

Оценка выживаемости реципиентов сердца на основе иммунологического скрининга антител к лейкоцитарным донорским антигенам и ультразвуковых методов диагностики

Тхатль Л. К.^{1,2}, Ставенчук Т. В.^{1,2}, Халафян А. А.³, Космачева Е. Д.^{1,2}, Пашкова И. А.^{1,2}

Цель. Создание математической модели прогнозирования оценки риска развития гуморального отторжения (AMR) и анализа выживаемости реципиентов с антителами к лейкоцитарным донорским антигенам.

Материал и методы. Проведено одноцентровое исследование на базе "ГБУЗ — НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского". В течение 7 лет проводилось наблюдение 181 реципиента сердца. На основании криза AMR и выявленных антител к лейкоцитарным донорским антигенам (HLA) выделено 5 групп: группа 1 (n=10) — донор-специфические антитела (ДСА) и криз AMR, группа 2 (n=7), пациенты с не-ДСА и кризом AMR, группа 3 (n=17) — пациенты с антителами к HLA, без криза AMR, группа 4 (n=11) с кризом AMR, без идентифицированных антител к HLA, группа 5 (n=87) — пациенты, не имеющие антител к HLA и признаков как AMR, так и клеточного отторжения по данным ЭМБ. Реципиентам проводилось иммунологическое исследование, 2D-speckle-tracking эхокардиография (2D-STE), трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), статистические методы.

Результаты. Предикторами развернутой формы AMR при ТТЭхоКГ являются: конечный диастолический размер левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, фракция выброса, объем правого желудочка. Определены предикторы при использовании методики 2D-STE: глобальный пиковый систолический стрейн, чувствительность (Ч) 86,2%, специфичность (С) — 90,4%; радиарный систолический стрейн, Ч — 75,8%, С — 84,5%; циркулярный систолический стрейн, Ч — 78,6%, С — 84,4%. При учете показателей глобального пикового стрейна левого желудочка и продольного пикового стрейна правого желудочка увеличивается Ч до 91,9%, С — 94,6%, при $p < 0,001$. Выживаемость пациентов с выявленными посттрансплантационными (*de novo*) донор-специфическими антителами позднего периода — 40%, без выявленных донор-специфических антител — 68%. Выделенные предикторы использованы для математического прогнозирования риска AMR.

Заключение. Выявлена взаимосвязь между иммунологическими изменениями и данными ТТЭхоКГ, параметрами деформации и механики сердечного трансплантата. Наличие *de novo* ДСА ограничивает выживаемость, увеличивает риск развития AMR, способствует развитию болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Предложенная модель прогнозирования риска AMR позволит улучшить отдаленные результаты трансплантации сердца.

Ключевые слова: гуморальное отторжение, антитела к донорским антигенам, донор-специфические антитела, пиковый продольный систолический стрейн, 2D-speckle-tracking эхокардиография, искусственная нейронная сеть, выживаемость.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; ³ФГБОУ ВО Кубанский государственный университет, Министерство науки и высшего образования, Краснодар, Россия.

Тхатль Л. К.* — врач-кардиолог кардиологического отделения № 3, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0030-3928, Ставенчук Т. В. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5349-4890, Халафян А. А. — д.т.н., профессор, в.н.с. кафедры прикладной математики, ORCID: 0000-0003-2324-3649, Космачева Е. Д. — д.м.н., главный кардиолог Краснодарского края, заместитель главного врача по лечебной работе, профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Пашкова И. А. — д.м.н., врач-трансфузиолог высшей категории, зав. отделением переливания крови, доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0850-7343.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
laura_namitokova@mail.ru

ТС — трансплантация сердца, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, AMR — гуморальное отторжение, ДСА — донор-специфические антитела, HLA AT — антитела к лейкоцитарным донорским антигенам, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, 2D-STE — 2D-speckle-tracking эхокардиография.

Рукопись получена 18.01.2019
Рецензия получена 13.03.2019
Принята к публикации 21.03.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-44-51>

Assessment of heart transplant recipients survival based on ultrasound diagnostic methods and immunological screening of antibodies to leukocyte donor antigens

Tkhatl L. K.^{1,2}, Stavenchuk T. V.^{1,2}, Halafyan A. A.³, Kosmacheva E. D.^{1,2}, Pashkova I. A.^{1,2}

Aim. To create a mathematical model for predicting an assessment of the risk of antibody-mediated rejection (AMR) and analyze the survival of recipients with antibodies to leukocyte donor antigens.

Material and methods. A single-center study was conducted on the basis of S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1. During the 7 years 181 heart transplant recipients were observed. Based on the AMR crisis and detected antibodies to leukocyte donor antigens (HLA), 5 groups were identified: group 1 (n=10) — donor-specific antibodies (DSA) and AMR crisis, group 2 (n=7) — patients without DSA and AMR crisis, group 3 (n=17) — patients with antibodies to HLA, without AMR crisis, group 4 (n=11) — with AMR crisis, without identified antibodies to HLA, group 5 (n=87) — patients, not having antibodies to HLA and signs of both AMR and cell-mediated rejection (according to endomyocardial biopsy). The recipients underwent immunological tests, 2D-speckle-tracking echocardiography (2D-STE) and transthoracic echocardiography (TTEchoCG). Statistical methods were used to assess the results.

