

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-138-146

## СВЯЗЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ IgG-АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ЧЕЛОВЕКА (IgG АНТИ-HLA) С РАЗВИТИЕМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.Ю. Гончарова<sup>1</sup>, Ю.А. Качанова<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1,2</sup>, А.О. Шевченко<sup>1-3</sup>

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

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

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

**Цель:** изучить связь выявляемых в крови антител HLA с частотой нежелательных событий – смерти и ретрансплантации, а также оценить эффективность специфического лечения дисфункции трансплантированного сердца. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование, основанное на результатах анализа выживаемости и нежелательных событий реципиентов сердца, госпитализированных с признаками недостаточности кровообращения («дисфункции сердечного трансплантата»). Всем реципиентам трансплантированного сердца были выполнены эндомикардиальная биопсия с исследованием 6 образцов с помощью гистологического и иммуногистохимического методов, коронароангиография и исследование уровня анти-HLA IgG в сыворотке крови с помощью аппарата Lumiplex. Повторные исследования уровня анти-HLA IgG выполнялись только при выявлении таковых на первом этапе исследования после проведения специфических методов лечения отторжения трансплантата сердца. **Результаты.** В исследование было включено 362 реципиента сердца, наблюдавшихся в стационаре ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с января 2018 года по ноябрь 2024 года, в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст  $48,1 \pm 1,3$ ), средний срок после трансплантации сердца у которых составил  $1343,6 \pm 125,1$  сут (ДИ 95% 1218,5–1408,6), среди которых было 69 лиц женского пола, 293 – мужского. IgG анти-HLA были выявлены у 111 реципиентов (30,7%). Однофакторный анализ выявил достоверную связь нежелательных событий с наличием повторной трансплантации сердца ( $p = 0,005$ ), применением методов механической поддержки кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца ( $p < 0,003$ ), возрастом моложе 46 лет на момент госпитализации ( $p = 0,023$ ) и содержанием IgG анти-HLA класса II maxMFI выше 5000 ( $p = 0,042$ ). Регрессионный анализ с поправкой на уровень IgG анти-HLA класса II показал, что только исходно повышенные содержания IgG анти-HLA класса II (maxMFI выше 5000) и выявление любых уровней IgG анти-HLA класса II после этиотропного лечения были связаны с риском нежелательных событий. **Заключение.** У реципиентов сердца, госпитализированных с признаками недостаточности кровообращения, обусловленными «дисфункцией сердечного трансплантата», выявление в крови IgG анти-HLA класса II (maxMFI выше 5000), а также наличие остаточного содержания IgG анти-HLA класса II после этиотропного лечения антителоопосредованного отторжения является независимым предиктором нежелательных событий – ретрансплантации сердца и смерти.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, анти-HLA, антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца.

**Для корреспонденции:** Гичкун Ольга Евгеньевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

**Corresponding author:** Olga Gichkun. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

# ASSOCIATION BETWEEN CIRCULATING ANTI-HLA IgG ANTIBODIES AND ADVERSE EVENTS IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

A.Yu. Goncharova<sup>1</sup>, Yu.A. Kachanova<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>,  
A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to study the relationship between circulating anti-HLA antibodies and the incidence of adverse events (death and retransplantation) and to evaluate the effectiveness of targeted therapies for graft dysfunction. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted among heart transplant recipients hospitalized with signs of circulatory failure (graft dysfunction). All patients underwent coronary angiography, endomyocardial biopsy, and serological testing for anti-HLA IgG antibodies at baseline and, when applicable, after treatment. All heart transplant recipients underwent endomyocardial biopsy with examination of six tissue samples using histological and immunohistochemical techniques, and coronary angiography. Anti-HLA IgG levels in serum were measured using a Luminex device. Follow-up anti-HLA IgG testing was performed only in patients with initially detectable antibodies and after administration of specific therapies for presumed graft rejection. **Results.** The study included 362 heart transplant recipients observed at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs between January 2018 and November 2024. Participants were aged 18–72 years (mean 48.1 ± 1.3 years) with a mean post-transplant follow-up of 1343.6 ± 125.1 days (95% CI 1218.5–1408.6), comprising 69 females and 293 males. Anti-HLA IgG antibodies were detected in 111 recipients (30.7%). Univariate analysis identified significant associations between adverse events and: repeat heart transplantation ( $p = 0.005$ ), perioperative use of mechanical circulatory support ( $p < 0.003$ ), age under 46 years at hospitalization ( $p = 0.023$ ), and anti-HLA II maxMFI above 5000 ( $p = 0.042$ ). Regression analysis adjusted for anti-HLA II levels showed that only initially elevated anti-HLA II maxMFI levels ( $>5000$ ) and the persistence of any anti-HLA II levels after etiotropic treatment were associated with the risk of adverse events. **Conclusion.** In heart recipients hospitalized with signs of circulatory failure due to graft dysfunction, the presence of anti-HLA II maxMFI titers above 5000 at baseline, as well as residual anti-HLA II titers after etiotropic treatment for antibody-mediated rejection, are independent predictors of adverse events, including retransplantation and death.

