

ВЛИЯНИЕ НЕСОВПАДЕНИЙ ПО АНТИГЕНАМ МНС НА РАЗВИТИЕ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ОСТРОГО КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

С.В. Спиридонов¹, А.И. Цыркунов², М.Г. Колядко¹, И.С. Сивец³, Ю.П. Островский¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

³ ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских технологий», Минск, Республика Беларусь

Цель: проанализировать влияние несовпадений по МНС с учетом национальности и возраста реципиентов на развитие криза отторжения. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование: итоговый анализ включал 264 реципиента и 264 соответствующих донора. HLA-типирование проводилось серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами. Оценивалось наличие несовпадений по следующим генам I и II класса МНС: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Дополнительно учитывались возраст и национальность реципиентов. **Результаты.** Наличие несовпадений по I классу МНС (HLA-A, B) не влияет на наличие острого криза отторжения. Наличие несовпадений по II классу МНС (HLA-DRB1, DQB1) достоверно влияет ($\chi^2 = 6,790$; $df = 1$; $p = 0,009$) на развитие острого криза отторжения, отношение шансов (ОШ) составляет 5,69 (доверительный интервал (ДИ) 95% 1,32–24,50). Возраст реципиента достоверно влияет ($\chi^2 = 8,200$; $df = 1$; $p = 0,004$) на развитие острого криза отторжения. Получено, что возраст младше 45 лет вызывает развитие отторжения в 34,8%, что на 18,9% больше, чем при возрасте реципиента 45 и старше, ОШ – 2,30 (ДИ 95% 1,29–4,10). Достоверно установлено, что разница в национальной принадлежности донора и реципиента влияет на развитие острого криза отторжения ($\chi^2 = 4,660$; $df = 1$; $p = 0,031$), ОШ равняется 2,00 (ДИ 95% 1,06–3,79). Данные, полученные с учетом всех трех вышеперечисленных факторов, подтвердили, что именно наличие несовпадений достоверно влияет на развитие острого криза отторжения трансплантата в подгруппе реципиентов белорусской национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,068$; $df = 1$; $p = 0,044$) и иных национальностей (русских, израильтян, грузин, армян, узбеков, казахов, азербайджанцев, украинцев) младше 45 лет ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$). У белорусов при количестве несовпадений 0–1 отторжение не развивалось, а при 2–4 – 35,40% (ОШ 9,44, ДИ 0,51–173,61). У иных национальностей при количестве несовпадений 0–1 острый криз отторжения не развивался, а при 2–4 – 50,00% (ОШ 11,00, ДИ 0,56–217,69). **Заключение.** Достоверно установлено, что несовпадения по II классу МНС, разница в национальной принадлежности доноров и реципиентов и более молодой возраст реципиентов (младше 45 лет) значительно увеличивают шанс развития острого криза отторжения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация сердца, HLA-типирование, HLA-несовпадения, отторжение трансплантата.

Для корреспонденции: Цыркунов Артем Игоревич. Адрес: 220036, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110б. Тел. +375 (29) 779-20-51. E-mail: cir.a@icloud.com

Corresponding author: Artem Tsyrcunov. Address: 110b, Rose Luxembourg str., Minsk, 220036, Republic of Belarus. Phone: +375 (29) 779-20-51. E-mail: cir.a@icloud.com

IMPACT OF MHC MISMATCHES ON THE DEVELOPMENT OF EARLY POSTTRANSPLANT ACUTE HEART REJECTION

S.V. Spiridonov¹, A.I. Tsyrkunov², M.H. Koliadko¹, I.S. Sivets³, Yu.P. Ostrovsky¹

¹ Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Republic of Belarus

Objective: to analyze the impact of MHC mismatches, considering recipient nationality and age, on the development of rejection crisis. **Material and methods.** A retrospective study was conducted, including 264 recipients and their 264 matched donors. HLA typing was performed by serological and molecular genetic (SSP) methods. Mismatches in the following MHC class I and II genes were assessed: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Recipient age and nationality were also considered in the analysis. **Results.** MHC Class I mismatches (HLA-A, HLA-B) did not significantly impact the occurrence of acute rejection crises. MHC Class II mismatches (HLA-DRB1, HLA-DQB1) significantly increased the risk of acute rejection ($\chi^2 = 6.790$; $df = 1$; $p = 0.009$), with an odds ratio (OR) of 5.69 (95% CI: 1.32–24.50). Recipient age had a significant effect on acute rejection ($\chi^2 = 8.200$; $df = 1$; $p = 0.004$). Recipients under 45 years experienced rejection in 34.8% of cases, 18.9% more than those aged 45 and older, with an OR of 2.30 (95% CI: 1.29–4.10). Donor-recipient nationality mismatch significantly influenced acute rejection ($\chi^2 = 4.660$; $df = 1$; $p = 0.031$), with an OR of 2.00 (95% CI: 1.06–3.79). The analysis, considering all three above-mentioned factors, confirmed that MHC mismatches significantly influence the development of acute graft rejection in Belarusian recipients under 45 years old ($\chi^2 = 4.068$; $df = 1$; $p = 0.044$) and in recipients of other nationalities (Russians, Israelis, Georgians, Armenians, Uzbeks, Kazakhs, Azerbaijanis, Ukrainians) under 45 years old ($\chi^2 = 4.342$; $df = 1$; $p = 0.037$). Among Belarusian recipients, no cases of rejection were observed with 0–1 MHC mismatches, while rejection occurred in 35.4% of cases with 2–4 mismatches (OR 9.44, CI 0.51–173.61). Similarly, in recipients of other nationalities, acute rejection did not develop with 0–1 mismatches, but occurred in 50.0% of cases with 2–4 mismatches (OR 11.00, CI 0.56–217.69). **Conclusion.** It has been reliably established that MHC class II mismatches, donor-recipient nationality differences, and recipient age under 45 years significantly increase the risk of acute rejection crisis in the postoperative period.

Keywords: heart transplantation, HLA typing, HLA mismatch, graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

При трансплантации органа иммунная система реагирует на все чужеродные антигены, отличные от антигенов реципиента, вызывая защитный ответ организма, который опосредуется развитием гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов. Несмотря на необходимость максимального соответствия антигена донорского органа и реципиента, на практике трансплантация солидных органов проводится с той или иной степенью антигенного несоответствия [1, 2].

В итоге несовпадение между антигенами донора и реципиента, вне зависимости от типа иммунной реакции, ведет к развитию отторжения, дальнейшей дисфункции трансплантата, в данном случае сердца, а значит, и прогрессированию вторичной сердечной недостаточности (СН) [3].

На сегодняшний день нет четких клинических признаков, указывающих на начало отторжения трансплантата. Один из диагностических методов, способный выявить изменения в структуре миокарда, – это магнитно-резонансная томография. В то же

время эндомиокардиальная биопсия, хоть и является «золотым стандартом» в клинической практике, относится к инвазивным процедурам и может привести к развитию осложнений, таких как гемоперикард, сердечная тампонада, пневмоторакс и инфекции. Таким образом, наличие значительных недостатков данной методики, включая возможные летальные исходы, подчеркивает необходимость дальнейших научных исследований и улучшения неинвазивных методов диагностики и прогнозирования отторжения аллотрансплантата [2–5].

