	$p < 0,05$	Гр. 4	$p < 0,05$	Гр. 5	$p < 0,05$
GLPSLV, %	$-15,57 \pm 0,59$	0,004*	$-15,66 \pm 0,59$	0,0179*	$-17,82 \pm 1,49$	0,044*	$-15,45 \pm 0,46$	0,004*	$-18,2621 \pm 1,48$	0,014*
A4C, %	$-16,24 \pm 1,46$	0,182	$-16,01 \pm 1,01$	0,0179*	$-18,58 \pm 2,94$	0,722	$-15,41 \pm 0,72$	0,003*	$-18,7507 \pm 1,78$	0,000*
A3C, %	$-14,93 \pm 0,39$	0,113	$-14,83 \pm 1,44$	0,0179*	$-17,78 \pm 2,84$	0,619	$-12,72 \pm 9,41$	0,020*	$-17,8002 \pm 3,93$	0,017*
A2C, %	$-14,87 \pm 0,93$	0,113	$-15,46 \pm 1,21$	0,027*	$-18,14 \pm 2,42$	0,084	$-16,00 \pm 1,13$	0,020*	$-17,9990 \pm 4,40$	0,505
RadSLV, %	$30,67 \pm 0,99$	0,1138	$-30,55 \pm 2,08$	0,042*	$30,27 \pm 2,48$	0,652	$29,22 \pm 3,97$	0,046*	$31,1093 \pm 2,46$	0,983
CirSLV, %	$-22,02 \pm 1,96$	0,1138	$-20,09 \pm 1,25$	0,0179*	$-21,86 \pm 2,16$	0,015*	$-21,71 \pm 1,83$	0,328	$-22,6985 \pm 2,50$	0,003*
Twist, %	$12,00 \pm 1,10$	0,342	$11,75 \pm 1,04$	0,128	$12,97 \pm 0,96$	0,687	$12,09 \pm 1,18$	0,213	$11,9324 \pm 1,94$	0,261
Rotapex, °	$6,41 \pm 1,01$	0,182	$5,24 \pm 0,91$	0,612	$6,49 \pm 1,16$	0,660	$6,68 \pm 1,24$	0,241	$5,6977 \pm 1,14$	0,920
Rotbase, °	$-2,39 \pm 6,50$	0,0455*	$-5,91 \pm 1,09$	0,498	$-6,89 \pm 0,92$	0,679	$-6,23 \pm 1,30$	0,533	$-6,1393 \pm 1,41$	0,288
ROT MID, °	$2,41 \pm 0,87$	0,7518	$2,88 \pm 0,82$	0,176	$1,77 \pm 0,92$	0,586	$2,75 \pm 0,81$	0,789	$3,2136 \pm 1,42$	0,162
GLS RV, %	$-18,59 \pm 1,03$	0,7518	$-17,11 \pm 0,72$	0,310	$-18,29 \pm 1,23$	0,024*	$-17,69 \pm 1,07$	0,050	$-17,8644 \pm 1,20$	0,000*

Примечание. * – статистически значимое значение, $p < 0,05$.

