

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-4-47-61

АНТИТЕЛОПОСРЕДОВАННОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

В.С. Кван¹, Н.Н. Колоскова¹, Ю.А. Качанова¹, Н.Н. Сайфуллина¹, А.Ю. Гончарова¹,
Л.Б. Круглый¹, А.О. Шевченко¹⁻³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Роль антителоопосредованного отторжения в прогнозе выживаемости реципиентов сердца изучается в клинической трансплантологии более 20 лет. Данный патологический процесс выступает значимым фактором риска развития сердечной недостаточности и васкулопатии трансплантата. Антителоопосредованное отторжение является результатом активации гуморального иммунного звена и выработки донор-специфических антител, которые вызывают повреждение миокарда за счет системы комплемента. Наличие донор-специфических антител связано с более низкой выживаемостью аллотрансплантата. Лечение антителоопосредованного отторжения должно проводиться с учетом степени отторжения и наличия или отсутствия дисфункции трансплантата. Основным принцип лечения заключается в ингибировании системы гуморального иммунитета на разных уровнях. В настоящее время в мировой клинической практике достигнуты значительные успехи в изучении данного вопроса, однако требуются дальнейшие исследования для определения и разработки оптимальных схем лечения пациентов с гуморальным отторжением трансплантата сердца.

Ключевые слова: антителоопосредованное (гуморальное) отторжение, дисфункция трансплантата сердца, донор-специфические антитела, трансплантация сердца.

ANTIBODY-MEDIATED REJECTION IN HEART TRANSPLANTATION

V.S. Kvan¹, N.N. Koloskova¹, Yu.A. Kachanova¹, N.N. Sayfullina¹, A.Yu. Goncharova¹,
L.B. Krugly¹, A.O. Shevchenko¹⁻³

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The role of antibody-mediated rejection in predicting survival among heart recipients has been studied in clinical transplantology for over 20 years. This condition is a significant risk factor for heart failure and graft vasculopathy. Antibody-mediated rejection results from activation of the humoral immune system and production of donor-specific antibodies that cause myocardial injury through the complement system. The presence of donor-specific antibodies is associated with lower allograft survival. Treatment of antibody-mediated rejection should take into account the rejection category and the presence or absence of graft dysfunction. The main principle of treatment is to suppress humoral immunity at different levels. World clinical practice has made significant inroads into the study of this issue. However, further research is required to identify and develop optimal treatment regimens for patients with humoral rejection in cardiac transplantation.

Keywords: antibody-mediated (humoral) rejection, graft dysfunction, donor-specific antibodies, heart transplantation.

Для корреспонденции: Кван Вера Сергеевна. Адрес: 123182, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (966) 326-28-24. E-mail: vergy2008@mail.ru

Corresponding author: Vera Kvan. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (966) 326-28-24. E-mail: vergy2008@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Потребовалось около 25 лет для признания антителоопосредованного отторжения (гуморальное отторжение; AMR) самостоятельным заболеванием, разработки критериев диагностики и схем лечения [1]. Первые сообщения о новом типе отторжения трансплантата сердца при отсутствии лимфоцитарной инфильтрации в биоптатах появились еще в конце 1980-х годов [2], и только в 2003 году в Национальном институте здравоохранения была проведена первая конференция, посвященная этому вопросу [3]. Со временем роль отложения компонентов комплемента в тканях и иммунного повреждения трансплантата сердца все больше возрастала [4].

В 2010 году международным консенсусом ISHLT (Международное общество трансплантации сердца и легких) с участием 67 трансплантологических центров были определены критерии предварительного патологического диагноза AMR и введено понятие бессимптомного гуморального отторжения, наличие которого оказывало влияние на выживаемость пациента и аллографта, были даны рекомендации относительно частоты выполнения эндомикардиальных биопсий, лечения и определены задачи для будущих клинических испытаний [5]. В 2013 году под руководством директора отделения тяжелых сердечных заболеваний Медицинского центра Cedars Sinai, Лос-Анджелес, J.A. Kobashigawa были стандартизованы патологические критерии антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца [1], согласно которым AMR начал считаться патологоанатомическим диагнозом независимо от наличия или отсутствия дисфункции трансплантата. Также в документе были обозначены сроки рутинного мониторинга донор-специфических антител.

Для диагностики гуморального отторжения стали требоваться проведение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с гистологическим исследованием биоптатов, иммунопероксидазный тест и реакция иммунофлюоресценции на компонент комплемента C4d, выполняемые через 2 недели, 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации. Наличие отложений комплемента позволяло заподозрить диагноз AMR. Проводился мониторинг циркулирующих донор-специфических антител с помощью твердофазного метода также через 2 недели, 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации [1].

Цркулирующие антитела не всегда можно выявить у пациентов с клиническими и патологическими признаками AMR, однако их можно обнаружить у пациентов с бессимптомным течением [6]. Для постановки диагноза антителоопосредованного отторжения требуется наличие клинических проявлений дисфункции трансплантата, морфологических изменений при ЭМБ в виде повреждения микросо-

удов, обусловленного преимущественно отложением компонента комплемента C4d, а также наличие циркулирующих донор-специфических антител. Несмотря на прогностическую важность каждого из этих трех критериев [7], обнаружение хотя бы двух из них требует начала специфического лечения [8].

К первоначальным методам лечения антителоопосредованного отторжения относились пульс-терапия глюкокортикостероидами, плазмаферез и инфузия внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Позднее эти методы были дополнены введением ритуксимаба, бортезомиба и антител к компонентам комплемента [3]. Использование базисной иммуносупрессивной терапии такролимусом и микрофенолатом мофетиллом оказалось наиболее эффективным для профилактики AMR при наименьшем количестве побочных эффектов [9].

Классификация AMR

Согласно актуальным диагностическим критериям, диагноз AMR устанавливается по данным эндомикардиальной биопсии и классифицируется на степени антителоопосредованного отторжения (pAMR) 0–3 в зависимости от наличия специфических гистологических и иммунопатологических изменений, которые либо присутствуют изолированно – pAMR-1 (предполагаемое гуморальное отторжение), либо в сочетании – pAMR-2 (подтвержденное гуморальное отторжение), и pAMR-3 (тяжелое гуморальное отторжение) [8]. Классификация представлена в табл. 1.

Распространенность

Вследствие большого числа постоянно меняющихся диагностических критериев AMR (в которые были включены как гистопатологические изменения при ЭМБ, так и наличие/отсутствие клинических проявлений), а также различной частоты проводимых скрининговых исследований, распространенность антителоопосредованного отторжения, выявленного при биопсии, значительно варьировала в разных источниках (начиная с 1986 года) – от 3 до 85% [10].

По данным Kfoury et al., распространенность гуморального отторжения к 100-дневному периоду после трансплантации сердца (ТС) составила 85% при использовании в качестве диагностических критериев гистологических изменений и данных реакции иммунофлюоресценции, полученных при выполнении рутинной эндомикардиальной биопсии у 870 реципиентов сердца [11].

В исследование Michaels et al., направленное на изучение гуморального отторжения трансплантата сердца, было включено 600 пациентов. За период наблюдения с июля 1997-го по январь 2001 г. у 56 реципиентов было выявлено антителоопосредованное

отторжение трансплантата сердца по результатам 116 биопсий.

Из этой группы пациентов у 44 (от 4 до 74 лет, 77 ЭМБ) было выявлено изолированное антителоопосредованное отторжение, у 12 пациентов оно сочеталось с клеточным отторжением. Диагноз AMR устанавливался по иммунофлюоресцентным (наличие иммуноглобулина, отложение компонентов комплемента C1q и C3 в капиллярах, или по наличию CD58⁺ клеток при иммунопероксидазном анализе), а также гистологическим критериям (отек интерстиция, микротромбозы). Следует отметить, что несмотря на то, что в исследуемой когорте женщины составляли только 26% от всех пациентов, среди пациентов с гу-

моральным отторжением их доля составила 52% (23 из 44). Кроме того, у женщин отмечалась более высокая распространенность дисфункции трансплантата сердца (65%) [12].