Одной из точек приложения для современных неинвазивных методов прогнозирования отторжения являются молекулы HLA. Они называются человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), так как были впервые обнаружены благодаря антигенным различиям белых клеток крови у разных людей [4, 5].

Антигены делятся на две основные группы: антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС) и антигены малого комплекса гистосовместимости. Антигены малого комплекса гистосовместимости (НСА), которые кодируются генами гистосовместимости (НСГ), играют незначительную роль в про-

цессе отторжения трансплантированных тканей и органов. В то же время локусы главного комплекса гистосовместимости кодируют антигены, которые способствуют наиболее выраженным реакциям отторжения аллотрансплантата [6].

Гены главного комплекса гистосовместимости расположены на коротком плече 6-й хромосомы. Его основная функция заключается в презентации антигенов на поверхности клеток, что позволяет Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать собственные измененные или инфицированные клетки [4, 7].

Структура МНС:

1. МНС I класса (молекулы HLA-A, HLA-B и HLA-C) присутствуют на поверхности всех ядерных клеток. Их главная задача – представлять антигены, происходящие из эндогенных источников (например, вирусов или внутриклеточных патогенов), Т-киллерам (CD8+ Т-лимфоцитам). Это обеспечивает клеточный ответ на инфицированные или аномальные клетки.
2. МНС II класса (молекулы HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) находятся на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги и В-клетки. Эти молекулы представляют экзогенные антигены (например, бактерии или белки, полученные из окружающей среды) Т-хелперам (CD4+ Т-лимфоцитам), активируя гуморальный ответ и способствуя активации других клеток иммунной системы.
3. МНС III класса включают молекулы, участвующие в других аспектах иммунного ответа, в том числе компоненты системы комплемента и определенные цитокины, такие как факторы TNF. Хотя роль третьего класса в отторжении трансплантатов менее значима, он все равно важен для регуляции воспалительных процессов и клеточного иммунного ответа [3, 4, 8, 9].

Строение молекулы HLA класса I:

- α -цепь (тяжелая цепь): кодируется генами HLA, имеет молекулярную массу 44–47 кД;
- β 2-микроглобулин: неcodируемая HLA субъединица, молекулярная масса 12 кД;
- α -цепь включает три компонента: α 1- и α 2-домены формируют пептид-связывающую бороздку; α 3-домен – это высококонсервативный иммуноглобулиноподобный домен, связывающийся с CD8+ Т-лимфоцитами;
- связывает пептиды длиной 8–10 аминокислот;
- пептиды фиксируются за счет сети водородных связей между остатками α -цепи и карбоксильным концом пептида;
- бороздка отвечает за высокий полиморфизм HLA класса I, что приводит к различиям в электроста-

тическом заряде, гидрофобности и форме, влияя на связывание пептидов [10–14].

Строение молекулы HLA класса II:

- α -цепь: молекулярная масса 32–34 кД;
- β -цепь: молекулярная масса 29–32 кД;
- обе цепи кодируются генами HLA и состоят из двух компонентов;
- α 2- и β 2-домены: высококонсервативные иммуноглобулиноподобные домены, связывающиеся с CD4+ Т-лимфоцитами;
- α 1- и β 1-домены: формируют пептид-связывающую бороздку;
- в отличие от HLA класса I бороздка открыта, что позволяет связывать более длинные пептиды (12–24 аминокислоты, иногда длиннее);
- пептиды связываются в вытянутой конформации, при этом около трети поверхности пептида доступно для взаимодействия с Т-клеточными рецепторами;
- концы пептидов не фиксируются так жестко, как в HLA класса I, и могут свисать за пределы бороздки [12, 15].

Молекулы класса I и класса II необходимы для опосредованного Т-клетками адаптивного иммунитета. Созревая в тимусе, Т-лимфоциты формируют толерантность к собственным HLA-молекулам, что играет решающую роль в процессе узнавания собственных клеток, несмотря на наличие пептида в канавке. Сам процесс распознавания состоит из 4 этапов: сначала происходит образование пептида в клетке или поглощение пептида (характерно для АПК), затем происходит его переработка и связывание с молекулой HLA, следующим этапом становится миграция этого комплекса на поверхность клетки, заключительным этапом является анализ, непосредственное взаимодействие с TCR. При этом происходит двойное распознавание антигена и молекулы HLA. И, как было указано выше, именно несовпадение HLA-молекул при данном анализе является основным фактором при активации Т-клеток, как иммунорегуляторной (CD4+), так и цитотоксической (CD8+) [3, 16].

Эффекторные функции CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов различны, так, CD8+ Т-клетки обладают цитотоксической функцией, что позволяет им уничтожать клетки, которые имеют HLA-ассоциированные чужеродные пептиды и/или отличные от генетически детерминированных подтипов HLA молекул, характерных для данного организма (инфицированные вирусами, раковые клетки, клетки донорского органа). Т-лимфоциты CD4+, выступая ключевыми игроками иммунной системы, демонстрируют многообразие функций, каждая из которых ориентирована на реализацию специфических механизмов. Эти клетки

известны как «помощники» в иммунном ответе; их классификация включает три основные подгруппы: Th1-клетки, продуцирующие интерферон гамма (IFN- γ) – фактор, активирующий пролиферацию и усиливающий активность CD8+ Т-клеточной популяции; а также Th2-клетки, секретирующие IL-4 и IL-5 для поддержки В-лимфоцитарной пролиферации и синтеза иммуноглобулинов IgG. В зависимости от пути аллораспознавания и продолжительности контакта с донорской тканью доминирует клеточный (CD8+ Т-лимфоциты) или гуморальный (В-лимфоциты) тип отторжения [3, 16].

Чаще всего причиной острого отторжения донорского органа является именно клеточный тип. Однако гуморальный тип отторжения также может быть основным. Антитела против антигенов гистосовместимости (HLA) могут возникать как до трансплантации органов, так и после проведения хирургической процедуры. В зависимости от специфичности к аллогенным антигенам реципиента выделяют два основных типа: DSA – антитела, направленные непосредственно на антигены донора; не-DSA (не специфические для донорских антигенов), ассоциированные с наличием в истории пациента переливаний крови или беременностей. Особое внимание уделяют также «естественным» антителам к HLA, которые могут присутствовать изначально, и инфекционно-обусловленным анти-HLA иммуноглобулинам – последствия перенесенных заболеваний способны индуцировать их образование.

Описав выше механизм действия, связанный с HLA, и указав важность данных молекул в распознавании донорских клеток (чужеродных для организма реципиента) и их уничтожении, были созданы два основных метода, которые используются на данный момент для прогнозирования развития острого криза отторжения: HLA-типирование и Crossmatch тест. Первый тест позволяет определить несовпадение по типам HLA молекул, что имеет доказательную базу при пересадке таких органов, как почки, печень и легкие [17–20].

Crossmatch-тест позволяет определить иммунологический риск реципиента с потенциальным донором и убедиться в отсутствии у реципиента циркулирующих антител, направленных против антигенов донора и имеющих отношение к трансплантации. Однако эти способы не универсальны и требуют дальнейшего изучения и совершенствования, включая комбинации с другими методами [21].