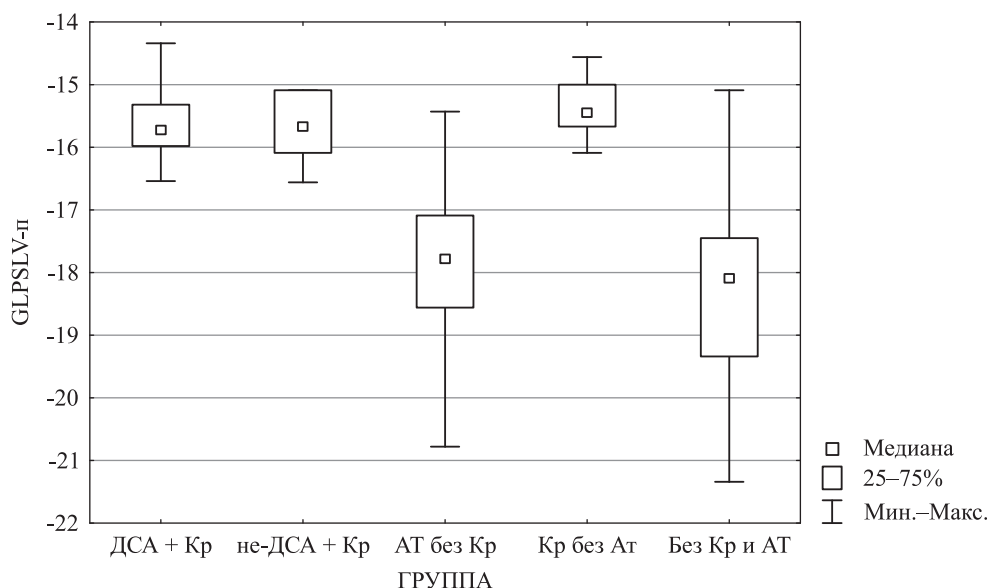


Рис. 2. Межгрупповое отличие глобального пикового стрейна левого желудочка

Fig. 2. Between-group difference in global peak strain of left ventricle

RadSLV-1, для которых установлено статистически значимое изменение средних значений от первого периода до последнего периода наблюдения. В группе «нет» – без криза гуморального отторжения (n = 104) деревьями 4 ошибочно предсказаны как принадлежащие к классу «да» – с кризом ГО (3,8% ошибочной классификации). Из группы «да» (n = 28) 2 ошибочно предсказаны как принадлежащие к классу «нет» (7,1% ошибочной классификации). По условиям ветвления дерева построен алгоритм классификации (рис. 3).

Алгоритм классификации: Шаг 1. Если АЗС-1 ≤ -15,89, то переходим к шагу 2, в противном случае – к шагу 11. Шаг 2. Если RadSLV-1 ≤ 30,895, то переходим к шагу 3, в противном случае – к шагу 5. Шаг 3. Если А2С-1 ≤ -20,32, то переходим к шагу 4, в противном случае больной принадлежит к группе «нет». Шаг 4. Если А2С-1 ≤ -20,73, то больной принадлежит к группе «нет», в противном случае больной принадлежит к группе «да». Шаг 5. Если GLPSLV-1 ≤ -17,88, то переходим к шагу 6, в противном случае – к шагу 10. Шаг 6. Если АЗС-1 ≤ -17,9, то переходим к шагу 7, в противном случае больной принадлежит к группе «да». Шаг 7. Если А2С-1 ≤ -18,49, то больной принадлежит к группе «нет», в противном случае переходим к шагу 8. Шаг 8. Если А4С-1 ≤ -21,29, то переходим к шагу 9, в противном случае больной принадлежит к группе «да». Шаг 9. Если АЗС-1 ≤ -19,11, то больной принадлежит к группе «да», в противном случае больной принадлежит к группе «нет». Шаг 10. Если RadSLV-1 ≤ 30,95, то больной принадлежит к группе «да», в противном случае больной принадлежит к группе «нет». Шаг 11. Если GLPSLV-1 ≤ -16,61, то больной принадлежит к группе «да», в противном случае больной принадлежит к группе «нет».

Таблица 3

Корреляционный анализ параметров деформации и механики аллотрансплантата сердца

Correlation analysis of parameters of deformation and mechanics of heart allografts

Перем.	Корреляции Спирмена Отмеченные корреляции значимы на уровне p < 0,05000	
	Первый период	Последний период
GLPSLV-1	0,136945	-0,507050*
A4C-1	-0,080143	-0,460101*
A3C-1	-0,289018*	-0,531330*
A2C-1	-0,229285*	-0,505062*
RadSLV-1	-0,090257	0,208169*
CirSLV-1	-0,120511	-0,215457*
Twist-1	-0,098134	-0,137369
Rotapex-1	-0,081248	-0,207059*
Rotbase-1	0,121493	0,050208
ROT MID-1	0,189293*	0,261552*
GLS RV-1	-0,089889	0,065784