Crespo-Leiro et al. [13], сообщили о распространенности AMR <3% при использовании критериев дисфункции трансплантата и отложения компонента комплемента C4d в капиллярах. При использовании критериев ISHLT 2004 и 2006 гг., включающих, в том числе, дисфункцию трансплантата, серологические признаки наличия донор-специфических антител (ДСА) и признаки отложения компонентов комплемента в капиллярах при ЭМБ, частота AMR составила 3 и 5% соответственно [14].

Таблица 1

Классификация AMR по ISHLT (2011 г.)
ISHLT AMR grading scale (2011)

Степень	Патологические признаки
pAMR 0 AMR отсутствует	Отсутствуют гистологические и иммунологические признаки AMR, донор-специфические антитела не выявляются
pAMR 1 (H+) Гистопатологические признаки AMR	Только гистологические изменения, донор-специфические антитела отсутствуют
pAMR 1 (I+) Иммуногистохимические признаки AMR	Определяется высокий уровень ДСА в сыворотке крови, а также продукты активации компонентов комплемента, фибрин и продукты его деградации
pAMR 2 Подтвержденное AMR	Как гистологические, так и иммунопатологические признаки AMR
pAMR 3 Тяжелое AMR	Интерстициальные кровоизлияния, отек и фрагментация капилляров, некротизирующий васкулит, мононуклеарная инфильтрация миокарда, пикноз ядер и кариорексис. Быстро нарастает сердечная недостаточность и отмечается высокий риск потери трансплантата

Примечание. AMR – антителоопосредованное отторжение; pAMR – степень антителоопосредованного отторжения; ДСА – донор-специфические антитела.

Note. AMR – antibody-mediated rejection; pAMR – pathological antibody-mediated rejection category; ДСА – donor-specific antibody.

Таблица 2

Факторы риска антителоопосредованного отторжения [10, 12, 15]
AMR risk factors [10, 12, 15]

1. Женский пол
2. Наличие донор-специфических антител
3. Повышенный индекс панель-реактивных антител (ПРА)
4. Наличие цитомегаловирусной инфекции по данным серологического исследования
5. Механическая поддержка кровообращения в анамнезе
6. Использование муромонаба-CD3 в качестве индукционной терапии и развитие антител против мышечных моноклональных антител
7. Ретрансплантация сердца
8. Количество беременностей в анамнезе
9. Положительный кросс-матч тест

Факторы риска развития гуморального отторжения

Факторы риска развития антителоопосредованного отторжения представлены в табл. 2.

Следует отметить, что у женщин AMR встречается значительно чаще, чем у мужчин, и его распространенность достигает 50% от общего числа реципиентов сердца, несмотря на то что трансплантация сердца женщинам проводится значительно реже, чем мужчинам.

На настоящий момент выявлена прочная корреляция между наличием циркулирующих антител к лейкоцитарным антигенам человека (анти-HLA) и гистологическими признаками антителоопосредованного отторжения [16, 17].

Патогенез антителоопосредованного отторжения трансплантата

Развитие антителоопосредованного отторжения обусловлено возникновением иммунного ответа реципиента, заключающегося в выработке донор-специфических антител, направленных против лейкоцитарных антигенов человека и других не-HLA антигенов, которые могут экспрессироваться на эндотелии сосудов аллографта [18].

Патологический процесс, инициируемый реакцией антиген–антитело, локализуется преимущественно на эндотелии сосудов аллографта, при этом в одних случаях возможно развитие устойчивости трансплантата к антителоопосредованной реакции, а в других возникает ишемическое повреждение, которое сопровождается диффузным поражением миокарда, дисфункцией трансплантата с развитием сердечной недостаточности, а также болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) [4].

ДСА-индуцированное повреждение может протекать без участия системы комплемента. Наиболее мощными активаторами комплемента являются IgG подкласса 3, однако возможно также участие IgG 4, которые часто связываются с IgG 2 в «некомплементирующий комплекс» [19].

Следует отметить, что против HLA эпитопов обычно возникает поликлональная иммунная реакция, в которой участвуют несколько подклассов IgG, что приводит к различным механизмам повреждения аллографта. Таким образом, считавшаяся ранее обязательной связь между AMR и системой комплемента в настоящее время становится предметом дискуссий, так как развитие AMR возможно даже при отсутствии отложения компонентов комплемента в капиллярах [18].

Прогноз

Гуморальное отторжение может приводить к дисфункции трансплантата и повышению смертности реципиентов сердца, а также к повышению частоты развития БКАПС [20].

Clerkin et al. в Колумбийском университете, США провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены 689 пациентов с гуморальным отторжением, выявленным в разные сроки после трансплантации сердца. Более чем у трети пациентов было диагностировано AMR в поздние сроки после операции (в среднем 1084 дня), у остальных реципиентов средний срок возникновения AMR составил 23 дня. Было выявлено, что раннее отторжение коррелирует с более низкой частотой развития дисфункции трансплантата (25,6%) и дальнейший прогноз выживаемости у данной группы пациентов не отличается от реципиентов без гуморального отторжения трансплантата. Напротив,

более чем у половины пациентов с поздним AMR (56%) возникала дисфункция трансплантата. Кроме того, позднее AMR коррелировало с более высокой частотой развития БКАПС (50% в течение 1 года) и более высокой смертностью. Авторы предполагают, что к развитию БКАПС приводит опосредованное антителами повреждение эндотелия и развитие микрососудистого воспаления [21].

В исследовании Michaels et al. гемодинамические нарушения были выявлены у 47% реципиентов. Через год после трансплантации у пациентов с AMR наблюдалась более высокая распространенность БКАПС, чем в контрольной группе (15% против 5%, $p = 0,09$). Через 5 лет у 86% пациентов с AMR была выявлена БКАПС, по сравнению с 22% в контрольной группе [12, 20].

Выявление антителоопосредованного отторжения аллографта в течение 1 года после трансплантации, поздняя диагностика хронического AMR в сочетании с дисфункцией трансплантата связаны с 50–60% смертностью [22].

ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Исследование, проведенное Manfredini et al., показало, что выявление донор-специфических антител служит точным прогностическим маркером антителоопосредованного отторжения, но тем не менее может не иметь клинического значения. Для стратификации риска осложнений AMR и выработки стратегии лечения требуется определение подклассов донор-специфических антител и активности связывания комплемента [18].

Наличие у пациента донор-специфических антител до операции трансплантации сердца – известный фактор риска плохой выживаемости аллографта и реципиента, особенно в первый год после операции [23].

Доказано, что наличие антител к лейкоцитарным антигенам человека в крови реципиентов сердца («гуморальная сенсibilизация») сопровождается повышением частоты острого отторжения трансплантата и более низкой выживаемостью пациентов [24].

Развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца является основной причиной дисфункции трансплантата в долгосрочном периоде (через 5–7 лет) после операции. БКАПС имеет многофакторную природу, с участием как иммунных, так и неиммунных механизмов. При трансплантации сердца часто отмечается несовпадение по HLA-антигенам, из чего следует, что продукция ДСА после трансплантации может вносить вклад в прогрессирование данного заболевания [23].

Выявление возникших *de novo* донор-специфических антител (dnДСА) в мировой клинической практике проводится с помощью твердофазного метода на платформе Luminex®. Для выявления пациентов с

повышенным риском антителоопосредованного отторжения трансплантата используется неинвазивный биомаркер. Универсальность проведения твердофазного метода на платформе Luminex® заключается не только в стратификации риска и прогнозировании отторжения аллогraftа перед трансплантацией, но и в возможности выполнения скрининговых исследований с целью контроля эффективности проводимой терапии в периоперационном периоде [25].