Важным фактором риска при трансплантации является возраст реципиента. По данным ряда источников, реципиенты более молодого возраста имеют повышенный риск смерти от острого криза отторже-

ния, васкулопатии сердечного аллотрансплантата и недостаточности трансплантата [22, 23].

Также сюда можно отнести и расовую принадлежность. Сложность в достижении адекватного соответствия добавляет то, что гаплотипы HLA сильно связаны с расовой/этнической принадлежностью. В среднем полиморфизм HLA наиболее высок среди афроамериканцев и низок среди европеоидов, а азиатское, кавказское и латиноамериканское население имеет промежуточную частоту, что выражается в том, что афроамериканские, кавказские, латиноамериканские и азиатские реципиенты достоверно склонны к повышенному риску развития острого криза отторжения [24].

Учет всех этих факторов позволит выявить пациентов с повышенным риском отторжения, разработать целевую стратегию для индивидуализации и оптимизации мониторинга, выявить целевые уровни иммуносупрессивной терапии после трансплантации, тем самым снижая заболеваемость и смертность.

Цель: изучить влияние наличия несовпадений антигенов главного комплекса гистосовместимости с учетом возраста и национальности реципиента на шанс развития острого криза отторжения и возможность дальнейшего использования HLA-типирования в качестве предиктора иммунологического риска при подборе реципиента и донора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование стационарных карт и протоколов трансплантаций сердца, проведенных в период с 2009-го по 2023 год на базе РНПЦ «Кардиология». Пациентам выполнялась ортотопическая трансплантация по классической биатриальной методике либо бикавальной методике.

HLA-типирование серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами было проведено для 1054 образцов (527 реципиентов, 527 доноров соответственно). Сбор биологического материала (периферическая венозная кровь) у реципиентов осуществлялся медицинским персоналом на базе УЗ РНПЦ «Кардиология» и у доноров на базе УЗ, где непосредственно происходил забор трансплантата сердца. Основными для оценки были выбраны антигены I класса MHC (HLA-A, HLA-B) и II класса MHC (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Типирование реципиентов и доноров по антигену HLA-DQA1 не проводилось на протяжении всего периода проведения трансплантации сердца в нашем центре. Антигены HLA-C и HLA-DRB3 не анализировались ввиду отсутствия их влияния по данным ряда исследований [25].

Из исследования были исключены реципиенты:

- 1) с неполным типированием по HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1;
- 2) не достигшие 18 лет;
- 3) после ретрансплантации;
- 4) после трансплантации комплекса «сердце–легкие»;
- 5) с развившимся острым кризом отторжения, верифицированным эндомикардиальной биопсией, в течение 7 дней после снижения иммуносупрессивной терапии из-за развития инфекционного процесса;
- 6) у которых в связи с тяжестью их состояния и последующим летальным исходом в госпитальный период диагностика острого криза отторжения была затруднена.

Итоговый анализ включал 264 реципиента и 264 соответствующих им донора. С целью формирования достаточных по количеству выборок при анализе основных параметров было решено разделить генеральную совокупность следующим образом:

- 1) при исследовании каждого класса выборка была разделена на две подгруппы: 0–1 и 2–4 несовпадения;
- 2) при изучении антигенов DRB1 и DQB1 выборка была разделена на две подгруппы: 0 и 1–2 несовпадения;
- 3) с учетом возраста основная группа была разделена на подгруппы: младше 45 лет; 45 лет и старше;
- 4) по критерию национальности выборка была разделена на две подгруппы: реципиенты белорусской национальности и иной национальности (русская, еврейская, грузинская, армянская, узбекская, казахская, азербайджанская, украинская);
- 5) в исследуемой группе были выделены два вида исхода: реципиенты с наличием острого криза отторжения и без него.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ JAMOV. Для установления достоверности различий исследуемых групп применяли критерий χ^2 и рассчитывали показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре реципиентов 207 (78,4%) человек являлись представителями белорусской национальности и 57 (21,6%) – иной национальности.

Было установлено, что по I классу МНС наличие 0–1 несовпадения с донором наблюдалось у 5 реципиентов (1,9%), 2–4 несовпадения – у 259 реципиентов (98,1%).

В свою очередь по II классу МНС наличие 0–1 несовпадения с донором было выявлено у 33 реципи-

ентов (12,5%), 2–4 несовпадения – у 231 реципиента (87,5%). Отсутствие несовпадений по антигенам DRB1 и DQB1 обнаружено у 14 (5,3%) и 39 (14,8%) реципиентов соответственно, наличие 1–2 несовпадений – у 250 (94,7%) и 225 (85,2%) реципиентов соответственно.

В группе реципиентов белорусской национальности – 178 (86,0%) мужчин и 29 (14,0%) женщин – медиана возраста мужчин составляет 54,00 (ДИ 95% 52,20–55,80), медиана возраста женщин – 50,00 (ДИ 95% 40,90–59,10).

В группе реципиентов с иной национальностью – 50 (87,7%) мужчин и 7 (12,3%) женщин – медиана возраста мужчин составляет 40,00 (ДИ 95% 34,00–46,00), медиана возраста женщин – 49,0 (ДИ 95% 31,60–66,40).

Кризис отторжения встречались у 64 (24,2%) реципиентов из 264. Медиана возраста пациентов, имевших острый криз отторжения в анамнезе, составила 47,00 (ДИ 95% 41,20–52,80), медиана возраста пациентов, у которых острый криз отторжения отсутствовал, составила 53,5 (ДИ 95% 52,10–54,9).

Анализируя влияние наличия несовпадений по МНС-классам на клинический исход, было выявлено следующее: наличие несовпадений по I классу МНС достоверно не влияет на наличие острого криза отторжения ($\chi^2 = 0,0499$; $df = 1$; $p = 0,823$). При рассмотрении II класса МНС получена достоверная значимость во влиянии наличия несовпадений на повышенный шанс развития острого криза отторжения ($\chi^2 = 6,790$; $df = 1$; $p = 0,009$), значительно увеличен процент отторжений – с 6,1 до 26,8%, отношение шансов (ОШ) составляет 5,69 (ДИ 95% 1,32–24,50) (рис. 1, 2).

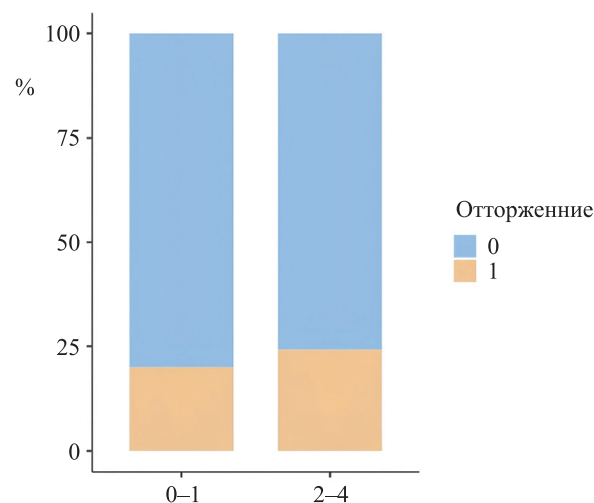


Рис. 1. Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по I МНС-классу

Fig. 1. Distribution of outcomes depending on the number of MHC class I mismatches

При изучении каждого из антигенов II МНС-класса и его влияния на развитие острого криза отторжения было установлено, что наличие несовпадений по HLA-DRB1 ($\chi^2 = 2,350$; $df = 1$; $p = 0,125$) и по HLA-DQB1 ($\chi^2 = 3,250$; $df = 1$; $p = 0,071$) достоверно не влияет на развитие острого криза отторжения донорского сердца. Однако при анализе двух графиков наблюдается тенденция увеличения процента с 7,14 до 25,23% и с 12,81 до 25,22% в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DRB1 и по антигену HLA-DQB1 соответственно (рис. 3, 4).