Примечание. * – статистически значимые умеренные и сильные взаимосвязи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании получены нормативные значения параметров деформации и механики у реципиентов сердечного трансплантата в первый период наблюдения после операции, без эпизодов криза ГО: GLPSLV -18,60 ± 1,97%, RadSLV 30,75 ± 3,1%, CirSLV -22,68 ± 2,51%, Rotbase -6,29 ± 1,43°, Rotapex 5,75 ± 1,21°, Twist 12,14 ± 2,08%, RV-FW

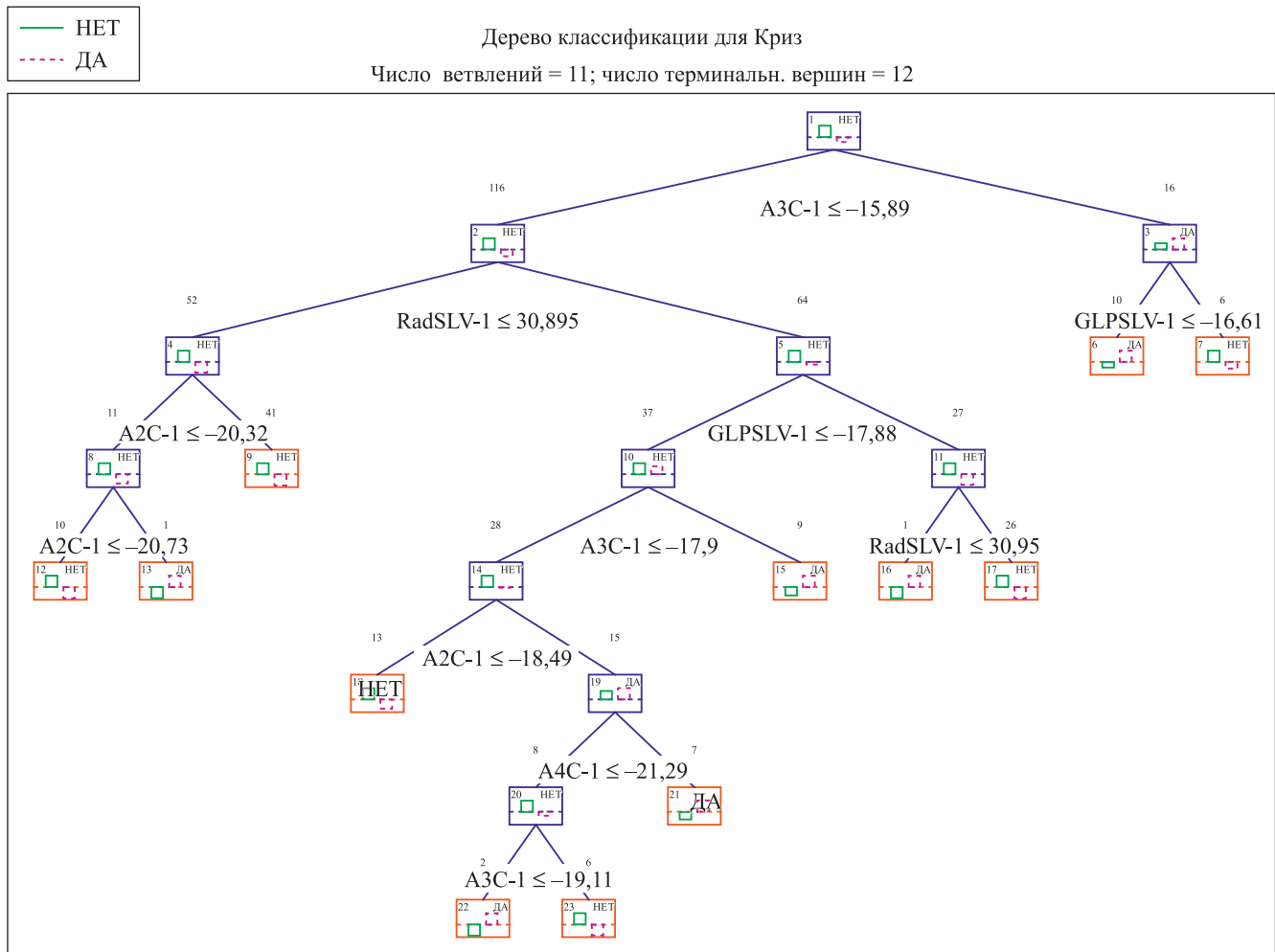


Рис. 3. Дерево классификация для кризиса гуморального отторжения

Fig. 3. A tree classification for the crisis of humoral rejection

-18,60 ± 1,97%. Значения деформации и механики, полученные в нашем исследовании, совпадают с нормативным диапазоном у здоровых пациентов, представленным Европейской ассоциацией эхокардиографистов (EAE). В исследовании HUNT, включавшем 1266 здоровых лиц, средние значения продольной деформации и скорости деформации соответственно составили: -17,4%, -1,05 с -1 у женщин и -15,9%, -1,01 с -1 у мужчин [25]. Показатели GLPSLV в работах других исследователей меньше в сравнении с нашими результатами в течение первого года наблюдения после ТС. Так, в работе Clemmensen et al. значение GLPSLV -16,8 ± 2,4%, а в исследовании Ambardekar et al. -13,1 ± 1,5% [22, 26, 27]. В исследовании Barakat et al. показано, что у реципиентов первого года значение GLPSLV равнялось -13,4% при выполнении исследования на аппарате Simens Medical Solution и -16,3%, используя Echo PAC, при оценке RV-FWS (продольного стрейна свободной стенки правого желудочка) -16,4% ± 4,55 [28]. Относительно измерений по правому желудочку было показано, что оценка RV-FWS более точно коррели-

рует с инвазивными измерениями ударного выброса, с изменением систолической экскурсии боковой части кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и значением систолического пика (S') диастолической кривой правого желудочка (при проведении тканевой импульсно-волновой доплерографии боковой части кольца трикуспидального клапана) в сравнении с измерением изменения площади сечения правого желудочка [28].