Results. Predictors of the severe form of AMR in TTEchoCG are: left ventricle end-diastolic diameter, interventricular septum thickness, ejection fraction, right ventricle

volume. Predictors were determined using the 2D-STE method: global longitudinal peak strain, sensitivity (SE) — 86,2%, specificity (SP) — 90,4%; radial strain, SE — 75,8%, SP — 84,5%; circular strain, SE — 78,6%, SP — 84,4%. When taking into account the indicators of the global longitudinal peak strain of the left ventricle and the longitudinal peak strain of the right ventricle, SE increases to 91,9%, SP — 94,6%, with $p < 0,001$. The survival rate of patients with identified post-transplant (*de novo*) donor-specific antibodies of the late period is 40%, without identified donor-specific antibodies — 68%. Dedicated predictors are used for mathematical prediction of AMR risk.

Conclusion. The relationship between immunological changes and data of TTEchoCG, deformation parameters and mechanics of a heart transplant was revealed. The presence of *de novo* DSA decline the survival, increases the risk of AMR, and contributes to the development of coronary artery disease. The proposed AMR risk prediction model will improve the long-term results of heart transplantation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-44-51>

Key words: humoral rejection, antibodies to donor antigens, donor-specific antibodies, global longitudinal peak strain, 2D-speckle-tracking echocardiography, artificial neural network, survival.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar; ³Kuban State University, Krasnodar, Russia.

Tkhatl L. K. ORCID: 0000-0003-0030-3928, Stavenchuk T. V. ORCID: 0000-0001-5349-4890, Halafyan A. A. ORCID: 0000-0003-2324-3649, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Pashkova I. A. ORCID: 0000-0003-0850-7343.

Received: 18.01.2019 **Revision Received:** 13.03.2019 **Accepted:** 21.03.2019

На сегодняшний день криз гуморального отторжения (AMR) остается важной диагностической и терапевтической проблемой в трансплантологии сердца [1]. В клинической практике обсуждаются вопросы значимости раннего и позднего отторжения, влияния антител к лейкоцитарным донорским антигенам (антитела к HLA, HLA AT), донор-специфических антител (ДСА) и не-ДСА, идентифицированных в посттрансплантационном периоде (*de novo*), на развитие осложнений и отдаленные результаты трансплантации сердца (ТС) [2, 3]. Исследователи разных стран пришли к выводу о неблагоприятном влиянии антител к HLA, выявленных *de novo*, на прогноз реципиентов сердца. В то же время наличие *de novo* антител к HLA, без признаков дисфункции трансплантата, не всегда указывает на криз AMR [4].

Применение легко доступной, неинвазивной традиционной трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), являющейся первой ступенью обследования в диагностике криза, позволяет выявить изменения параметров, коррелирующих с развернутой картиной отторжения сердечного трансплантата. Однако ТТЭхоКГ и доплерография не являются ранними предикторами отторжения ввиду высокой вариабельности у реципиентов сердца. [5]. Использование более сложной, прикладной методики 2D-speckle-tracking эхокардиографии (2D-STE), зарекомендовавшей себя с начала XX столетия, помогает дополнительно количественно оценить функцию продольных, циркулярных и радиарных волокон левого желудочка, продольных волокон правого желудочка, а также механику сердца [6]. Многие источники литературы указывают на взаимосвязь морфологических изменений ранней стадии отторжения и диагностических параметров методики 2D-STE, что позволяет использовать её для более углубленного изучения нарушения функции трансплантата сердца [6].

В нашей работе мы отдали предпочтение в оценке риска AMR интеллектуальной нейронной сети, которая позволяет увеличить точность полученных результатов.

Целью настоящего исследования явилась разработка искусственной нейронной сети для оценки риска развития AMR, на основе важных факторов риска, выявленных с помощью рутинных исследований в клинической практике, с последующим прогнозированием выживаемости реципиентов сердечного трансплантата.

Материал и методы

В “ГБУЗ-НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского”, г. Краснодар, проведен анализ результатов исследований при мониторинговании 181 реципиента сердца, с 2010г по 2017г. Среди пациентов преобладали мужчины 82,87% (n=150), женщины составили 17,13% (n=31), средний возраст реципиентов 48±11 лет. Выживаемость пациентов за 7 лет наблюдения составила 72%. Все реципиенты сердца обследовались по общепринятому алгоритму в центре. В зависимости от гистологических данных криза AMR и выявленных *de novo* антител к лейкоцитарным донорским антигенам, исследуемые реципиенты были разделены на 5 групп: группа 1 (n=10) — ДСА и криз AMR, группа 2 (n=7), пациенты с не-ДСА и кризом AMR, группа 3 (n=17) — пациенты с антителами к HLA, без криза AMR, группа 4 (n=11) с кризом AMR, без идентифицированных антител к HLA в момент исследования и группа 5, контрольная (n=87) — пациенты не имеющие антител к HLA и признаков как AMR, так и клеточного отторжения по данным эндомиокардиальной биопсии (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 мес., а также по экстренным показаниям при подозрении на криз AMR. Скрининг и идентификация — мультиплексным анализом Luminex, с помощью реагентов LIFECODES.