*Keywords:* heart transplantation, anti-HLA, antibody-mediated rejection.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности при неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии и/или невозможности выполнения радикального хирургического лечения на собственном сердце. Несмотря на появление новых методов обследования и лечения реципиентов сердца, развитие дисфункции трансплантата, являющейся причиной частых госпитализаций и увеличивающей риск развития нежелательных событий, остается основной проблемой современной трансплантологии [1].

Жан Доссе открыл антигены главного комплекса гистосовместимости у человека (HLA) как тип белка на лейкоцитах в 1950-х годах. Впоследствии было обнаружено, что антитела к HLA (анти-HLA) являются причиной отторжения у пациентов с трансплантированной почкой [2]. В 1960-х годах Терасаки и Макклелланд разработали тест цитотоксичности лимфоцитов для обнаружения антител к HLA [3].

Со временем были разработаны различные другие методы обнаружения анти-HLA [4].

Система HLA подразделяется на три класса: I класс (A, B, C), II класс (DR, DQ, DP) и III класс, включает различные гены, которые не участвуют в формировании иммунного ответа. Они локализируются в разных участках шестой хромосомы. Экспрессия HLA на поверхности клетки обеспечивает распознавание «своих» клеток и «чужих». Молекулы HLA I класса экспрессируются на всех ядродержащих клетках, тогда как экспрессия молекул HLA II класса ограничена В-клетками, активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АПК). Экспрессия HLA I или II класса на сосудистых эндотелиальных клетках аллотрансплантата может объяснять отторжение, происходящее в присутствии донор-специфических антител (ДСА) I или II класса [5].

Повреждение аллотрансплантата антителами происходит преимущественно через активацию системы комплемента. Связывание антител с HLA приводит к активации C1q и каскада комплемента.

Комплемент-независимое повреждение, вызванное ДСА, также происходит через привлечение воспалительных клеток к Fc-рецепторам и высвобождение воспалительных медиаторов. Антитела к главному комплексу гистосовместимости могут приводить как к прямому повреждению эндотелия капилляров, так и к косвенному повреждению через фиксацию комплемента или привлечение воспалительных клеток к Fc-рецепторам [6]. В результате клеточное воспаление, тромбоз, кровоизлияние и лизис вызывают дисфункцию сердечного аллотрансплантата [7].

Несмотря на различные методы лечения, проблема дисфункции трансплантата сердца и связь формирования патологии трансплантированного сердца с наличием анти-HLA в сыворотке крови до сих пор является предметом исследований. Целью настоящего исследования было изучить связь выявляемых в крови анти-HLA частотой нежелательных событий – смерти и ретрансплантации, а также оценить эффективность специфического лечения дисфункции трансплантированного сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты, полученные в ходе данного исследования, основаны на обследовании реципиентов сердца, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Все пациенты в периоперационном и раннем послеоперационном периоде получали индукционную терапию базиликсимабом, а также находились на трехкомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолата мофетил / микофеноловая кислота, метилпреднизолон). Спустя 6 месяцев после трансплантации сердца пациенты переходили на двухкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофенолата мофетил / микофеноловая кислота).

При развитии дисфункции сердечного трансплантата пациенты обязательно направлялись на стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, где всем реципиентам сердца были выполнены эндомиокардиальная биопсия с исследованием 6 образцов с помощью гистологического и иммуногистохимического методов, коронароангиография и исследование уровня средней степени интенсивности флуоресценции (maxMFI) IgG анти-HLA в сыворотке крови методом мультиплексного анализа на платформе Luminex®. Повторные исследования уровня IgG анти-HLA выполнялись только при выявлении таковых на первом этапе исследования после проведения специфических методов лечения отторжения трансплантата сердца. Тактика лечения определялась согласно действующим клиническим рекомендациям от 2023 года (пульс-гормональная терапия метилпреднизолоном, терапия иммуноглобулином чело-

веческим, терапевтический плазмообмен, инфузии ритуксимаба) [8].