В настоящее время важную роль в обследовании реципиентов сердца играет выявление HLA-антигенов А, В и DR и измерение степени сенсибилизации к ним. Кроме того, общепринятым считается исследование крови потенциальных реципиентов сердца на наличие циркулирующих антител против HLA-антигенов с целью определения индекса панель-реактивных антител (ПРА). Результат ПРА-теста обычно представляется в процентах панельной реактивности (то есть отношения числа лунок с положительной реактивностью к общему числу лунок $\times 100$). При значительном повышении значения ПРА требуется направленное исследование крови реципиента против лимфоцитов потенциального донора – реакция перекрестного совпадения (кросс-матч).

Показания к лечению сенсибилизированных пациентов перед трансплантацией сердца значительно варьируют. Betkowski et al. из Медицинского центра Университета Сент-Луиса, Миссури, опросили руководителей 65 центров, занимающихся трансплантацией органов в США на предмет применения в этих центрах протоколов исследования ПРА и лечения сенсибилизированных пациентов. Подобное лечение проводилось в 39 из 65 опрошенных центров. Программы лечения включали внутривенную инфузию иммуноглобулинов (21 из 39; 53,8%), плазмаферез (17 из 39; 43,6%), назначение циклофосфида (11 из 29; 28,2%), микофенолата мофетила (9 из 39; 23,1%) и азатиоприна (1 из 39; 2,6%).

В части протоколов лечение проводилось до трансплантации независимо от индекса ПРА (9 из 39; 23,1%) или непосредственно перед операцией (6 из 39; 15,4%), а в 4 центрах использовался индивидуальный подход к ведению реципиентов (4 из 39; 10,2%). В пяти программах терапия проводилась только сенсибилизированным пациентам, находящимся на механической поддержке кровообращения (МПК).

Аналогично в другом одноцентровом исследовании было предположено, что у реципиентов сердца с предсуществующими Т- и В-лимфоцитарными ПРА = 10%, несмотря на отрицательную реакцию перекрестного совпадения (кросс-матч) к моменту трансплантации, встречаются более ранние и более тяжелые эпизоды отторжения со значительно более низкой выживаемостью [26].

Ретроспективный анализ данных 19 443 реципиентов сердца из регистра UNOS между октябрём 1987 г. и декабрём 1996 г. показал, что повышенное значение ПРА (20%) коррелирует со значительно более высоким риском летального исхода. Риск прогрессивно увеличивается параллельно с индексом ПРА и выше у пациентов, находившихся на механической поддержке кровообращения [24].

Реакцию кросс-матч у реципиентов сердца обычно проводят при наличии повышенного значения предтрансплантационных ПРА. Гуморальная сенсибилизация может возникать вследствие предшествующих гемотрансфузий, беременностей, а также использования механической поддержки кровообращения в качестве «моста» к трансплантации.

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Nwakanma et al., в период с 1 января 2000-го по 31 декабря 2004 г. у первичных реципиентов сердца (все пациенты, которым была выполнена ретрансплантация сердца, были исключены) анализировалась связь между индексом ПРА после трансплантации и три конечные точки: выживаемость пациента, выживаемость аллогraftа, а также развитие отторжения в течение 1 года после трансплантации.

Исследование панель-реактивных антител перед трансплантацией сердца суммарно было проведено у 8160 первичных реципиентов сердца. Все пациенты были разделены на 4 группы: значение ПРА 0% у 6481 (79,4%) пациентов (группа 1), 1–10% у 930 (11,4%, группа 2), 11–25% у 309 (3,8% пациентов, группа 3) и >25% у 440 (5,4% пациентов, группа 4).

Группы пациентов с повышенным значением ПРА отличались более молодым возрастом, большей долей женщин, меньшим индексом массы тела. Также в эти группы входило большее количество пациентов с гемотрансфузионным анамнезом до трансплантации, или имеющих врожденный порок сердца, или длительно находящихся в листе ожидания.

У пациентов с ПРА >25% отмечалось статистически значимое повышение риска отторжения в течение 1 года.

В исследовании Loh et al., включавшем 125 реципиентов сердца, было выявлено, что повышенный индекс ПРА (>25%) ко времени трансплантации может быть фактором риска низкой долговременной выживаемости [27].

Lavee et al., провели когортное исследование 463 реципиентов сердца и обнаружили, что индекс ПРА >10% служит фактором риска отторжения и связанных с ним осложнений, а отрицательный лимфоцитотоксический кросс-матч тест у пациентов с повышенным значением ПРА не снижает риска смерти от острого и хронического отторжения. Помимо этого, была выявлена положительная линейная взаимосвязь между ПРА и продолжительностью эпи-

зодов острого отторжения в первые 3 месяца после трансплантации [28].

Эти данные были подтверждены Kobashigawa et al., которые также выявили, что у пациентов с индексом ПРА >11% к моменту трансплантации отмечались более тяжелые эпизоды отторжения со значительно более низкой выживаемостью пациентов после трансплантации, несмотря на отрицательную реакцию перекрестного совпадения [26]. Кроме того, доля сенсibilизированных пациентов возрастала с повышением частоты применения МПК в качестве «моста» к трансплантации [29].

У сенсibilизированных пациентов с ПРА >25% отмечалось статистически значимое повышение риска отторжения по сравнению с пациентами с ПРА 0%.

Пациенты с ПРА >0% имели более неблагоприятный посттрансплантационный прогноз по сравнению с пациентами без ПРА, в связи с чем требуется их тщательное обследование перед трансплантацией. У пациентов с ПРА >25% риск отторжения особенно высокий, в связи с чем им рекомендовано выполнять реакцию перекрестного совпадения [30].

Анти-HLA к лимфоцитам донора выявляются у 3–11% пациентов во время трансплантации сердца, при этом ДСА, образующиеся *de novo* (преимущественно анти-HLA класса II), развиваются после трансплантации у 10–30% пациентов. Несмотря на то что изолированное выявление ДСА у реципиентов сердца не считается гистологическим критерием диагноза гуморального отторжения, циркулирующие ДСА обнаруживаются почти во всех случаях AMR. Способы лечения пациентов с наличием ДСА до и после трансплантации сердца варьируют, однако в большинстве центров в этом случае проводится плазмаферез или иммуноадсорбция с внутривенной инфузией ритуксимаба и/или иммуноглобулина.

В последние годы отмечается существенное снижение частоты раннего развития отторжения аллогraftа после ортотопической трансплантации сердца (ТС). В настоящее время только 12% реципиентов сердца требуется лечение отторжения в течение первого года после трансплантации. Целью лечения все чаще становится профилактика антителоопосредованного отторжения – основного фактора риска летального исхода, приводящего к 35–40% смертности в течение 5 лет после трансплантации сердца [31]. Хроническое AMR, часто сочетающееся с быстро прогрессирующей БКАПС, играет важную роль в развитии дисфункции трансплантата [32]. Появляется все больше данных, указывающих на участие донор-специфических антител в ускорении развития БКАПС [7].

ДСА и выживаемость после трансплантации сердца

Получены убедительные доказательства значительного повышения риска потери трансплантата и смертности у реципиентов сердца при наличии ДСА [33]. В исследовании с участием 213 взрослых пациентов (средний период наблюдения 7 лет) общая выживаемость ДСА-положительных пациентов через 5, 10 и 15 лет составила 89,3, 80,3 и 53,6% соответственно, по сравнению с 98,4% через 5 лет и 97,3% через 10 и 15 лет в контрольной группе пациентов без ДСА (во время плановых контрольных визитов обследовали только пациентов, выживших в течение длительного времени) [34]. В этом исследовании не проводилось различий между уровнем предтрансплантационных ДСА и ДСА *de novo*, однако существует очевидное различие в выживаемости у пациентов с ранее существующими или dnДСА.

Reinsmoen et al. оценили исходы у 295 взрослых реципиентов сердца, у 14 из которых ДСА имелись к моменту трансплантации и сохранялись после операции, а у 32 развились ДСА *de novo* [33]. Через 2 года после трансплантации в группе с персистирующими ранее существовавшими ДСА отмечалась 100% выживаемость трансплантата по сравнению с 73% выживаемостью в группе dnДСА.