Динамическое наблюдение параметров деформации и механики выявило, что у реципиентов с эпизодами кризиса гуморального отторжения наблюдается снижение GLPSLV при отсутствии изменений со стороны радиального систолического, циркулярного систолического, глобального продольного стрейна правого желудочка, ротации базальных и апикальных сегментов левого желудочка, скручивания ЛЖ. Итак, чем выше частота встречаемости эпизодов отторжения, тем меньше в последующем значение GLPSLV [22, 29].

Глобальный пиковый продольный систолический стрейн отражает функцию продольных волокон,

чувствителен к ишемическому повреждению, ремоделированию левого желудочка, артериальной гипертензии, фиброзу, к изменениям со стороны микро- и макроперфузии, к иммуносупрессивной терапии. Большая часть продольно ориентированных волокон располагается в субэндокардиальном слое [23]. В научной работе Barakat GLPSLV и RV-FWS значимо коррелировали с эпизодами предыдущих отторжений и выраженностью фиброза по данным гистологического исследования [28].

Результаты прошлых научных исследований в нашей клинике выявили, что предиктором клеточного и гуморального отторжения на ранней стадии является пиковый продольный систолический стрейн со значением $-11,00 \pm 0,15\%$ (чувствительность 62,3%, специфичность 90,5%) [29]. Другие зарубежные авторы также показали в своих работах, что GLPSLV является важным параметром доклинических изменений при кризе отторжения, при сохраненной фракции выброса левого желудочка [23, 30–32]. На первой стадии как клеточного отторжения, так и гуморального отторжения наблюдаются изменения со стороны продольных волокон, радиальная и окружностная систолическая функции левого желудочка дольше остаются нормальными, компенсируя тем самым раннее нарушение продольной систолической функции миокарда [29].