При изучении влияния национальности на наличие острого криза отторжения было определено,

что имеется достоверная разница ($\chi^2 = 4,660$; $df = 1$; $p = 0,031$) при пересадке трансплантата сердца от донора белорусской национальности реципиенту иной национальности (русская, еврейская, грузинская, армянская, узбекская, казахская, азербайджанская, украинская), при этом риск развития острого криза отторжения увеличивается в 2,00 раза (ДИ 95% 1,06–3,79), а разница увеличивается с 21,3 до 35,1% (рис. 5).

При рассмотрении возраста как фактора риска, влияющего на наличие острого криза отторжения, было установлено: возраст младше 45 лет вызывает развитие отторжения в 34,8%, что на 18,9% больше,

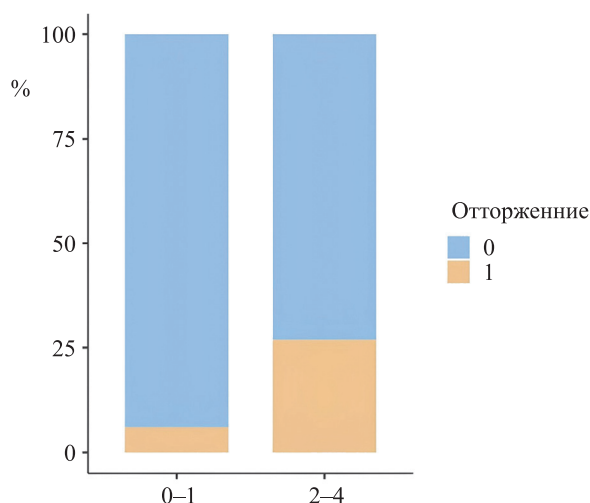


Рис. 2. Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по II МНС-классу

Fig. 2. Distribution of outcomes depending on the number of MHC class II mismatches

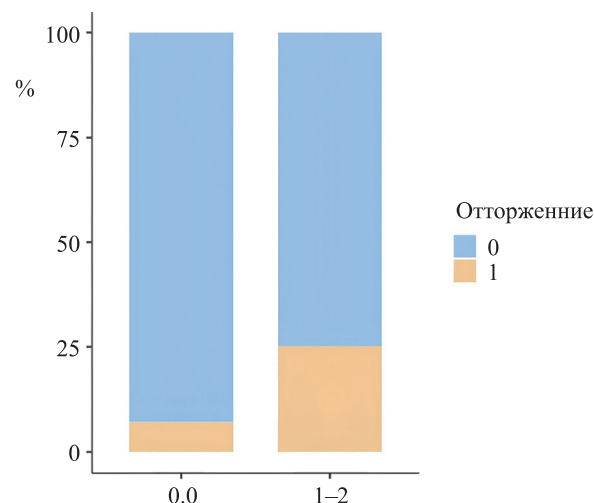


Рис. 3. Распределение исходов в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DRB1

Fig. 3. Distribution of outcomes depending on HLA-DRB1 antigen mismatches

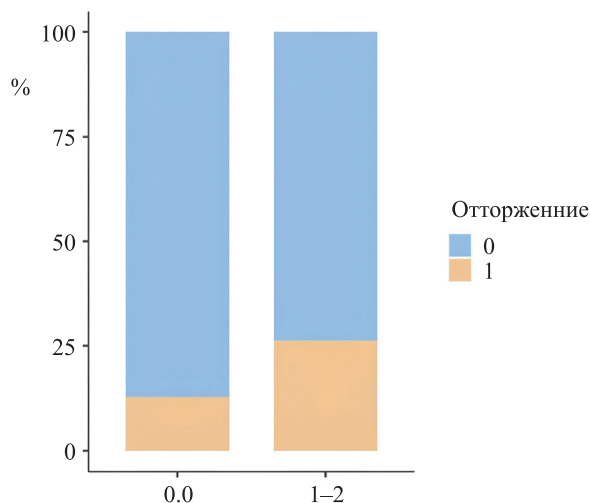


Рис. 4. Распределение исходов в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DQB1

Fig. 4. Distribution of outcomes depending on HLA-DQB1 antigen mismatches

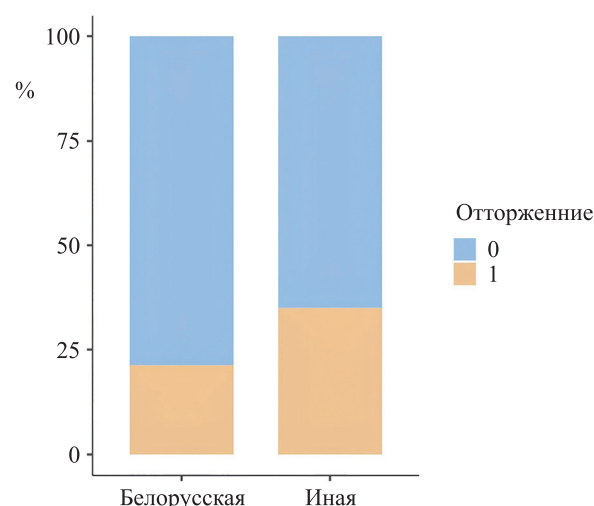


Рис. 5. Распределение исходов в зависимости от национальности

Fig. 5. Distribution of outcomes by nationality

чем при возрасте реципиента 45 лет и старше, данные показатели подтверждаются полученной достоверностью ($\chi^2 = 8,200$; $df = 1$; $p = 0,004$), ОШ – 2,30 (ДИ 95% 1,29–4,10) (рис. 6).

При анализе совместного влияния несовпадений по II МНС-классу и возраста реципиентов была получена достоверная разница в подгруппе реципиентов с возрастом младше 45 лет ($\chi^2 = 8,690$; $df = 1$; $p = 0,004$), так, при наличии 0–1 несовпадения отторжение не развивалось, при 2–4 – 40,80%, а ОШ – 18,69 (ДИ 95% 1,07–326,1). В подгруппе реципиентов возрастом 45 лет и старше достоверная разница отсутствует (рис. 7).