Clerkin et al. получили сходные результаты при исследовании когорты из 221 последовательно включенного пациента со средним периодом наблюдения 3,5 года [6]. Пациенты, умершие в течение первых 30 дней, не включались в исследование. Наибольшая выживаемость была отмечена у пациентов с ранее существовавшими ДСА и была выше, чем у пациентов без ДСА. У 69 пациентов с dnДСА, напротив, наблюдалась значительно более низкая выживаемость, чем у пациентов без ДСА ($p = 0,027$) (рис. 1).

De novo ДСА

Smith et al. провели анализ 243 взрослых реципиентов сердца с периодом наблюдения 13 лет и выявили значительное влияние dnДСА на риск нежелательных событий: отношение рисков (ОР) смертности составило 3,067 для dnДСА ($n = 57$) по сравнению с пациентами без антител к HLA ($n = 116$). По данным многофакторного анализа, dnДСА повышают риск смертности больше, чем любой другой фактор, как у взрослых реципиентов, так и у детей (табл. 3) [23]. В исследовании Tran et al. пятилетняя выживаемость трансплантата составила 21% при наличии dnДСА по сравнению с 72% у пациентов без ДСА в когорте из 105 педиатрических реципиентов сердца ($p < 0,001$) [7].

Имеются ограниченные данные о влиянии сроков развития dnДСА у пациентов с трансплантированным сердцем. Но et al. исследовали антитела к HLA

у 799 реципиентов сердца на основании анализа плановых биопсий, выполненных в течение 15 лет после трансплантации сердца [35]. Не проводилось различий между ДСА и не-ДСА анти-HLA, однако прослеживалась четкая разница в долгосрочной выживаемости пациентов, у которых появились ДСА до 1 года после трансплантации ($n = 221$) по сравнению с ДСА, возникшими в более позднем периоде ($n = 118$). Выживаемость составила 52% и 40% соответственно, по сравнению с 70% у пациентов, не имеющих антител ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

ДСА и васкулопатия трансплантата сердца

Антителоопосредованное отторжение часто встречается у пациентов с БКАПС. Позднее начало или бессимптомное течение гуморального отторжения сопровождается более высоким риском развития БКАПС [36]. Существует вероятность, что ДСА, встречающиеся при гуморальном отторжении, участвуют в развитии васкулопатии трансплантата, более того, изолированно выявленные ДСА могут вызывать прямое повреждение эндотелиальных клеток путем активации и фиксации C4d-компонента комплемента или воздействия на естественные киллеры (НК-клетки) и макрофаги, потенциально способствуя развитию ускоренного прогрессирования атеросклероза [37].

В ретроспективном анализе 213 пациентов Kaczmarek et al., доказали, что БКАПС значительно чаще встречается при длительном наблюдении у пациентов с существовавшими ранее или развившимися *de novo* ДСА. Значительные отличия с пациентами без ДСА появились приблизительно через шесть лет после трансплантации сердца, что отражает прогрессирующую природу данного заболевания [34]. Промежуток времени между развитием ДСА и дисфункцией трансплантата вследствие васкулопатии может составлять многие месяцы или даже годы из-за медленного прогрессирования стенотического поражения артериального русла [38].

Наличие ДСА у сенсibilизированных пациентов

У сенсibilизированных пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, отмечается высокая смертность в листе ожидания в связи со сложностью подбора трансплантата, подходящего по реакции перекрестного совпадения. В связи с этим следует применять стратегии лечения пациентов с наличием анти-HLA. Результаты некоторых исследований указывают на сопоставимые показатели выживаемости как сенсibilизированных взрослых, так и детей с положительной реакцией перекрестного совпадения по сравнению с пациентами с отрицательными

результатами теста [39, 40]. Проводилось изучение различных схем лечения, включающих плазмаферез с ритуксимабом или без него, терапию внутривенным иммуноглобулином [41], моноклональными антителами CD52 (алемтузумаб), ингибиторами протеасом

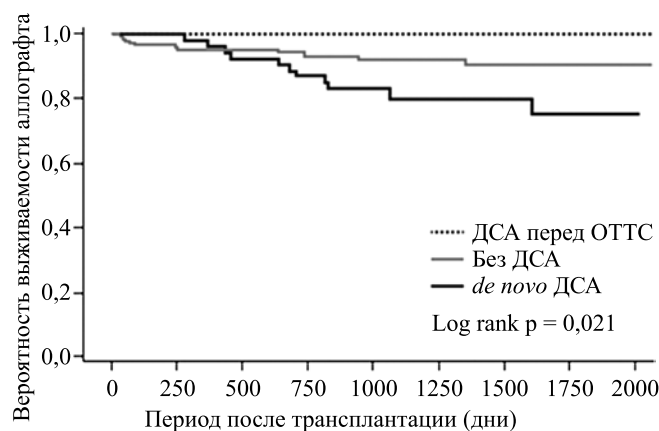


Рис. 1. Выживаемость аллотрантата без нежелательных событий у реципиентов сердца, включенных в исследование. ДСА – донор-специфические антитела; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Fig. 1. Allograft survival without adverse events in heart recipients included in the study. ДСА – donor-specific antibody; ОТТС – orthotopic heart transplantation

Таблица 3

Многофакторный анализ связи между персистирующими *de novo* ДСА ($n = 48$) и риском смертности у 243 взрослых реципиентов сердца в одноцентровом исследовании. Анти-HLA измерялись ежегодно (максимальный период наблюдения составил 13 лет) [31]

Multivariate analysis of the association between persistent *de novo* DSA ($n = 48$) and mortality risk in 243 adult heart recipients in a single-center study. Anti-HLA were measured annually (maximum follow-up was 13 years) [31]

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Персистирующие ДСА <i>de novo</i>	4,33	1,92; 9,76	<0,001
Мисс-матч по HLA-DR	2,33	1,08; 5,05	0,032
Возраст донора	1,03	1,00; 1,08	0,26
Гемодинамические нарушения	0,36	1,00; 5,58	0,050
Лечение отторжения к 1 году после ОТТС	0,42	1,83; 0,95	0,038

Примечание. HLA – лейкоцитарные антигены человека; ДСА – донор-специфические антитела; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца.

Note. HLA – human leukocyte antigens; ДСА – donor-specific antibody; ОТТС – orthotopic heart transplantation.

(бортезомиб) или ингибиторами комплемента (экулизумаб) [42]. Тем не менее выбор оптимального предтрансплантационного лечения, направленного на улучшение иммунологического соответствия, остается предметом дискуссий из-за низкокачественных исследований, включающих небольшие когорты пациентов с коротким периодом наблюдения [42].

Остается неясным, когда следует начинать лечение по поводу анти-HLA. Время трансплантации невозможно предсказать, поэтому откладывание лечения до появления донорского сердца потребовало бы очень короткого протокола. С другой стороны, превентивное вмешательство во время нахождения в листе ожидания подвергает пациентов повышенному риску развития инфекции, а также создает возможность для повторного появления анти-HLA до трансплантации.

Как и следовало ожидать, такие сенсibiliзирующие факторы, как ретрансплантация, беременность, гемотрансфузия или острое отторжение (показатель высокого иммунологического ответа), также связаны с развитием высокого уровня dnДСА. Godown et al. непосредственно исследовали факторы риска появления dnДСА в когорте педиатрических реципиентов сердца ($n = 121$), у 40 из которых ДСА появились при среднем периоде наблюдения 4,1 года. При многофакторном анализе четкую корреляцию с развитием ДСА показали только механическая поддержка кровообращения при трансплантации, негроидная раса и смерть донора от огнестрельных ранений [43].