Патоморфологические изменения при кризе гуморального отторжения характеризуются активацией эндотелия, его пролиферацией, отеком, васкулитом с фиксацией иммуноглобулинов в стенках капилляров, нарушением питания миокарда, снижением насосной функции [33]. При выполнении двухмерной эхокардиографии это отражается в увеличении конечно-диастолического размера и объема левого желудочка, снижении глобальной сократимости левого желудочка и дилатации правых отделов сердца.

В нашей работе показано, что при кризе гуморального отторжения без идентифицированных антител к HLA, в момент скрининга и с выявленными антителами к HLA в качестве предикторов могут выступать глобальный пиковый систолический стрейн ($-9,94 \pm 1,37\%$), радиальный систолический стрейн ($19,36 \pm 3,66\%$), циркулярный систолический стрейн ($-17,83 \pm 4,79\%$). Наблюдаются также изменения со стороны продольных волокон правого желудочка RV-FW ($-15,89 \pm 0,89\%$). Более значимо при кризе гуморального отторжения >1-й степени (гуморальное отторжение выше 1-й степени по ЭМБ, ISHLT 2015 г.) наблюдается нарушение функции продольных волокон левого желудочка. GLPSLV снижается при отеке стенок миокарда левого желудочка, болезни коронарных артерий, нарушении перфузии левого желудочка, фиброзе миокарда, с увеличением эпизодов отторжения [23]. Зарубежные авторы показали в своих работах по изучению клеточного отторжения,

что в клинической практике оправдано применение лишь продольного *Strain*, также было установлено, что он обладает большей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с радиальным или циркулярным *Strain* [23]. Таким образом, при гуморальном отторжении наблюдается нарушение продольных волокон как правого, так левого желудочка, циркулярных и радиальных волокон. Подобные изменения наблюдаются у реципиентов с клеточным отторжением более 2-й степени ($ACR \geq 2$), но значения параметров деформации при этом несколько выше. Так, в исследовании Mingo-Santos et al. в качестве предиктора $ACR \geq 2$ рассматриваются GLPSLV со значением $<-15\%$ (чувствительность – 85,7%; специфичность – 81,4%; AUC – 81,7%), GLPSR со значением $<-17\%$ (чувствительность – 85,7%; специфичность – 91,1%, AUC – 90,7%), при оценке GLPSLV + GLPSRV чувствительность и специфичность увеличиваются (чувствительность – 100%; специфичность – 77%, AUC – 78,7%) [32].

В исследовании Clemmensen et al. пороговое значение GLPSLV, при котором высок риск сердечно-сосудистых осложнений сердечного трансплантата, меньше ($-15,8\%$) [23]. В исследовании Seraetal показана значимая корреляция между изменениями продольного *Strain* и клеточным отторжением 2-й степени, однако оценка *Strain* производилась только из 4-камерной проекции (при клеточном отторжении 2-й степени GLSLV составил $-14,8\%$; чувствительность – 64%, специфичность – 63%) [34].

В отдельных работах зарубежных авторов GLPSLV является значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений в кардиологии и общей летальности у пациентов после трансплантации сердца в отдаленном периоде [23]. В работе Barakat et al. было показано, что при отсутствии значимого прироста GLPSLV и RV-WFS в течение первых трех месяцев эти параметры являются независимыми предикторами смертности, недостаточности аллографта и развития отторжения реципиентов в течение первого года после трансплантации [28].