Изучение совместного влияния несовпадений по антигенам II МНС-класса и национальности показало, что наличие несовпадений достоверно не влияет

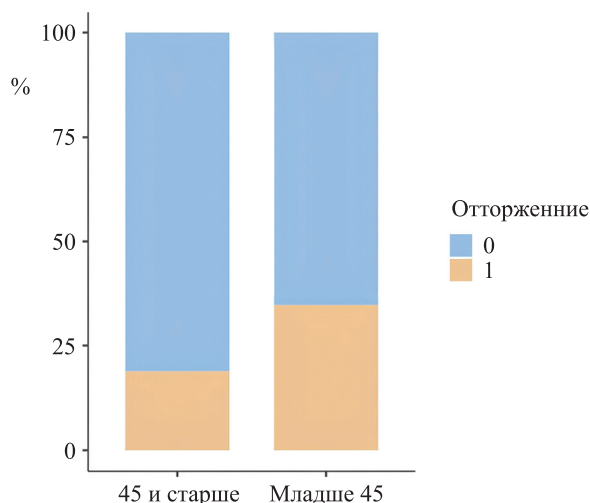


Рис. 6. Распределение исходов в зависимости от возраста

Fig. 6. Distribution of outcomes by age

на развитие острого криза отторжения в подгруппе белорусов ($\chi^2 = 3,560$; $df = 1$; $p = 0,059$). Достоверная разница в подгруппе реципиентов иной национальности также отсутствует ($\chi^2 = 3,62$; $df = 1$; $p = 0,057$), однако при анализе двух графиков наблюдается следующая тенденция: при пересадке донорского сердца реципиенту иной национальности при наличии 2–4 несовпадений процент увеличивается с 0 до 39,2%, а при пересадке реципиенту белорусской национальности лишь с 7,4 до 23,3% (рис. 8).

Анализируя данные, полученные при учете всех трех вышеперечисленных факторов – наличия несовместимостей по II МНС-классу, возраста и национальности реципиентов, – было обнаружено, что именно наличие несовпадений достоверно влияет на острый криз отторжения трансплантата в группе реципиентов белорусской национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,068$; $df = 1$; $p = 0,044$) и иной национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$). У реципиентов белорусской национальности при количестве несовпадений 0–1 отторжение не развивалось, а при 2–4 – 35,40% (ОШ 9,44, ДИ 0,51–173,61). У реципиентов иной национальности при 0–1 несовпадении острый криз отторжения также не развивался, а при 2–4 – 50,00% (ОШ 11,00, ДИ 0,56–217,69) (рис. 9).

При анализе несовпадений по антигену HLA-DRB1 во всех подгруппах достоверная значимость отсутствует. Анализ антигена HLA-DQB1 показал достоверное влияние наличия несовпадений на развитие острого криза отторжения в подгруппе реципиентов иной национальности ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$), ОШ 11,00 (ДИ 0,56–217,69) (рис. 10, 11).