При выявлении васкулопатии трансплантата сердца выполнялась чрескожная коронарная вазодилатация со стентированием или без стентирования пораженных коронарных артерий.

Проводилась оценка риска развития нежелательных событий в зависимости от различных факторов исследования, таких как возраст, пол, дотрансплантационный диагноз, необходимость применения методов механической поддержки кровообращения (МПК), дооперационные эпизоды отторжения сердечного трансплантата при ретрансплантации. К методам МПК относились: система бивентрикулярного обхода желудочков, дополненного мембранным оксигенатором (ЭКМО); системы длительной механической поддержки кровообращения – аппараты «ABK-H», «HeartMate 3».

После окончания сбора материала все данные исследуемых пациентов были объединены в общую электронную таблицу. Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26 (IBM SPSS Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) для параметрических и как медиана (Me) и интерквартильный размах ( $IQR = Q3 - Q1$ ) для непараметрических переменных. При сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической значимости показателей уровня анти-HLA на развитие нежелательных событий был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. Точность прогноза оценена по критерию Хосмера–Лемешова. Качество модели представлено в виде коэффициента детерминации Нэйджелкерка. Статистическая значимость модели оценена по критерию Хи-квадрат Вальда. Для всех критериев критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выполнено исследование образцов крови 362 реципиентов сердца, которым с 2010-го по 2024 год осуществлена трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Период наблюдения в среднем составил  $1343,6 \pm 125,1$  сут (ДИ 95% 1218,5–1408,6).

Средний возраст реципиентов сердца составил  $48,1 \pm 1,3$  года (18–72 года). Среди всех исследуемых пациентов 69 реципиентов сердца были женского пола (19,1%), 293 – мужского (80,9%).

Показанием к выполнению трансплантации сердца стала терминальная стадия хронической сердечной недостаточности, явившаяся следствием следующих заболеваний: ишемическая кардиомиопатия

Таблица 1

**Характеристика пациентов, включенных в исследование**

**Characteristics of the study population**

Показатель		Значение
Пол пациента	мужчины	293 (80,9%)
	женщины	69 (19,1%)
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. доверительный интервал		48,1 ± 1,3 ДИ 95% 46,7–49,4
Исходный диагноз:		
ИКМП		116 (32%)
ДКМП		211 (58,3%)
РКМП		5 (1,4%)
ГКМП		10 (2,8%)
ДСТ		15 (4,1%)
Перипартальная КМП		3 (0,8%)
Аритмогенная ПЖ кардиомиопатия		2 (0,6%)
Использование МПК		80 (22,1%)
Эпизоды отторжения трансплантата до исследования		65 (17,9%)
БКАПС		84 (23,2%)
Острое клеточное отторжение:		
R0G		314 (86,7%)
R1G		42 (11,6%)
R2G		4 (1,1%)
R3G		2 (0,6%)
Острое антителоопосредованное отторжение:		
pAMR-0		295 (81,5%)
pAMR-1 (I+)		44 (12,2%)
pAMR-1 (H+)		15 (4,1%)
pAMR-2		8 (2,2%)
Наличие анти-HLA		111 (30,7%)

*Примечание.* БКАПС – васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца; ДИ – доверительный интервал; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДСТ – дисфункция сердечного трансплантата; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; КМП – кардиомиопатия; МПК – механическая поддержка кровообращения; ПЖ – правый желудочек; РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

*Note.* БКАПС – coronary artery vasculopathy; ДИ – confidence interval; ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy; ДКМП – dilated cardiomyopathy; ДСТ – cardiac graft dysfunction; ИКМП – ischemic cardiomyopathy; КМП – cardiomyopathy; МПК – mechanical circulatory support; ПЖ – right ventricle; РКМП – restrictive cardiomyopathy.