Традиционная ТТЭхоКГ. Традиционная ТТЭхоКГ проводилась на аппаратах Acuson Siemens SC 2000 и Philips IE 33 согласно стандартному протоколу. Визуализация проходила в В-режиме с оценкой

конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) (КДО ЛЖ, мл), конечного систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ, мл), фракции выброса (ФВ, %), толщины стенок ЛЖ (Т ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, Т МЖП — межжелудочковая перегородка, мм), величины левого предсердия (ЛП, мм) и правого предсердия (ПП, мм). Проводилось определение выпота в полости перикарда и измерение систолического давления легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.). С помощью импульсно-волновой доплерографии (PW) — оценка пика раннего диастолического наполнения (пик E, см/с), пика позднего диастолического наполнения (пик A, см/с), соотношения пиков E/A, IVRT — времени изоволюметрического расслабления. Также измерялись скорости движения кольца митрального клапана — пик Em ЛЖ (диастолическая скорость пика раннего диастолического наполнения при движении кольца митрального клапана), E/Em ЛЖ (соотношение пиков раннего диастолического наполнения к раннее диастолическому смещению тканей митрального кольца), пик S (см/с) — систолический пик. Оценивались с помощью PW TDI боковой части кольца ТК: скорости пиков Em ПЖ, E/Em ПЖ, S ПЖ. Рассчитывались усредненные эхокардиографические параметры каждого из реципиентов в первый период наблюдения после ТС, в момент и после перенесенного криза AMR, и последний период наблюдения.

2D-STE. Во время плановых и экстренных госпитализаций, при подозрении на криз AMR, реципиентам сердца проводилась 2D-STE. В “серошкальном” изображении оценивались полученные сегменты с помощью аппарата Acuson Simens SC 2000. С целью оценки глобальной продольной деформации (GLP S LV, %) использовали апикальную двухкамерную (A2C), трехкамерную (A3C) и четырехкамерную (A4C) позиции [7]. Радианная деформация (Rad S LV, %) определялась для базального отдела по короткой оси ЛЖ в парастернальной позиции. Циркулярную деформацию (Cir S LV, %) определяли 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°). Оценку глобального продольного систолического стрейна правого желудочка определяли из четырехкамерной вершечной проекции (RV-FWS) [7].

Статистические методы. Для описания клинических показателей применяли среднее арифметическое совместно с доверительным интервалом, стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), стандартной ошибкой, медиану с верхней (75%) и нижней квантилями (25%). Для сравнения средних более чем в 2 группах использовали критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение средних при повторных измерениях осуществляли критериями знаков и Вилкоксона. При анализе степени

взаимосвязи между клиническими показателями, группами больных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ структуры взаимосвязи при помощи таблиц сопряженности совместно с критериями Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, статистик Фи, коэффициента сопряженности, коэффициента корреляции Спирмена [8]. Для анализа выживаемости больных и развития AMR применяли кривые Каплана-Мейера. Оценку диагностической эффективности осуществляли ROC-анализом. С целью прогнозирования криза AMR построена искусственная нейронная сеть. Архитектура нейронной сети состоит из двухслойного персептрона. Первое число указывает на количество переменных в модели сети — входные данные, второе и третье — число скрытых и выходных нейронов в модели. Чем больше производительность, тем точнее прогноз. Максимально возможная производительность равна 100%.

Статистические исследования были проведены в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA).

Результаты

По данным ЭМБ из 132 реципиентов у 28 пациентов (21,2%) выявлены признаки AMR в соответствии с критериями рабочей формулировки диагноза Международного общества ТС и легких (WF-ISHILT от 2005г и пересмотр критериев от 2015г). Среди пациентов, имеющих криз AMR — 57% умерших, без криза AMR — 14%. Наибольший процент умерших в группе № 1 — 60%, далее идут группа № 2 — 57%, группа № 4 — 55%, в группе № 5 (без антител к HLA, признаков AMR и клеточного отторжения) всего 17% умерших, в группе № 3 умерших нет.