Rafiei et al. провели ретроспективное исследование 196 несенсибилизированных пациентов, в котором оценивали влияние иммуносупрессии на продукцию антител после трансплантации сердца. На фоне индукционной терапии кроличьим анти-тимоцитарным глобулином (кАТГ) доля пациентов, у которых не развились антитела *de novo* через год после операции, была значительно выше (суммарная доза 4,5–7,5 мг/кг) по сравнению с пациентами без кАТГ (89% против 71%, $p = 0,043$) [44]. Предполагается, что механизм действия кАТГ заключается в ингибировании ранее существовавших Т-клеток памяти, реагирующих на донорские антигены, и возможно, апоптозе плазмочитов, продуцирующих ДСА [45].

Тактика лечения реципиентов с наличием ДСА в мировой практике

Barten et al. собрали актуальную информацию о диагностике и стратегиях ведения реципиентов с наличием ДСА в 15 центрах в Германии, Австрии и Швейцарии (включая один специализированный педиатрический центр) (табл. 4). В период с 2006-го по 2016 год в этих центрах было выполнено 3456 трансплантаций сердца. Рутинный мониторинг ДСА после

ТС выполнялся в 80% центров. Первое исследование уровня ДСА проводилось в интервале от 0 до 90 дней после операции, с последующим мониторингом на 3, 6 и 12-й месяц. После 1-го года после трансплантации скрининг уровня анти-HLA проводили реже (каждые 3–12 месяцев). Во всех центрах исследовали уровень ДСА в случае первичной или идиопатической дисфункции трансплантата сердца, в большинстве центров наличие ДСА оценивали при развитии острого отторжения или васкулопатии аллографта. Твердофазный метод на аппарате Luminex® использовался повсеместно, реже применялись мониторинг C1q, комплемент-зависимая цитотоксичность и проточная цитометрия. Две трети центров учитывали пороговые значения средней интенсивности иммунофлюоресценции (1000–3000) dnДСА против HLA-антигенов классов I или II при принятии решения о начале лечения [22].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

На сегодняшний день отсутствует единый стандарт лечения гуморального отторжения трансплантата сердца. Тактика лечения в различных странах значительно варьирует, что обусловлено отсутствием оптимальных протоколов скринингового обследования и лечения [22].

Базовый протокол иммуносупрессии включает различные комбинации следующих препаратов: ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус), антиметаболиты (препараты микофеноловой кислоты, азатиоприн), ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус или эверолимус) и кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) [46].

В США Kobashigawa et al. провели рандомизированное исследование, где оценивали эффективность трех различных схем иммуносупрессивной терапии: 1) циклоспорин, микофенолата мофетил и кортикостероиды; 2) такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды; 3) такролимус, сиролимус и кортикостероиды. В исследовании приняли участие 334 пациента старше 18 лет. Конечной точкой было либо клеточное отторжение 2R, либо гуморальное отторжение трансплантата с нарушением гемодинамики. Период наблюдения составил один год. Результаты исследования показали значительное снижение частоты развития отторжения при приеме как такролимуса/сиролимуса (35,1%), так и такролимуса / микофенолата мофетила (42,1%) по сравнению с циклоспорином / микофенолата мофетилем (59,6%) [5].

Однако исследование, проведенное Nguyen et al., показало другие результаты. Согласно публикации 2020 года, снизить риск антителоопосредованного отторжения могут адекватно подобранные индукционная и иммуносупрессивная терапия. Стабильных пациентов с высоким риском AMR можно перевести

Таблица 4

Диагностика и лечение при выявлении ДСА: ключевые критерии по данным исследования из 15 центров трансплантации сердца в Германии, Австрии и Швейцарии в 2017 году.
Данные по каждому разделу не полностью сходятся в зависимости от центра
Diagnosis and treatment in DSA detection: key criteria according to a 2017 study from 15 heart transplant centers in Germany, Austria, and Switzerland.
Data for each section do not fully converge depending on center

Число трансплантаций сердца	3456 во всех 15 центрах за период с 2006-го по 2016 г. Взрослые и дети Среднее число операций в год: 21
Предтрансплантационное лечение HLA-антител	Плазмаферез (до- и периперационный) – 100% Иммуноадсорбция – 53% Лечение иммуноглобулином (до- и периперационно) – 100% Ритуксимаб – 73% Бортезомиб – 33% кАТГ (периперационно) – 67% (8/10 – тимоглобулин, 2/10 – неовил)
Базисная иммуносупрессия у сенсibilизированных пациентов	Такролимус – 87% Циклоспорин – 40% Микофеноловая кислота – 100% Эверолимус – 13% ГКС – 100%
Стандартный мониторинг ДСА после трансплантации	Проводился в 80% центров 6/12 начинали в 1-й месяц, 4/12 – на 3-й месяц, 1 – в день 0, 1 – в день включения в лист ожидания. После 3-го месяца, мониторинг каждые 3–6 месяцев до 1 года во всех 12 центрах, где проводился рутинный мониторинг. 7/12 центров продолжали скрининг хотя бы 1 раз в год после 12 месяцев
Мониторинг уровня ДСА после трансплантации сердца при клинических проявлениях	В центрах проводилось исследование ДСА при следующих событиях: острое отторжение – 93% васкулопатия трансплантата – 67% первичная дисфункция трансплантата – 100% идиопатическая дисфункция трансплантата – 100%
Методы выявления ДСА	Luminex – 100% C1q – перед трансплантацией – 33%, после – 20% Комплемент-зависимая цитотоксичность – 53% до и 73% после трансплантации Поточная цитометрия – 20%
Порог средней интенсивности иммунофлюоресценции, при котором рассматривалось лечение по поводу ДСА	Лечение проводилось в 40% Среди 4 центров пороговые значения составляли: HLA ДСА I: 1000–1500 в 3/4 центров, 3000 в 1/4 центре HLA ДСА II: 1000–1500 в 3/4 центров, 3000 в 1/4 центре
Критерии начала лечения по поводу dnДСА	Только dnДСА – 60% dnДСА + эхокардиографические признаки дисфункции трансплантата – 100% dnДСА + AMR – 100% dnДСА + дисфункция аллографта – 73%
Лечение ДСА	Иммуноглобулины – 79% Ритуксимаб – 79% Иммуноадсорбция – 50% кАТГ – 50% (4/7 тимоглобулин, 3/7 неовил) Плазмаферез 43% Экстракорпоральный фотофорез – 29% Базиликсимаб – 14% Бортезомиб – 7%
Изменения иммуносупрессивной терапии при выявлении dnДСА	Проводилось – 64% 7 центров предоставили информацию: повышение дозы такролимуса – 2/7 замена циклоспорина на такролимус – 1/7 замена микофенолата мофетила на эверолимус – 3/7 кАТГ – 1/7 (тимоглобулин)

Примечание. HLA – лейкоцитарные антигены человека; dnДСА – донор-специфические антитела *de novo*; ГКС – глюкокортикостероиды; ДСА – донор-специфические антитела; кАТГ – кроличий анти тимоцитарный глобулин.

Note. HLA – human leukocyte antigens; dnДСА – *de novo* donor-specific antibodies; ГКС – glucocorticoids; ДСА – donor-specific antibody; кАТГ – rabbit anti-thymocyte globulin.

на ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус), что позволит снизить частоту развития отторжения трансплантата [47].

Принципы лечения гуморального отторжения включают удаление циркулирующих антител, снижение выработки дополнительных аллоантител и подавление Т-клеточного и В-клеточного ответов. Рекомендации ISHLT по лечению антителоопосредованного отторжения основаны на проводимых консенсусах и имеют уровень доказательности С [20].

Методы лечения гуморального отторжения основаны на следующих принципах:

- подавление Т-клеточного ответа;
- устранение циркулирующих антител;
- ингибирование остаточных антител;
- подавление или истощение В-клеток;
- подавление или истощение плазматических клеток;
- ингибирование комплемента.

На рис. 2 показано использование конкретных методов лечения для различных клинических сценариев с учетом степени гуморального отторжения, наличия или отсутствия ДСА и дисфункции трансплантата. Алгоритм разработан Chin et al. на основании онлайн-опроса 184 членов ISHLT, участие в котором преимущественно принимали представители трансплантационных центров из Северной Америки и Европы [8].