(ИКМП) в 116 случаях (32%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) в 211 случаях (58,3%), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) у 5 пациентов (1,4%), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) у 10 реципиентов сердца (2,8%), развившаяся в посттрансплантационном периоде «дисфункция сердечного трансплантата» (признаки недостаточности кровообращения у пациентов после ОТТС), потребовавшая выполнения ретрансплантации сердца, в 15 случаях (4,1%), перипартальная кардиомиопатия у 3 пациенток (0,8%), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка у 2 реципиентов сердца (0,6%).

80 пациентам (22,1%) потребовалось применение «моста» к трансплантации сердца – аппараты механической поддержки кровообращения.

Проводилась оценка эпизодов отторжения сердечного трансплантата (как клеточного, так и антителоопосредованного) перед выполнением лабораторной оценки уровня анти-HLA. Так, у 65 реципиентов сердца (17,9%) в анамнезе уже имелись эпизоды отторжения трансплантата сердца, а у 297 пациентов (82,1%) таковых выявлено не было.

Васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАПС) по данным коронароангиографии была выявлена у 84 реципиентов сердца (23,2%). При выполнении гистологического исследования эндомикардиальной биопсии острое клеточное отторжение было диагностировано у 48 пациентов, при этом у 42 реципиентов (11,6%) было выявлено острое клеточное отторжение R1G, у 4 (1,1%) – R2G степени, и у 2 (0,6%) – R3G степени. В ходе выполнения иммуногистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов у 67 реципиентов сердца выявлено острое антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата, из них AMR-1 (I+) было диагностировано у 44 пациентов (12,2%), AMR-1 (H+) – у 15 реципиентов (4,1%) и AMR-2 – у 8 пациентов (2,2%).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В ходе исследования установлено, что пол и эпизоды отторжения, развившиеся у пациентов с дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей проведения ретрансплантации сердца, не ухудшали прогноз у реципиентов ( $p > 0,05$ ).

Применение методов механической поддержки кровообращения до ОТТС увеличивает риск развития нежелательных событий в посттрансплантационном периоде ( $p < 0,003$ ).

Анализ показал, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью вследствие дисфункции сердечного трансплантата риск развития нежелательных событий выше, чем у пациентов с другой предоперационной патологией сердца ( $p = 0,005$ ).

Установлено, что у реципиентов сердца в возрасте от 46 до 72 лет выживаемость достоверно выше,

нежели у более молодых реципиентов в возрасте от 18 до 45 лет ( $p = 0,023$ ).

Наличие у реципиента сердца повышенного уровня IgG анти-HLA в сыворотке крови оказывает статистически значимое негативное влияние на прогноз после трансплантации сердца ( $p = 0,004$ ). В данном фрагменте исследования учитывались анти-HLA обо-

их классов (как анти-HLA I, так и анти-HLA II), без отдельной оценки преобладания антител к антигенам локусов A, B, C и DR, DQ, DP.

Сводное изображение связи риска развития нежелательных событий с изучаемыми факторами представлено на рис. 1.

Согласно результатам исследования, влияние васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца на риск развития нежелательных событий было статистически не значимым ( $p > 0,05$ ). При исследовании влияния острого клеточного отторжения на риск развития нежелательных событий было определено негативное влияние острого клеточного отторжения, в частности острого клеточного отторжения R1G степени, на прогноз пациента ( $p = 0,012$ ).

В ходе исследования влияния антителоопосредованного отторжения на прогноз реципиентов трансплантированного сердца статистически значимой разницы на момент исследования выявлено не было, однако отмечается тенденция к достоверности ( $p = 0,073$ ).

Влияние острого клеточного и острого антителоопосредованного отторжения на прогноз у реципиентов сердца представлено на рис. 2.

В зависимости от наличия циркулирующих антител к HLA реципиенты сердца, включенные в ис-

следование, были распределены на две подгруппы. В первую вошли пациенты, у которых были выявлены IgG анти-HLA в сыворотке крови (111 реципиентов, 30,7%), во вторую – пациенты, у которых антитела не выявлялись (251 пациент, 69,3%).

Был проведен сравнительный анализ пациентов двух подгрупп, который представлен в табл. 2.

Пациенты двух исследуемых групп не отличались по возрасту, полу, а также по частоте развития у них посттрансплантационных осложнений (острое отторжение трансплантата сердца, васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца,  $p > 0,05$ ), однако в группе пациентов с выявленными анти-HLA в сыворотке крови чаще применялись методы МПК, а в группе пациентов без анти-HLA было больше реципиентов сердца с сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиомиопатии в дотрансплантационном периоде ( $p = 0,02$ ).