Предыдущая научная работа по изучению предикторов отторжения выявила обратную корреляционную связь между гистологическими изменениями клеточного инфильтрата в миокарде и снижением пикового продольного систолического стрейна с увеличением степени отторжения [29]. Настоящее исследование показало взаимосвязь между изменением параметров деформации и иммунопатологическими изменениями, такими, как идентификация антител к лейкоцитарным донорским антигенам. В нашей работе приведен алгоритм диагностики гуморального отторжения на основе выявленных предикторов отторжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предиктором доклинических изменений гуморального отторжения при использовании методики *2D-speckle-tracking echocardiography* является пиковый продольный систолический стрейн. Прогностическая ценность на легкой стадии отторжения этого диагностического признака составляет $-11,00 \pm 0,15\%$ (чувствительность 62,3%, специфичность 90,5%).
2. При увеличении гуморального отторжения больше 1-й степени в качестве предикторов выступают GLPSLV $-9,94 \pm 1,37\%$, RadSLV $19,36 \pm 3,66\%$, CirSLV $17,83 \pm 4,79\%$, RV-FW $-15,89 \pm 0,89\%$. Увеличивается диагностическая ценность при совместной оценке параметров GLPSLV и RV-FW в диагностике гуморального отторжения (чувствительность – 91,9%, специфичность – 94,6%, негативная предсказательная ценность – 95%, положительная предсказательная ценность – 91,1%).
3. Прослеживается взаимосвязь GLPSLV с перенесенными эпизодами отторжения в отличие от других параметров деформации и механики.
4. Методика *2D-speckle-tracking echocardiography* позволяет предположить механизм отторжения сердечного трансплантата, показывает взаимосвязь между иммунопатологическими и гистологическими изменениями в миокарде и параметрами деформации.
5. Предложена математическая модель прогнозирования (дерево классификации) вероятного гуморального отторжения на основе выделенных предикторов с помощью *2D-speckle-tracking echocardiography*.
6. Методика *2D-speckle-tracking echocardiography* может быть рекомендована в клинической практике в качестве неинвазивного дополнительного к эндомикардиальной биопсии метода динамической оценки жизнеспособности сердечного трансплантата с целью своевременного выявления криза отторжения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем: руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.: Триада, 2014. 143 с. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Pacient s transplantirovannym serdsem: rukovodstvo dlja vrachej po vedeniju pacientov, perenessih transplantaciju serdca. М.: Триада, 2014. 143.
2. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОМТ. Сердечная

- недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6): 8–158. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiologiya*. 2018; 58 (S6): 8–158.
3. Husain AN, Mirza KM. Routine C4d immunohistochemistry in cardiac allografts: long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (12): 1329–1331.
 4. Dandel M, Hummel M. Association between acute rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 850–859.
 5. Berry J. 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 Lung Transplant*. 2013; 32 (12): 1147–1162.
 6. Bader FM. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *Transplant*. 2011; 43 (10): 387.
 7. Насырова АА, Шевченко АО. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантированного сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 331–354. Nasyrova AA, Shevchenko AO. Funktsional'nye pokazateli magistral'nykh arteriy i risk ottorzheniya transplantirovannogo serdtsa. *Transplantologiya: itogi i perspektivy*. Tom VII. 2015 god. Pod red. S.V. Gautier. М.–Tver': Triada, 2016: 331–354.
 8. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov; 24 (11): 1710–1720.
 9. Kobashigawa JA. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (3): 252–269.
 10. Costanzo MR. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (8): 914–956.
 11. Berry GJ, Angelini A, Burke MM. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 601–611. doi: 10.1016/j.healun.2011.02.015.
 12. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report – 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 1078–1094. doi: 10.1016/j.healun.2011.08.003.
 13. Smith JD, Danskin AJ, Laylor RM. The effect of panel reactive antibodies and the donor specific crossmatch on graft survival after heart and heart-lung transplantation. *Transpl Immunol*. 1993; 1: 60–65.