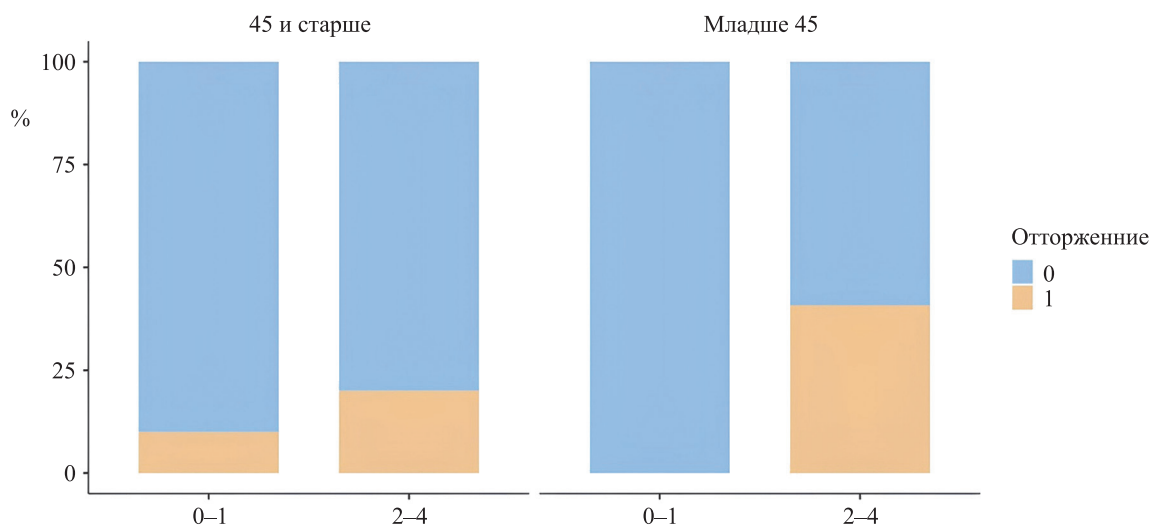


Рис. 7. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса и возрасту

Fig. 7. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches and age

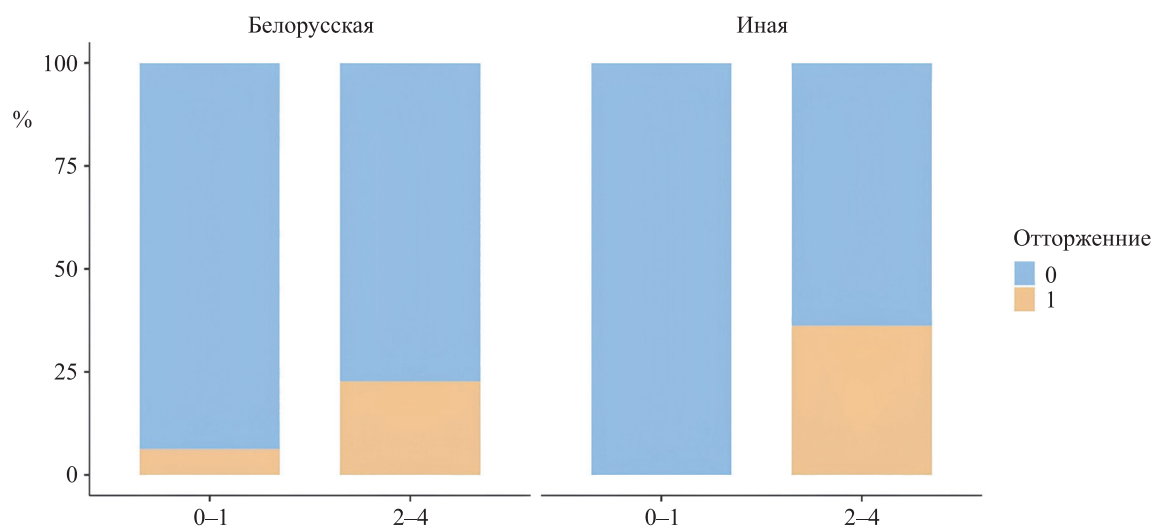


Рис. 8. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса и национальности

Fig. 8. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches and nationality

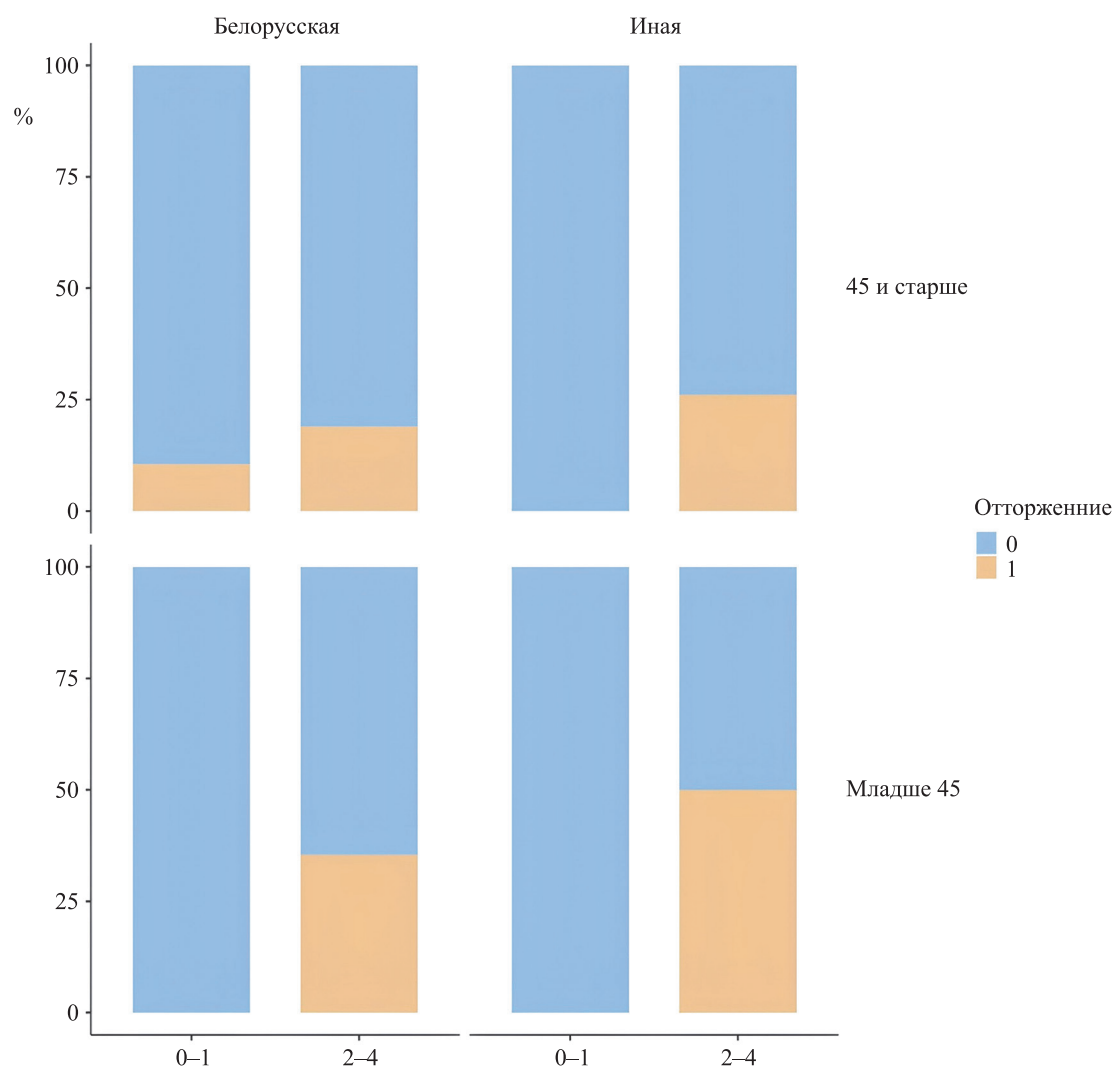


Рис. 9. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса, возраста и национальности

Fig. 9. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches, age and nationality

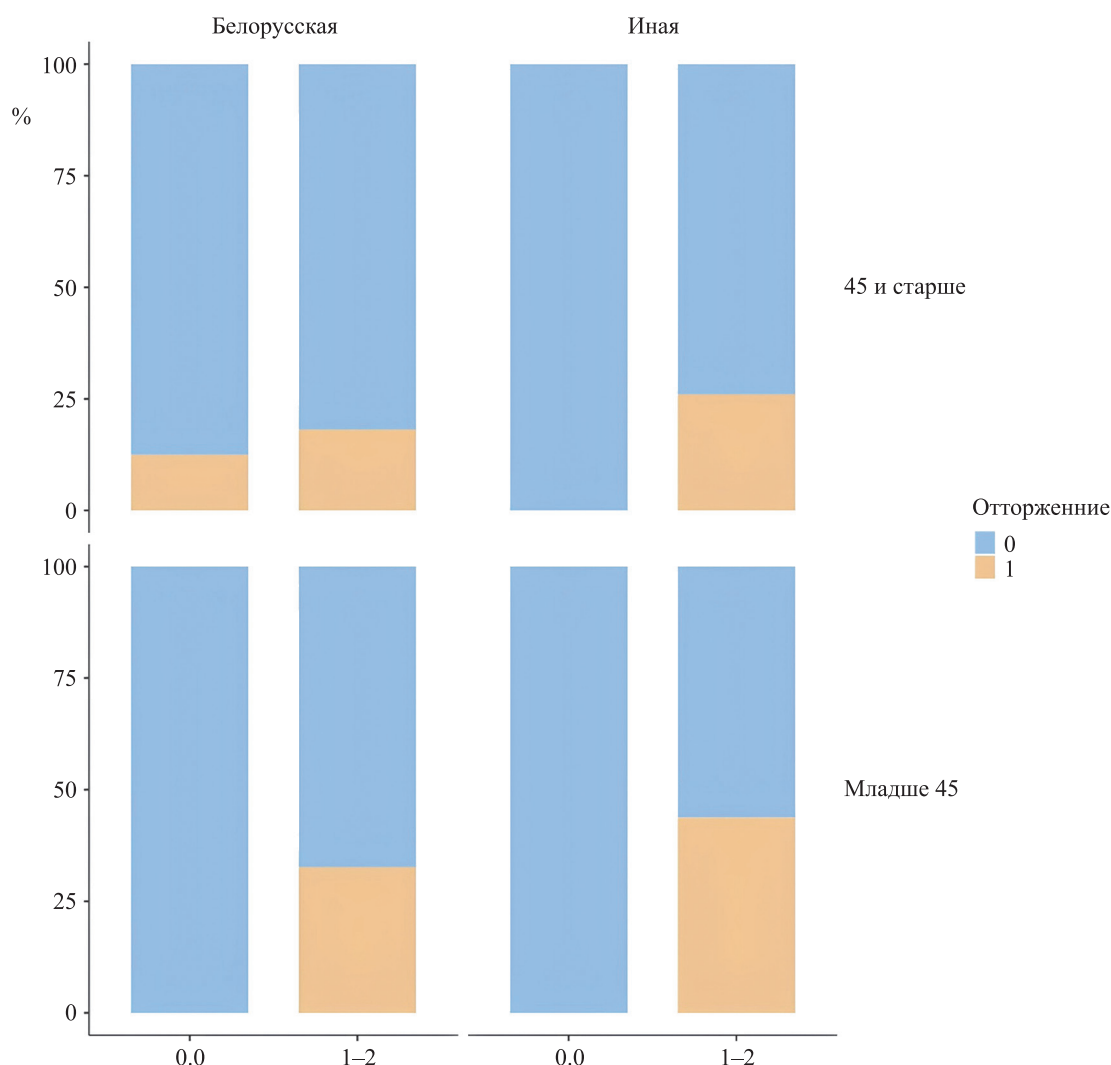


Рис. 10. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигену HLA-DRB1, возраста и национальности

Fig. 10. Distribution of outcomes by HLA-DRB1 mismatches, age and nationality

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего исследования было доказано, что реципиенты, имевшие большое количество несовпадений по II МНС-классу (HLA-DQB1, HLA-DRB1), а именно 2–4 несовпадения, были подвержены повышенному риску развития острого криза отторжения донорского сердца в послеоперационный период. При этом роль I МНС-класса (HLA-A, HLA-B) в развитии острого криза отторжения не была достоверно доказана. Наши данные схожи с исследованием Johan Nilsson et al., опубликованным в 2019 году в Journal of the American Heart Association. В нем говорится, что большое количество несовпадений HLA-A/B/DR снижает выживаемость трансплантата ($p < 0,001$). Однако количество несоответствий HLA-A/B/C не было связано с потерей трансплантата ($p = 0,584$) в отличие от несоответствий HLA-DR/DQ ($p = 0,025$). Реципиент с >4 несовпадающими аллелями HLA-A/B/C

и 4 несовпадающими аллелями HLA-DR/DQ достиг нескорректированного ОР для потери трансплантата – 1,08 (95% ДИ 0,99–1,19; $p = 0,099$) и 1,13 (95% ДИ 1,03–1,23; $p = 0,009$) соответственно [26].