На первом этапе реципиенты сердца подлежали динамическому наблюдению с помощью ТТЭхоКГ. Вначале определяли оценку средней арифметической и стандартной ошибки (стандартное отклонение, деленное на объем выборки) для параметров ТТЭхоКГ в первый год наблюдения, затем в момент криза AMR и последний период наблюдения. Межгрупповые различия параметров в первый год наблюдения, с помощью критериев Краскела-Уоллиса, выявили однородность исследуемых пяти групп практически по всем показателям ($p < 0,05$). Группа № 5 включает реципиентов, у которых за период наблюдения не было эпизодов AMR и клеточного отторжения. Таким образом, параметры ТТЭхоКГ группы № 5 соответствуют нормативным значениям реципиентов сердечного трансплантата. Группы № 1, 2, 4 — включают реципиентов, которые перенесли криз AMR. Межгрупповые различия последнего года наблюдения выявили статистическую значимость средних для 14 показателей ($p < 0,05$), для 7 параметров статистически значимых изменений не наблюдалось ($p > 0,05$). Итак, в группе № 1 при сравнении показателей пер-

Таблица 1

Параметры деформации и механики в последний год наблюдения для 5 групп

	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4	Группа № 5
GLPS LV, % ¹	-15,57±0,59	-15,66±0,59	-17,82±1,49	-15,45±0,46	-18,26±1,48
RadS LV, % ²	30,67±0,99	30,55±2,08	30,27±2,48	29,22±3,97	31,10±2,46
Cir SLV, % ³	-22,02±1,96	-20,09±1,25	-21,86±2,16	-21,71±1,83	-22,69±2,50
ROTAPEX ⁴	6,41±1,01	5,24±0,91	6,49±1,16	6,68±1,24	5,69±1,14
ROT BASE ⁵	-2,39±6,50	-5,91±1,09	-6,89±0,92	-6,23±1,30	-6,13±1,41
ROT MID ⁶	2,41±0,87	2,88±0,82	1,77±0,92	2,75±0,81	3,21±1,42
TWIST, % ⁷	12,00±1,10	11,75±1,04	12,97±0,96	12,09±1,18	11,93±1,94
RV-FWS, % ⁸	-18,59±1,03	-17,11±0,72	-18,29±1,23	-17,69±1,07	-17,86±1,20

Сокращения: ¹GLPSLV, % — глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ, ²RadSLV, % — радиальный систолический стрейн ЛЖ, ³CirSLV, % — циркулярный систолический стрейн ЛЖ, ⁴ROTAPEX° — ротация апикальных сегментов, ⁵ROTBAS° — ротация базальных сегментов, ⁶ROTMID° — ротация медиальных сегментов, ⁷twist° — скручивание ЛЖ; ⁸GLSRV, % — глобальный систолический стрейн правого желудочка, группа № 1 — пациенты с донор-специфическими антителами и кризом AMR, группа № 2 — с не донор-специфическими антителами и кризом AMR, группа № 3 — с антителами к HLA, без криза, группа № 4 — с кризом AMR, без антител, группа № 5 — контрольная, без криза и антител к HLA.

вого и последнего года наблюдения, можно отметить следующую динамику: статистически значимыми оказались изменение размеров ЛП ($p=0,004$), Т МЖП ($p=0,045$), Т ЗСЛЖ ($p=0,026$), Е/А ($p=0,036$), пик S ЛЖ ($p=0,012$), пик S ПЖ ($p=0,004$), СДЛА ($p=0,004$), ПП ($p=0,004$) при $p<0,05$. В группе № 2 отмечались отличия: ЛП ($p=0,023$), Т МЖП ($p=0,023$), Т ЗСЛЖ ($p=0,041$), Е/А ($p=0,023$), пик S ПЖ ($p=0,023$), СДЛА ($p=0,023$). В группе № 4 следующие изменения: ЛП ($p=0,015$), КДР ЛЖ ($p=0,045$), Т МЖП ($p=0,044$), Т ЗСЛЖ ($p=0,002$), пик А ($p=0,026$), Е/ЕмЛЖ ($p=0,036$), СДЛА ($p=0,045$), ПП ($p=0,045$), IVRT ($p=0,026$), DT ($p=0,026$).

С целью выявления предикторов AMR, для параметров стандартной ТТЭхоКГ проведен корреляционный анализ, показавший статистически значимое ($p<0,05$) отличие в группах по кризу для ЛП, КДР ЛЖ, ТМЖП, ПЖ и ФВ. Все показатели со статистически значимыми корреляциями можно использовать в качестве предикторов моделей.

На втором этапе обследовали реципиентов с помощью методики 2D-STE. Вначале провели оценку средней арифметической и стандартной ошибки для параметров деформации и механики в первый период наблюдения, затем в момент криза AMR и последний период наблюдения. Результаты группы № 5 соответствуют нормативным значениям реципиентов сердечного трансплантата вне криза. Критерий Краскела-Уоллиса не обнаружил статистической значимости отличия средних значений параметров в группах для первого года наблюдения ($p>0,05$).