Рекомендации ISHLT по лечению антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца рекомендуют использовать внутривенную инфузию высоких доз глюкокортикостероидов и цитолитические препараты. Для выведения или инактивации аутоантител применяются плазмаферез или инфузия внутривенного иммуноглобулина. При гемодинами-

ческих нарушениях с целью поддержания функции трансплантата могут потребоваться инотропные и вазопрессорные препараты. Системная антикоагулянтная терапия позволяет снизить риск внутрисосудистого тромбоза. Контрольную эндомиокардиальную биопсию следует выполнить через несколько недель после начала лечения и проводить в динамике до полного регресса иммунопатологических признаков. При рефрактерном гуморальном отторжении доказана эффективность моноклональных антител против общего В-клеточного маркера (ритуксимаб). При неэффективности проводимого лечения следует рассмотреть вопрос о возможности выполнения ретрансплантации сердца [48].

Одним из видов лечения гуморального отторжения является использование терапевтического плазмафереза. Цель данного метода – механическое удаление циркулирующих антител [49]. С помощью мембранной фильтрации или центрифугирования происходит экстракорпоральное отделение плазмы из клеточных компонентов крови. Восполнение удаленного объема жидкости проводится с помощью замещающих растворов.

Исследований, изучающих терапевтический плазмаферез (ТП) в качестве монотерапии антителоопосредованного отторжения трансплантата, не проводилось.

Применение глюкокортикостероидов широко используется в качестве базовой терапии не только для лечения клеточного отторжения, но и при гуморальном отторжении трансплантата сердца [49].

Стероиды обладают мощным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, которое влияет на количество, распределение и функцию всех типов лейкоцитов и эндотелиальных клеток [50].

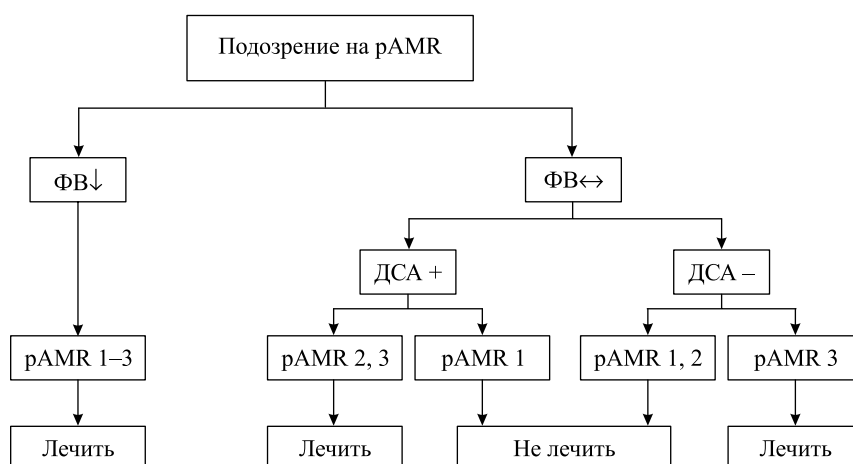


Рис. 2. Методы лечения для различных клинических сценариев с учетом степени гуморального отторжения. pAMR – степень антителоопосредованного отторжения; ДСА – донор-специфические антитела; ФВ – фракция выброса

Fig. 2. Treatment modalities for different clinical scenarios, taking into account the humoral rejection category. pAMR – pathological antibody-mediated rejection category; ДСА – donor-specific antibody; ФВ – ejection fraction

Использование глюкокортикостероидов включено в схему терапии во всех клинических исследованиях, описывающих различные методы лечения гуморального отторжения.

Помимо этого, широко используются антилимфоцитарные глобулины, которые представляют собой антитела, направленные против Т-клеточных лимфоцитов или тимоцитов. Существуют два типа антител: моноклональные (муромонаб-CD3, ритуксимаб) и поликлональные (самые известные из них: кроличий и лошадиный антилимфоцитарные глобулины). Антилимфоцитарные глобулины используются для лечения гуморального отторжения, однако исследований по поводу их роли в лечении антителоопосредованного отторжения не проводилось [51].

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши и человека, полученное методом генной инженерии. Действие его направлено против общего В-клеточного маркера CD20. Для лечения гуморального отторжения или в качестве десенсибилизирующей терапии ритуксимаб обычно используется в сочетании с другими методами лечения, что затрудняет оценку его эффективности в качестве самостоятельного препарата. Имеются многочисленные данные об успешном использовании ритуксимаба с целью лечения рефрактерного антителоопосредованного отторжения (при неэффективности комбинированной терапии цитолитическими антителами, кортикостероидами, плазмаферезом и циклофосфамидом) [52]. При использовании ритуксимаба отмечалось снижение индекса ПРА у сенсibilизированных пациентов, которые были рефрактерны к терапии с использованием ВВИГ, плазмафереза и микофенолата мофетила [53].

Большинство из вышеперечисленных методов лечения обычно используются в комбинации, либо одновременно, либо последовательно [49].

Несмотря на то что плазмаферез, ВВИГ, ритуксимаб и высокие дозы циклофосфамида успешно снижают уровень циркулирующих антител у сенсibilизированных пациентов до трансплантации сердца, существует большое количество пациентов, не восприимчивых к этим методам лечения. Patel et al. из Лос-Анджелеса провели пилотное исследование, целью которого стало определение эффективности десенсибилизации с использованием бортезомиба у пациентов, резистентных к ВВИГ, ритуксимабу и плазмаферезу. Бортрезомиб представляет собой ингибитор протеасомы 26S, который оказывает проапоптотическое действие на плазматические клетки и снижает выработку антител. В исследование было включено 7 пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, у которых значение ПРА составило 50%. Средний исходный индекс ПРА составил 62%, которое снизилось после лечения до среднего уровня 35%. Исследование показало, что бортезомиб сни-

жает значение ПРА у пациентов, не восприимчивых к десенсибилизации с помощью ВВИГ, ритуксимаба и плазмафереза [5].

Долгое время обсуждалась необходимость лечения бессимптомного течения антителоопосредованного отторжения [48].

Целесообразность лечения более легких форм гуморального отторжения, таких как rAMR1 (включая rAMR1-H и rAMR1-I) и rAMR2 (с клиническими признаками или без них), подвергается сомнению, так как эффективность проводимой терапии субклинического антителоопосредованного отторжения трансплантата не установлена.

Решение о лечении rAMR 0–2 основывается на клинических признаках отторжения, таких как появление симптомов сердечной недостаточности, наличие дисфункции трансплантата и иммунологические данные (увеличение существующих или *de novo* ДСА).

В случаях бессимптомного течения гуморального отторжения, возможно, целесообразна оптимизация базовой иммуносупрессивной терапии [20].

Однако в связи с повышенными рисками возникновения васкулопатии трансплантата и летального исхода при бессимптомном отторжении, может быть, следует проводить лечение при выявлении всех случаев гуморального отторжения [48].

Выявление ДСА считается важным прогностическим фактором развития гуморального отторжения после трансплантации сердца, но одного их наличия недостаточно для постановки диагноза AMR и начала специфической терапии. Тем не менее появление ДСА не следует игнорировать, в связи с чем авторами V. Manfredini et al. был разработан алгоритм действий, в котором учитывается корреляция ДСА с симптомами и патологическими признаками AMR, временем их выявления и способностью связывать комплемент (рис. 3). При наличии ДСА в раннем периоде после трансплантации отмечается более четкая связь с развитием острого гуморального отторжения, которое хорошо поддается лечению. Появление ДСА в позднем посттрансплантационном периоде может приводить к хроническому повреждению аллогraftа и развитию васкулопатии при несвоевременной диагностике. Связь ДСА с развитием AMR оправдывает начало специфического лечения, особенно при наличии признаков дисфункции трансплантата [18].

В табл. 5 представлен список протоколов, используемых несколькими опытными центрами [20].