Группой исследователей D. Nitta et al. было проведено ретроспективное исследование, где получено, что количество несовпадений по HLA-DR было достоверно связано с развитием острого криза отторжения ($p = 0,029$). По данным унивариантного анализа, количество несовпадений по HLA-DR, равное 2, было единственным независимым фактором риска развития эпизодов острого криза отторжения ($p = 0,017$). Наши данные разнятся с соответствующими результатами из работы D. Nitta et al., однако это можно связать с малочисленностью реципиентов в нашей выборке, у которых количество несовпадений по антигену HLA-DRB1 равно 0, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения [27].

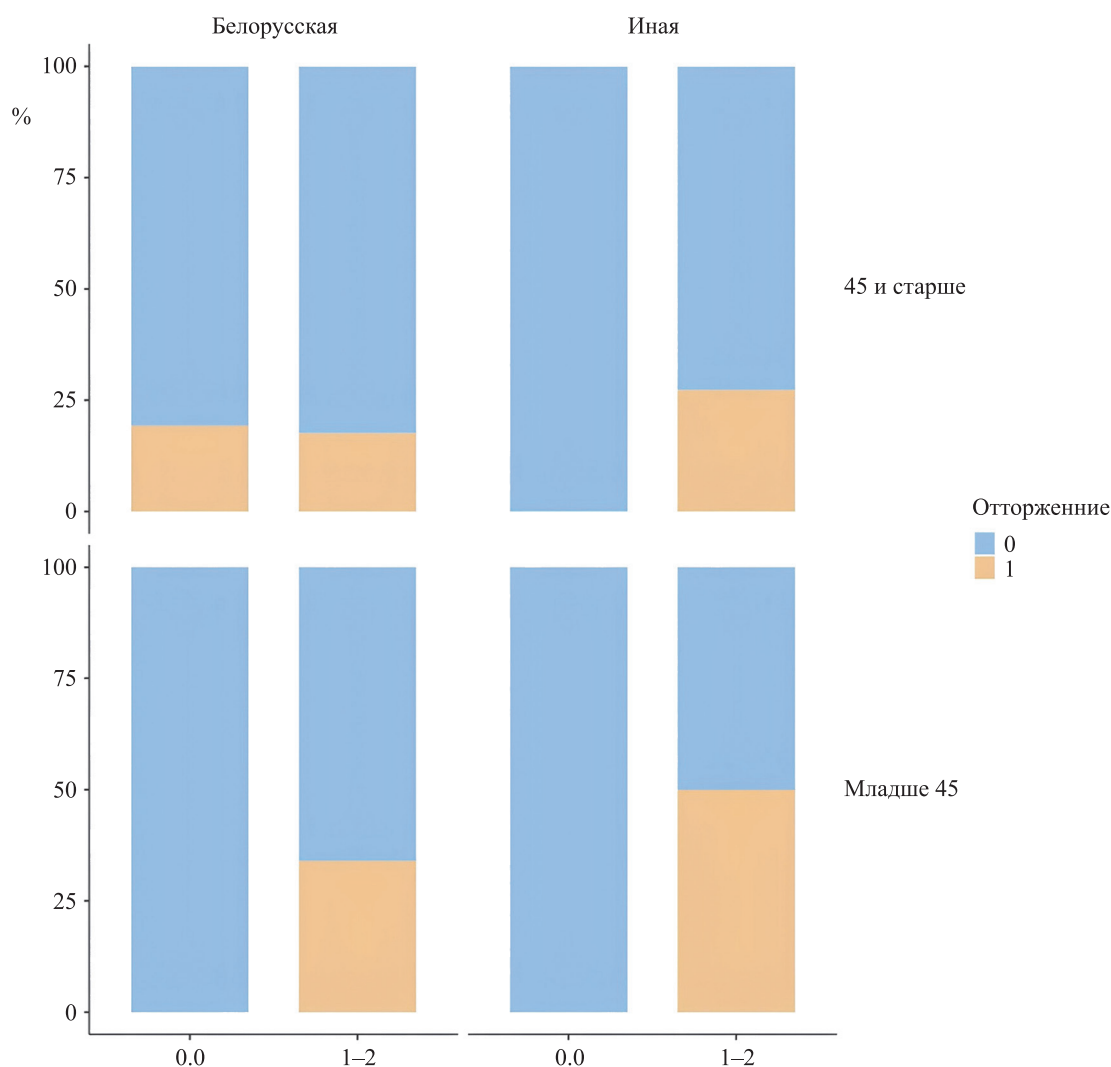


Рис. 11. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигену HLA-DQB1, возраста и национальности

Fig. 11. Distribution of outcomes by HLA-DQB1 mismatches, age and nationality

Что касается сравнения полученных результатов по поводу антигена HLA-DQB1, на данный момент не имеется каких-либо крупных исследований по изучению влияния данного антигена у реципиентов взрослого населения. В 2024 году Lydia K. Wright et al. опубликовали результаты исследования, где изучался вопрос влияния несовпадений по антигену HLA-DQB1 в детской трансплантации, при этом получено, что безрецидивная выживаемость до 5 лет была выше у детей с 0 несовпадений DQB1 (68%) по сравнению с детьми с 1 (62%) или 2 (63%) несовпадениями (парный $p = 0,08$ для обоих случаев). При этом чаще всего отторжение наблюдалось у детей с темным цветом кожи [28]. В нашем исследовании дети-реципиенты были исключены из выборки ввиду ряда нюансов, поэтому сравнение не совсем корректно. Однако полученные результаты в исследовании Lydia K. Wright et al., связанные с детской трансплантацией, и малочисленность исследований, связанных

со взрослым населением, говорят о перспективности дальнейшего изучения данного антигена.

В нашем исследовании установлено, что молодой возраст реципиента (младше 45 лет) и национальная принадлежность являются дополнительными факторами риска при трансплантации сердца, независимо увеличивая шанс развития острого криза отторжения в 2,00 раза (ДИ 95% 1,06–3,79) и в 2,30 раза (ДИ 95% 1,29–4,10), что подобно результатам ряда международных исследований и систематических обзоров [22–24].