В момент криза AMR выявлены существенные изменения параметров деформации и механики, так GLP S LV, % равен $-9,94\pm 1,37$, Rad S LV, % $19,36\pm 3,66$, Cir S LV, % $-17,83\pm 4,89$, ROTAPEX° $4,51\pm 1,46$, ROTBASE° $4,75\pm 2,12$, ROTMID° $1,94\pm 1,41$, TWIST, % $8,90\pm 1,85$, RV-FWS, % $-15,89\pm 0,89$.

Так, возможными диагностическими критериями криза AMR являются: глобальный пиковый систолический стрейн, чувствительность (Ч) $86,2\%$, специфичность (С) — $90,4\%$; радиарный систолический стрейн, Ч — $75,8\%$, С — $84,5\%$; циркулярный систолический стрейн, Ч — $78,6\%$, С — $84,4\%$; скручивание ЛЖ, Ч — $66,7\%$, С — $94,2\%$ при $p<0,001$. При учете показателей GLPSLV и продольного пикового стрейна правого желудочка увеличивается Ч до $91,9\%$, С — $94,6\%$, при $p<0,001$ в диагностике криза AMR.

В таблице 1 представлены параметры деформации и механики при динамическом отслеживании реципиентов на протяжении 7 лет. Пациенты группы № 1, 2 и 4 к этому моменту перенесли криз AMR. В группе № 1 выявлено изменение следующих показателей: GLPS LV ($p=0,004$), ROT BASE ($p=0,045$). В группе № 2 статистически значимое изменение претерпели: GLP S LV ($p=0,023$), Rad S LV ($p=0,042$), Cir S LV ($p=0,023$). В группе № 4 GLP S LV ($p=0,015$), Rad S LV ($p=0,046$).

Пациенты, у которых в анамнезе встречался криз AMR, имели статистически значимое изменение следующих параметров: GLP S LV, Rad S LV, Cir S LV. Эти показатели могут выступать хорошими предикторами адекватной модели предсказания возможности развития криза AMR.

Далее проведен анализ реципиентов с идентифицированными *de novo* антителами к HLA в разные сроки после ТС. Определена оценка выживаемости реципиентов с антителами к HLA в раннем и позднем посттрансплантационном периоде, вероятность развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАТС), сравнительная характеристика выживаемости с кризом AMR и клеточного отторжения.

Из 34 реципиентов с антителами к HLA у 16 ($47,06\%$) идентифицированы ДСА, 18 ($52,94\%$) реципиентов имели не-ДСА.

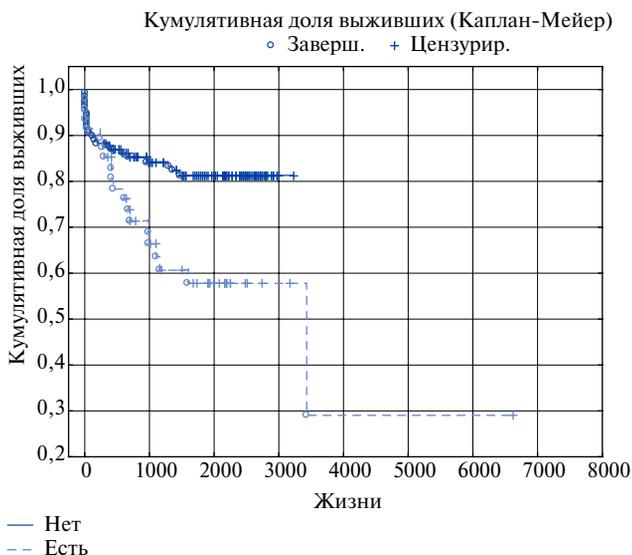


Рис. 1. Риски AMR для пациентов с антителами к HLA и без антител к HLA.



Рис. 2. Риски развития AMR для реципиентов с донор-специфическими антителами и без ДСА.

Используя ранговые корреляции Спирмена, выявлены статистически значимые ($p < 0,05$), умеренные взаимосвязи ДСА и криза AMR ($r_s = 0,325$). Определены слабые взаимосвязи ДСА и БКАТС ($r_s = 0,224$), слабые взаимосвязи ДСА и криза клеточного отторжения ($r_s = 0,162$).

Следующим этапом, с целью оценки выживаемости реципиентов сердца с идентифицированными антителами к HLA, а также вероятности прожить реципиенту больше указанного периода времени без криза AMR и других осложнений посттрансплантационного периода, применены кривые выживаемости Каплана-Мейера. При этом в терминологии анализа выживаемости пакета STATISTICA полным событием, или завершенным, будем считать наступление криза или другого осложнения, а цензурированным — его не наступление. Поэтому риском AMR (БКАТС, клеточного отторжения) будем называть вероятности того, что больной мог прожить больше указанного времени без наступления этого события.