Лечение AMR у детей

Профилактика и лечение гуморального отторжения у детей назначается эмпирически и охватывает весь спектр методов лечения, которые описаны у взрослых пациентов. Диагностические критерии не

отличаются от таковых при трансплантации сердца взрослым и основываются на гистопатологических и иммунопатологических изменениях. Наличие донор-специфических антител, предтрансплантационных и посттрансплантационных анти-HLA I типа отрицательно влияет на долгосрочную выживаемость пациентов. Терапия, направленная на удаление циркулирующих антител, включает введение перед трансплантацией внутривенного иммуноглобулина или циклофосфамида, интраоперационное выполнение плазмообмена, а также послеоперационное использование ВВИГ, терапевтического плазмафереза, ритуксимаба или циклофосфамида [20].

Лечение сенсibilизированных пациентов, ожидающих трансплантацию сердца

Для высокочувствительных пациентов из листа ожидания применяется предоперационный плазмаферез с целью снижения уровня циркулирующих антител, что в значительной степени может повысить шансы получения отрицательной реакции перекрестного совпадения с донором.

Также в качестве десенсибилизации у высокочувствительных пациентов используется химерное высо-

коаффинное моноклональное антитело – ритуксимаб, которое связывается с рецепторами лимфоцитов CD20, препятствующим активации и дифференцировке В-клеток. Дозировка препарата рассчитывается по площади поверхности тела пациента (375 мг/м^2). Рекомендовано проводить внутривенную инфузию 1 раз в неделю, длительность лечения составляет до 4 недель [5].

ВВИГ – иммуноглобулины, преимущественно класса IgG, выделенные из плазмы доноров. Использование данного препарата приводит к снижению уровня антител у сенсibilизированных пациентов перед трансплантацией сердца. ВВИГ подавляет анти-HLA *in vitro* и *in vivo*. Поликлональные препараты человеческого иммуноглобулина обладают активностью против молекул HLA классов I и II, цитокинов и их рецепторов, а также Т-клеточных рецепторов. Основные иммунные эффекты ВВИГ можно объяснить блокадой рецепторов Fc-γ, ингибированием системы комплемента, нейтрализацией аутоантител и цитокинов и подавлением В-клеточных рецепторов [20].

В качестве индукционной терапии у сенсibilизированных пациентов используются препараты антител, в особенности кроличий антигемоцитарный глобулин в сочетании с внутривенной инфузией иммуноглобулинов, плазмаферезом и ритуксимабом.

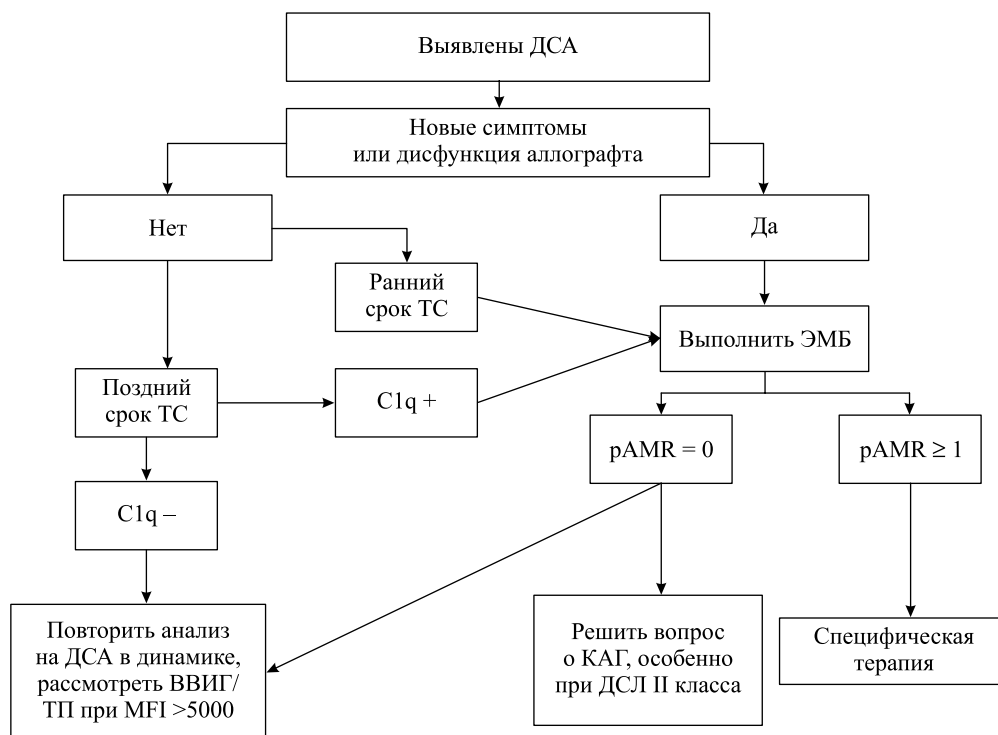


Рис. 3. Алгоритм действий при выявлении ДСА. ДСА – донор-специфические антитела; ТС – трансплантация сердца; ЭМБ – эндомикардиальная биопсия; C1q – связывающая активность комплемента; MFI – средняя интенсивность флуоресценции; pAMR – степень антителоопосредованного отторжения

Fig. 3. Algorithm of action when DSA is detected. ДСА – donor-specific antibody; ТС – heart transplant; ЭМБ – endomyocardial biopsy; C1q – complement binding activity; MFI – mean fluorescence intensity; pAMR – pathological antibody-mediated rejection category

В настоящее время более предпочтительно использование схем с включением поликлональных анти-тел [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной целью ведения пациентов после трансплантации сердца служит улучшение долгосрочной выживаемости. Антителоопосредованное отторже-

ние трансплантата сердца является ведущей причиной ранней заболеваемости и смертности после операции. Несмотря на различные варианты лечения гуморального отторжения, на сегодняшний день не существует единого стандарта терапии, что требует индивидуального подхода к каждому случаю. В настоящее время требуется проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований

Таблица 5

Стратегии лечения AMR у взрослых реципиентов сердца Presents a list of protocols used by several centers of excellence

Центр	Лечение AMR
Университет Юты	Субклинический рAMR-1: лечение не требуется. При развитии в раннем периоде после трансплантации – рассмотреть постепенное снижение дозы кортикостероидов; рAMR-2 без дисфункции трансплантата или без ДСА: пульс-гормональная терапия; рAMR-2 с дисфункцией трансплантата и/или наличием ДСА: пульс-гормональная терапия, ВВИГ, плазмаферез, ритуксимаб или бортезомиб; рAMR-3: пульс-гормональная терапия, ВВИГ, плазмаферез, ритуксимаб или бортезомиб (+ кАТГ при гемодинамических нарушениях)
Медицинский центр Сидарс Синай	Метилпреднизолон 500 мг/сут в течение 3 дней; кАТГ; Плазмаферез при гемодинамических нарушениях; ВВИГ 2 г/кг в 1-й и 30-й дни (1-й день после завершения лечения кАТГ); Ритуксимаб 1 г (375 мг/м ² у пациентов с низким ИМТ) на 7-й и 21-й дни; Рефрактерные пациенты: добавить бортезомиб 1,3 мг/м ² на 1, 4, 7 и 10-й дни
Клиника Кливленда	Метилпреднизолон 1 г/сут в течение 3 дней; Плазмаферез 4–5 раз в неделю, далее – по требованию При отсутствии результата лечения рассмотреть: – ВВИГ 2 г/кг; – Ритуксимаб 375 мг/м ² (до 4 доз); – Бортезомиб 1,3 мг/м ² в/в до 4 доз в течение 2 недель; – продолжить плазмаферез; При рефрактерности к лечению рассмотреть фотоферез или тотальное лимфоидное облучение
Колумбийский университет	Метилпреднизолон Плазмаферез 5–6 циклов в течение 10–14 дней Циклофосфамид 0,5–1 г/м ² каждые 3 недели в течение 4–6 месяцев
Стенфордский университет	Пациенты с низким риском: лечение не требуется или усиление базовой иммуносупрессивной терапии с последующим выполнением ЭМБ Пациенты с высоким риском (наличие ДСА, аллосенсибилизация): ВВИГ или ритуксимаб При гемодинамических нарушениях: – первоначальное лечение любого пациента с дисфункцией трансплантата неясной этиологии в период диагностики включает метилпреднизолон 500–1000 мг/сут в течение 3 дней; – плазмаферез ежедневно или через день (минимум 5 сеансов); – ВВИГ непосредственно после плазмафереза 2 г/кг суммарно в течение 2 дней (максимальная доза 140 г) в 1-й и 2-й дни и 29-й и 30-й дни; при отсутствии эффекта – повторное введение; – рассмотреть кАТГ 1,5 мг/кг/сут в течение 3 последующих дней после плазмафереза у пациентов с тяжелыми гемодинамическими нарушениями; – Ритуксимаб 1 г/сут на 7-й и 22-й дни Альтернативные подходы: – усиление базовой иммуносупрессивной терапии; – замена циклоспорина на такролимус и/или добавление циклофосфамида 1,5 мг/кг/сут; – Бортезомиб 1,3 мг/м ² /сут на 1, 4, 8 и 11-й дни