Исследование совместного влияния факторов риска, где основным являлось наличие несовпадений по II МНС-классу, а дополнительными – возраст и национальность реципиента, достоверно определило группы с наибольшим риском развития острого криза отторжения. Также при совмещении таких факторов, как несовпадение HLA-DQB1, возраст и национальность реципиентов, была получена достоверная

значимость данного антигена в группе реципиентов иной национальности младше 45 лет, что еще раз доказывает потенциальную выгоду в дальнейшем изучении как антигена HLA-DRB1, так и HLA-DQB1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Достоверно установлено, что несовпадения по II классу МНС, разница в национальной принадлежности доноров и реципиентов и более молодой возраст реципиентов (младше 45 лет) значительно увеличивают риск развития криза отторжения в послеоперационном периоде.
2. Выделены 2 группы, наиболее подверженные риску: реципиенты белорусской национальности младше 45 лет и реципиенты иной национальности младше 45 лет. При наличии в данных группах 0–1 несовместимости по II МНС-классу процент отторжений составил 0%, а при 2–4 – 35,40 и 50,00% соответственно.
3. Достоверно определено, что наибольший вклад в развитие острого криза отторжения у реципиентов иной национальности вносит антиген HLA-DQB1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Колюбаева СН, Мякошина ЛА, Елисеева МИ, Глушаков РИ. Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021; 40 (2): 21–32. *Kolyubaeva SN, Myakoshina LA, Eliseeva MI, Glushakov RI*. HLA typing methods used for organ and tissue transplantation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021; 40 (2): 21–32. [In Russ, English abstract]. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>.
2. Тхатль ЛК, Космачева ЕД, Компаниец ОГ. Гуморальное отторжение трансплантированного сердца. *Трудный пациент*. 2017; 15 (6–7): 14–18. *Thatl LK, Kosmacheva ED, Kompaniets OG*. Humoral Rejection of the Transplanted Heart. *Difficult patient*. 2017; 15 (6–7): 14–18. [In Russ, English abstract].
3. Marino J, Paster J, Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front Immunol*. 2016 Dec 14; 7: 582. doi: 10.3389/fimmu.2016.00582. eCollection 2016.
4. Immunobiology – The Immune System in Health and Disease (5th Ed.) / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik (Eds.). New York: Garland Science, 2001; 910.
5. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013 Dec 24; 3 (4): 113–118. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.113. PMID: PMC3879520. PMID: 24392315.
6. Oli AN, Babajide Rowaiye A, Adejumo SA, Anazodo FI, Ahmad R, Sinha S et al. Classic and Current Opinions in Human Organ and Tissue Transplantation. *Cureus*. 2022 Nov 1; 14 (11): e30982. doi: 10.7759/cureus.30982. PMID: PMC9624478. PMID: 36337306.
7. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2018 Mar 5; 2018: 5986740. doi: 10.1155/2018/5986740. PMID: PMC5859822. PMID: 29693023.
8. Wiecek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*. 2017 Mar 17; 8: 292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292. PMID: 28367149. PMID: PMC5355494.
9. Berger A. Hla typing. *BMJ*. 2001 Jan 27; 322 (7280): 218. doi: 10.1136/bmj.322.7280.218. PMID: PMC1119473. PMID: 11159622.
10. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7; 343 (10): 702–709. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
11. Richardson BC. Role of DNA Methylation in the Regulation of Cell Function: Autoimmunity, Aging and Cancer. *J Nutr*. 2002 Aug; 132 (8 Suppl): 2401S–2405S. doi: 10.1093/jn/132.8.2401S. PMID: 12163700.
12. Rammensee HG. Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules. *Curr Opin Immunol*. 1995 Feb; 7 (1): 85–96. doi: 10.1016/0952-7915(95)80033-6. PMID: 7772286.
13. Rammensee HG. Peptides Made to Order. *Immunity*. 2006 Nov; 25 (5): 693–695. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.008. PMID: 17098199.
14. Deres K, Beck W, Faath S, Jung G, Rammensee HG. MHC/Peptide Binding Studies indicate Hierarchy of Anchor Residues. *Cell Immunol*. 1993 Oct 1; 151 (1): 158–167. doi: 10.1006/cimm.1993.1228. PMID: 8402926.
15. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, Wiley DC. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature*. 1993 Jul 1; 364 (6432): 33–39. doi: 10.1038/364033a0. PMID: 8316295.
16. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008; 1618. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33395-1_1.
17. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 May 6; 11 (5): 875–883. doi: 10.2215/CJN.11641115. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27034399. PMID: PMC4858494.
18. Wiebe C, Kosmoliaptis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch:

- A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant*. 2019 Jun; 19 (6): 1708–1719. doi: 10.1111/ajt.15177. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30414349. PMCID: PMC6563434.
19. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Apr; 30 (4): 426–434. doi: 10.1016/j.healun.2010.10.005. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21145259.
20. Kok G, Ilcken EF, Houwen RHJ, Lindemans CA, Nieuwenhuis EES, Spierings E, Fuchs SA. The Effect of Genetic HLA Matching on Liver Transplantation Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Open*. 2023 Sep 15; 4 (3): e334. doi: 10.1097/AS9.0000000000000334. eCollection 2023 Sep. PMID: 37746594. PMCID: PMC10513352.
21. Althaf MM, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa AM. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. *World J Transplant*. 2017 Dec 24; 7 (6): 339–348. doi: 10.5500/wjt.v7.i6.339. PMID: 29312863. PMCID: PMC5743871.
22. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*. 1993 May-Jun; 12 (3): 355–366. PMID: 8329404.
23. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management – An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Apr; 36 (4): 407–417. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.008. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27686602.
24. Morris AA, Kransdorf EP, Coleman BL, Colvin M. Racial and ethnic disparities in outcomes after heart transplantation: A systematic review of contributing factors and future directions to close the outcomes gap. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Aug; 35 (8): 953–961. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1231. Epub 2016 Feb PMID: 27080415. PMCID: PMC6512959.
25. Butts RJ, Savage AJ, Nietert PJ, Kavarana M, Mousa O, Burnette AL, Atz AM. Effect of HLA-C and -DQ matching on Pediatric Heart Transplant Graft Survival. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Dec; 33 (12): 1282–1287. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.014. Epub 2014 Jul 2. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.014. PMID: 25128416. PMCID: PMC4252914.
26. Nilsson J, Ansari D, Ohlsson M, Höglund P, Liedberg AS, Smith JG et al. Human Leukocyte Antigen-Based Risk Stratification in Heart Transplant Recipients – Implications for Targeted Surveillance. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6; 8 (15): e011124. doi: 10.1161/JAHA.118.011124. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339067. PMCID: PMC6761633.
27. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Iino J, Endo M, Amiya E et al. Association of the Number of HLA-DR Mismatches With Early Post-transplant Acute Cellular Rejection Among Heart Transplantation Recipients: A Cohort Study in Japanese Population. *Transplant Proc*. 2017 Jan-Feb; 49 (1): 125–129. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.11.001. PMID: 28104119.
28. Wright LK, Gajarski RJ, Hayes E, Parekh H, Yester JW, Nandi D. DQB1 antigen matching improves rejection-free survival in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2024 May; 43 (5): 816–825. doi: 10.1016/j.healun.2024.01.008. PMID: 38232791.

Статья поступила в редакцию 9.12.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.12.2024