Для выявления риска развития AMR у пациентов с антителами к HLA, построены кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 1). У пациентов с *de novo* HLA AT возможность прожить без криза AMR более 5 лет, а точнее 3500 дней, составляет всего 29%. Первые 1000 дней после ТС кривая выживаемости снижается быстро и начиная с 1500 дня до 3400 дня, происходит некоторая стабилизация кривой, а с 3400 дня резко возрастает риск развития AMR. В то же время вероятность больных без антител к HLA прожить более 3000 дней, не получив криз AMR, выше и равна 80%. На рисунке 2 отображена возможность прожить больше указанного периода времени без криза AMR пациентам с *de novo* ДСА и без ДСА. Видно, что риск получить криз AMR у пациентов

с ДСА еще выше, чем для пациентов с HLA AT *de novo*. Так, вероятность прожить без AMR больше 1000 дней составляет всего 0,19, т.е. только 19% реципиентов имеют шанс прожить без AMR более 1000 дней. В то же время риск развития AMR у пациентов без ДСА значительно ниже, так вероятность прожить более 1500 дней равна 80%, а вероятность прожить более 3400 дней составляет 40%.

Анализ кривых Каплана-Мейера для пациентов с ДСА и другими осложнениями посттрансплантационного периода показал, что вероятность развития клеточного отторжения и БКАТС у пациентов с ДСА ниже, по сравнению с AMR. Так, 78% реципиентов имеют возможность прожить без клеточного отторжения больше 1000 дней, 62% могут прожить больше 1800 дней без БКАТС. На рисунке 3 представлены графики выживаемости реципиентов с антителами к HLA и без антител к HLA. До 2000 дня выживаемость примерно одинаковая. Но, в период более 2000 дней, выживаемость пациентов с антителами к HLA (59%) ниже, чем у пациентов без антител к HLA (66%).

Выживаемость пациентов с донор-специфическими антителами и без ДСА приведена на рисунке 4. Из графика видно, что вероятность прожить более 2000 дней для пациентов, имеющих ДСА ниже и равна 40%, по сравнению с пациентами без циркулирующих ДСА, у которых выживаемость составила 68%.

Для сравнительного анализа выживаемости пациентов с идентифицированными антителами позднего периода — три и более лет, после ТС и пациентов без антител к HLA, на рисунке 5 представлены кривые Каплана-Мейера. На графике видно резкое снижение кривой выживаемости после 1000 дня для пациентов с антителами, выявленными в поздний период.

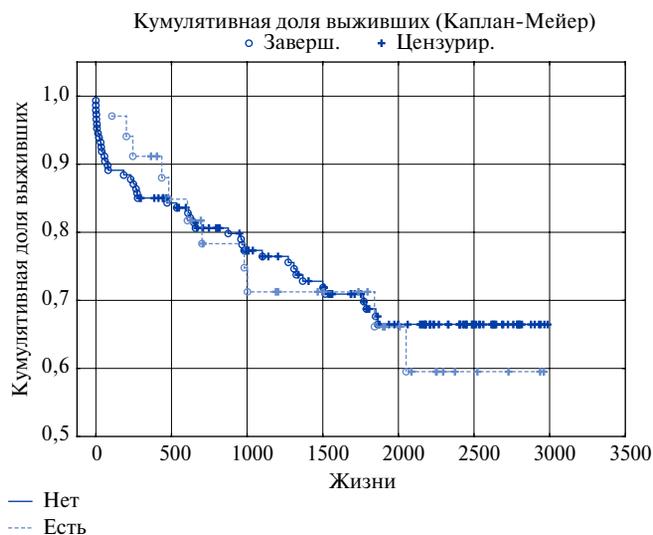


Рис. 3. Выживаемость пациентов с идентифицированными антителами к HLA *de novo*.

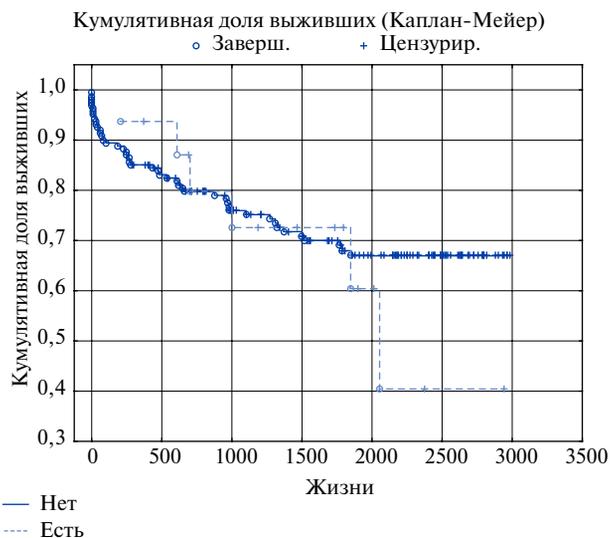


Рис. 4. Выживаемость пациентов с идентифицированными ДСА *de novo*.
Сокращение: ДСА — донор-специфические антитела.