Примечание. рAMR – степень антителоопосредованного отторжения; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ДСА – донор-специфические антитела; ИМТ – индекс массы тела; кАТГ – кроличий антиtimoцитарный глобулин.

Note. рAMR – pathological antibody-mediated rejection category; ВВИГ – intravenous immunoglobulin; ДСА – donor-specific antibody; ИМТ – body mass index; кАТГ – rabbit anti-thymocyte globulin.

для определения более точной тактики ведения пациентов с антителоопосредованным отторжением.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for Standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 1147–1162.
2. Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. *J Heart transplant.* 1989; 8: 430–443.
3. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1033–1041.
4. Kfoury AG, Miller DV. The impact of asymptomatic antibody-mediated rejection on outcome after heart transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2019; 24 (3): 259–264. doi: 10.1097/mot.0000000000000640.
5. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Eisminger SM et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 252–269. doi: 10.1016/j.healun.2010.11.003.
6. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW et al. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 540–545.
7. Tran A, Fixler D, Huang R et al. Donor-specific HLA alloantibodies: impact on cardiac allograft vasculopathy, rejection, and survival after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 87–91.
8. Chih S, Tinckam KJ, Ross HJ. A survey of current practice for antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 1069–1074. doi: 10.1111/ajt.12162.
9. Stewart S, Winters G, Fishbein M et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
10. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 153–159.
11. Kfoury A, Hammond M, Snow G et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 781–784.
12. Michaels P, Espejo M, Kobashigawa J et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 58–69.
13. Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant.* 2005; 5 (10): 2560–2564. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01039.x.
14. Tan CD, Sokos GG, Pidwell DJ et al. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2075–2084.
15. Hammond EH, Wittwer CT, Greenwood J et al. Relationship of OKT3 sensitization and vascular rejection in cardiac transplant patients receiving OKT3 rejection prophylaxis. *Transplantation.* 1990; 50: 776–782.
16. Rodriguez E, Skojec D, Tan C et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers. *Am J Transplant.* 2005; 5: 2778–2785.
17. Cherry R, Nielsen H, Reed E et al. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant.* 1992; 11: 24–29.
18. Manfredini V, Leone O, Agostini V et al. Antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2017; 22 (3): 207–214. doi: 10.1097/MOT.0000000000000407.
19. Thomas KA, Valenzuela NM, Reed EF. The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection. *Trends Mol Med.* 2015; 21: 319–329.
20. Colvin MM, Cook JL, Chang P et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. *Circulation.* 2015; 131 (18): 1608–1639. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
21. Clerkin KJ, Restaino SW, Zorn E et al. The impact of timing and graft dysfunction on survival and cardiac allograft vasculopathy in antibody mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 1059–1066.
22. Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A et al. The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. *Transplantation Reviews.* 2018; 32 (4): 207–217. doi: 10.1016/j.trre.2018.05.002.
23. 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: 312–319. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x.
24. Betkowski AS, Graff R, Chen JJ et al. Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (6): 644–650. doi: 10.1016/s1053-2498(01)00422-3.
25. Lachmann N, Todorova K, Schulze H et al. Luminex and Its Applications for Solid Organ Transplantation, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, and Transfusion. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2013; 40 (3): 182–189. doi: 10.1159/000351459.

26. Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for a poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation*. 1996; 94 (suppl II): 294–297.
27. Loh E, Bergin JD, Couper GS et al. Role of panel-reactive antibody cross-reactivity in predicting survival after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 194–201.
28. Lavee J, Kormos RL, Duquesnoy RJ et al. Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic cross-match on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1991; 10: 921–929.
29. Gonzalez-Stawinski GV, Atik FA, McCarthy PM et al. Early and late rejection and HLA sensitization at the time of heart transplantation in patients bridged with left ventricular assist devices. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1349–1351.
30. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES et al. Influence of Pretransplant Panel-Reactive Antibody on Outcomes in 8,160 Heart Transplant Recipients in Recent Era. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84 (5): 1556–1563. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.095.
31. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1158–1169.
32. Shahzad K, Aziz QA, Leva JP et al. New-onset graft dysfunction after heart transplantation – incidence and mechanism-related outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 194–203.
33. Reinsmoen NL, Patel J, Mirocha J et al. Optimizing transplantation of sensitized heart candidates using 4 antibody detection assays to prioritize the assignment of unacceptable antigens. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 165–172.
34. Kaczmarek I, Deutsch MA, Kauke T et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008; 3: 229–235.
35. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: Major impact of *de novo* alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol*. 2011; 72: 5–10.
36. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 417–422.
37. Wehner J, Morrell CN, Reynolds T et al. Antibody and complement in transplant vasculopathy. *Circ Res*. 2007; 100: 191–203.
38. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation*. 2008; 86: 377–383.
39. Feingold B, Park SY, Comer DM et al. Outcomes after listing with a requirement for a prospective crossmatch in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 56–62.
40. Pollock-BarZiv SM, Hollander ND, Ngan BY et al. Pediatric heart transplantation in human leukocyte antigen-sensitized patients: evolving management and assessment of intermediate-term outcomes in a high-risk population. *Circulation*. 2007; 116 (suppl I): 172–178.
41. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11: 196–202.
42. Chih S, Patel J. Desensitization strategies in adult heart transplantation: Will persistence pay off? *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 962–972.
43. Godown J, Slaughter JC, Fossey SC et al. Risk factors for the development of donor-specific antibodies after pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015; 19: 906–910.
44. Rafiei M, Kittleson M, Patel J et al. Anti-thymocyte gamma-globulin may prevent antibody production after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2014; 46: 3570–3574.
45. Pascual J, Zuckermann A, Djamali A et al. Rabbit antithymocyte globulin and donor-specific antibodies in kidney transplantation – a review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016; 30: 85–91.
46. Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentysixth official adult lung and heart-lung transplantation report – 2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 1031–1049.
47. Nguyen VP, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection after heart transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2020; 25 (3): 248–254. doi: 10.1097/MOT.0000000000000754.
48. Vega E, Schroder J, Nicoara A. Chapter 6. Post-Operative Management of Heart Transplantation Patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017; 31 (2): 201–213. doi: 10.1016/j.bpa.2017.06.002.
49. Taylor D, Meiser B, Webber S et al. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection. In: The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 926–933.
50. Lindenfeld J, Miller G, Shakar S et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004; 110: 3734–3740.
51. Koch CA, Khalpey ZI, Platt JL. Accommodation: preventing injury in transplantation and disease. *J Immunol*. 2004; 172: 5143–5148.
52. Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoabsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 511–515.
53. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ et al. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 628–630.

Статья поступила в редакцию 15.10.2021 г.
The article was submitted to the journal on 15.10.2021