14. Soleimani B, Lechler RI, Hornick PI. Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1781–1785. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01401.x.
15. O'Connor MJ, Keeshan BC, Lin KY, Monos D, Lind C, Paridon SM et al. Changes in the methodology of pre-heart transplant human leukocyte antibody assessment: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Clin Transplant.* 2015; 842–850. doi: 10.1111/ctr.12590.
16. Badano L. 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 European Heart Journal. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16 (9): 919–948.
17. Алехин МН. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (Лекция 2). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011; 3: 107–119. Alekhin MN. Ul'trazvukovyye metodiki ocenki deformatsii miokarda i ih klinicheskoe znachenie. Dvuhmernoe otslezhivanie pjaten seroj shkaly ul'trazvukovogo izobrazhenija miokarda v ocenke ego deformatsii i skruchivanija. *Ul'trazvukovaja i funkcion. diagnostika.* 2011; 3: 107–119.
18. Петрова ЕБ. Возможности методики VVI в оценке показателей систолической функции левого желудочка и всех его сегментов. *Клиническая медицина.* 2013; 5: 56–63. Petrova EB. VVI Technique Possibilities in the Assessment of the Indices of Left Ventricular Systolic Function and All Its Segments. *Klinicheskaja medicina.* 2013; 5: 56–63. [In Russ, English abstract].
19. Ставенчук ТВ, Космачева ЕД, Славинский АА, Чуприненко ЛМ, Шелестова ИА, Барбухатти КО, Порханов ВА. Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата. *Вестн. трансплантологии и искусст. органов.* 2015; 4: 25–32. Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Slavinsky AA, Chuprinenko LM, Shelestova IA, Barbhatty KO, Porkhanov VA. The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 4: 25–32. [In Russ, English abstract].
20. Ставенчук ТВ, Космачева ЕД, Шелестова ИА, Барбухатти КО, Порханов ВА. Роль неинвазивных методов эхокардиографии в диагностике отторжения сердечного трансплантата. *Креативная кардиология.* 2016; 2: 171–181. Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Shelestova IA, Barbhatty KO, Porkhanov VA. The role of noninvasive echocardiography techniques in the diagnostics of heart graft complications. *Kreativnaja kardiologija.* 2016; 2: 171–181. [In Russ, English abstract].
21. Abduch MC, Alencar AM, Mathias WJr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102 (4): 403–412.
22. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (3): 330–339.
23. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients: relation to coronary allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 34 (2): 195–203.
24. Holly G. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23 (4): 351–369.
25. Dalen H, Thornstensen A, Aase SA. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11 (2): 176–183.
26. Ambardekar AV, Alluri N, Patel A. Myocardial Strain and Strain rate from Speckle-Tracking Echocardiography are Unable to Differentiate Asymptomatic Biopsy-Proven Cellular Rejection in the First Year after Cardiac Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (4): 478–485.
27. Goland S. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart.* 2011; 97: 20: 1681–1686.
28. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC. Prognostic utility of right ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients after Orthotopic Heart Transplantation. *The American Journal of Cardiology.* 2017; 1: 189–1895.
29. Ставенчук ТВ. Клинико-диагностическая характеристика эхокардиографических и патоморфологических признаков отторжения у реципиентов после трансплантации сердца: дис. ... канд. мед. наук. К., 2017, 156 с. Stavenchuk TV. Kliniko-diagnosticheskaja harakteristika jehokardiograficheskikh i patomorfolo-gicheskikh priznakov ottorzhenija u recipientov posle transplantatsii serdca. [Dissertation]. K., 2017, 156.
30. Kato T S. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37 (5): 1104–1110.
31. Marciniak A. The potential role of ultrasonic Strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2007; 8 (3): 213–221.
32. Mingo-Santos S. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (10): 1149–1156.
33. Shevchenko AO, Tunyaeva IU, Nasyrova AA. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 4S: S298.
34. Sera F, Kato TS, Farr M. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment – requiring cardiac allograft rejection. *J Cardiac fail.* 2014; 20: 359–364.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018 г.
The article was submitted to the journal on 11.10.2018