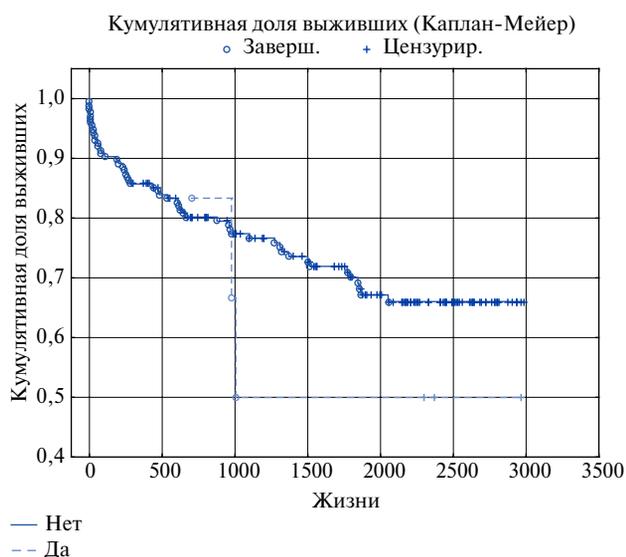


Рис 5. Выживаемость пациентов с идентифицированными антителами в позднем периоде после ТС.



Рис 6. Выживаемость пациентов с идентифицированными антителами в раннем периоде после ТС.

При этом, вероятность прожить более 1000 дней для пациентов с HLA AT равна 50%, пациентов без антител к HLA эта вероятность значительно выше и равна 78%. У пациентов без антител к HLA происходит постепенное снижение функции выживаемости и к 2100 дню составляет 68%, что выше выживаемости в этот же период пациентов с антителами к HLA — 50%.

Из рисунка 6, на котором показана выживаемость пациентов с антителами к HLA, появившимися в ранний период — первый месяц после ТС, и без антител к HLA видно, что кривая выживаемости пациентов с HLA AT, после примерно 300 дня, резко снижается и к 400 дню достигает 75%. Для пациентов без выявленных HLA AT к 400 дню более высокая

выживаемость — примерно 85% пациентов могут прожить более 400 дней после ТС, но в целом, с увеличением количества прожитых дней выживаемость снижается и к 1800 дню достигает 65%, с 2000 дня выживаемость стабилизируется на уровне 50%.

Таким образом, сравнение выживаемости пациентов с идентифицированными антителами в разные периоды времени после ТС показало, что антитела к HLA, появившиеся в позднем периоде после ТС, приводят к худшей выживаемости реципиентов — 50%, по сравнению с появлением антител у реципиентов в ранний посттрансплантационный период — 75%.

Нейронная сеть. Выявленные предикторы с помощью наших методов исследования можно исполь-

зовать в построении искусственной нейронной сети с целью определения риска AMR. Программой было сгенерировано около 400 сетей, из которых выбрана сеть, обладающая наилучшими прогностическими способностями. Архитектура двухслойного перцептрона состоит из трех слоев. Первый указывает на количество переменных в модели сети — 14, соответствует входным показателям: восемь количественных — GLP S LV, Rad S LV, Cir S LV, GL S RV, КДР ЛЖ, Т МЖП, ВФ, ПЖ и три качественных показателя — ДСА, не-ДСА, HLA AT, каждый из которых может принимать по два значения (да, нет), всего качественные переменные принимают 6 значений. Промежуточный слой содержит 16 элементов. На последнем слое 2 нейрона (да, нет), которые прогнозируют возможность криза AMR у пациентов. Доли правильно классифицированных больных в обучающей, контрольной и тестовой выборке приняли самые высокие значения — 100%, 100%, 89,47%, поэтому можем считать сеть приемлемой для решения задачи прогнозирования возможности криза AMR у пациентов. Общая прогностическая способность сети 98,49%.

Обсуждение

Исследование показало низкую выживаемость пациентов с *de novo* антителами к HLA, особенно с ДСА — 40%, по сравнению с реципиентами без ДСА — 68%, что сопоставимо с данными других исследователей. Smith JD, et al. провели ретроспективный анализ группы реципиентов с *de novo* ДСА и выявили низкую выживаемость реципиентов (HR=3,198), что сопоставимо с результатами нашего исследования [9]. Аналогично, исследовав выживаемость реципиентов сердца с ДСА, Coutance G, et al. установили, что 15-летняя выживаемость была самой высокой среди реципиентов без ДСА по сравнению с теми, у которых идентифицировали ДСА (70% против 47%). Следовательно, скрининг и идентификация антител к HLA, в частности ДСА *de novo*, предоставляет наиболее полную информацию для клинического наблюдения за реципиентами с риском AMR [10, 11].

Значения деформации и механики сердца в нашем исследовании совпадают с нормативным диапазоном у здоровых пациентов, представленным европейской ассоциацией эхокардиографии (ЕАЕ) [12, 13]. В работе показано, что при кризе AMR без антител и с выявленными антителами к комплексу HLA

в качестве предикторов могут выступать глобальный пиковый систолический стрейн ($-9,94 \pm 1,37\%$) Ч — 86,2%, С — 90,4%, радиарный систолический стрейн ($19,36 \pm 3,66\%$) Ч — 75,8%, С — 84,5%, циркулярный систолический стрейн ($-17,83 \pm 4,79\%$) Ч — 78,6%, С — 84,4%, глобальный стрейн правого желудочка ($-15,89 \pm 0,89\%$) при $p < 0,001$. При учете показателей GLP S LV и продольного глобального стрейна правого желудочка увеличивается Ч до 91,9%, С — 94,6%, при $p < 0,001$ в диагностике AMR.

Проведя многофакторный анализ параметров ТТЭхоКГ в первый период наблюдения и до развития развернутой картины криза отторжения, нам удалось выделить предикторы развернутой формы AMR, для параметров КДР ЛЖ, Т МЖП, ВФ и ПЖ выявлены статистически значимые изменения при $p < 0,05$ [14]. Изменения наиболее значимы у пациентов, имеющих ДСА.

Настоящее исследование показало взаимосвязь между изменением параметров деформации и механики сердечного трансплантата, показателей ТТЭхоКГ (объема левого и правого желудочка, фракции выброса, толщины межжелудочковой перегородки) и иммунопатологическими данными, такими, как выявление антител к HLA.

Заключение

1. Скрининг и идентификация *de novo* ДСА, с целью оценки риска и мониторинга AMR, предоставляет наиболее полную информацию для клинического наблюдения за реципиентами сердца. Идентифицированные антитела к HLA позднего периода приводят к кризу AMR и снижению функции выживаемости реципиентов.

2. Предложена модель нейронной сети для определения риска AMR, включающая предикторы ТТЭхоКГ, 2D-STE, диагностированные посттрансплантационные антитела к HLA, возраст и пол реципиента (доли правильно классифицированных больных приняли самые высокие значения — 100%, 100%, 89,47%). Общая прогностическая способность сети 98,49%. Нейронная сеть может быть приемлемой для решения задачи прогнозирования возможности криза AMR у пациентов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Gautier SV. Transplantology: results and perspectives. Volume VIII. 2016. Tver': Triada, 2017.p. 367. (In Russ.) Готье С.В. Трансплантология: результаты и перспективы. Том 8. 2016 год. Тверь.: Триада, 2017 р. 367.ISBN 978-5-94789-577-3.
2. Gautier SV. Heart transplant patient: a guide for physicians to manage heart transplant patients. Tver': Triada, 2014. p. 143. (In Russ.) Готье С.В. Пациент с трансплантированным сердцем: руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Тверь.: Триада, 2014 р 143. ISBN 2227-8397.
3. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, et al. 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;30:601-11. doi:10.1016/j.healun.2011.02.015.
4. Mangiola M, Marrari M, Feingold B, Zeevi A. Significance of Anti-HLA Antibodies on Adult and Pediatric Heart Allograft Outcomes. *Front Immunol.* 2017;27:8(4). doi:10.3389/fimmu.2017.00004.
5. Chernyavskiy KHM, Doronin DV, Fomichev AV. Effective drug correction of acute right ventricular failure in a recipient with borderline pulmonary hypertension after orthotopic heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014;16(4):101-5. (In Russ.) Чернявский Х.М., Доронин Д.В., Фомичев А.В. Эффективная медикаментозная коррекция острой правожелудочковой недостаточности у реципиента с пограничной легочной гипертензией после ортотопической трансплантации сердца. *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* 2014;16(4):101-5. doi:10.15825/1995-1191-2014-4-101-105.
6. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, et al. 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):330-9. doi:10.1016/j.echo.2014.10.015.
7. Stavenchuk TV, Kosmacheva ED, Shelestoval A, et al. The role of non-invasive methods of echocardiography in the diagnosis of cardiac graft rejection. *Kreativnaya kardiologiya.* 2016;2:171-81. (In Russ.) Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., и др. Роль неинвазивных методов эхокардиографии в диагностике отторжения сердечного трансплантата. *Креативная кардиология.* 2016;2:171-81. doi:10.15275/kreatkard.2016.02.07.
8. Khalafyan A. A. STATISTICA 6. Statistical data analysis. M.: Binom, 2010. p. 528. (In Russ.) Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М.: Бином, 2010 р. 528. ISBN: 978-5-9518-0215-6.
9. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant.* 2011;11(2):312-9. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03383.
10. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(8):1050-7. doi:10.1016/j.healun.2015.03.002.
11. Loupy A, Toquet C, Rouvier P, et al. Late failing heart allografts: pathology of cardiac allograft vasculopathy and association with antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(1):111-20. doi:10.1111/ajt.13529.
12. Miller CA. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart.* 2013;99(7):445-53. doi:10.1136/heartjnl-2012-302759.
13. Dalen H, Thornstensen A, Aase SA, et al. 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):176-83. doi:10.1093/ejehocardi/jep194.
14. 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):919-48. doi:10.1093/ehjci/jev139.