Установлено, что наличие анти-HLA класса I в сыворотке крови не связано с риском развития посттрансплантационных осложнений (вероятнее всего, ввиду их более редкой выявляемости). Также не было отмечено статистически значимого влияния циркуляции анти-HLA класса II на развитие острого клеточного отторжения и васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

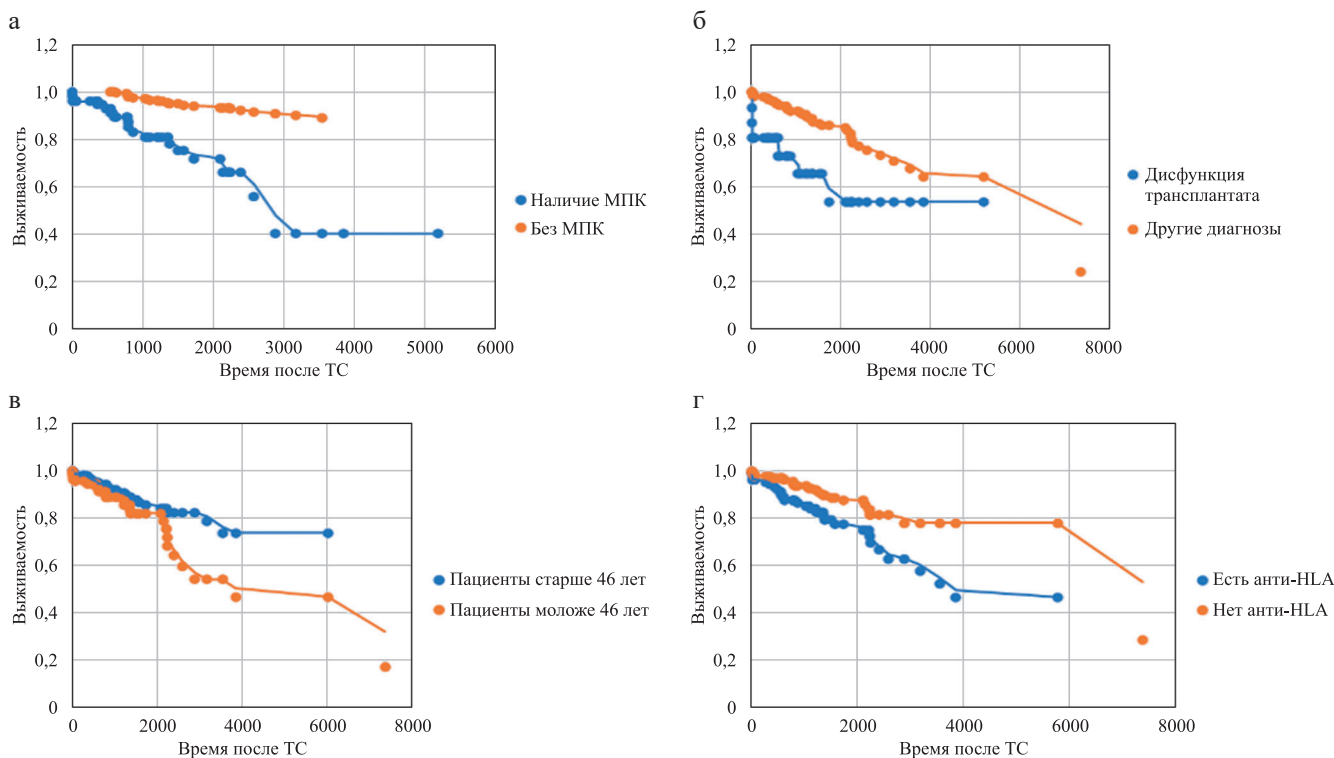


Рис. 1. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от МПК (а), дисфункции сердечного трансплантата как показания для ОТТС (б), возраста (в), наличия анти-HLA двух классов (г). МПК – механическая поддержка кровообращения, ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Fig. 1. Comparative analysis of event-free survival depending on MSC (a), graft dysfunction (б), age (в) and presence of anti-HLA antibodies of both class (r). МПК – perioperative mechanical circulatory support; ОТТС – orthotopic heart transplantation

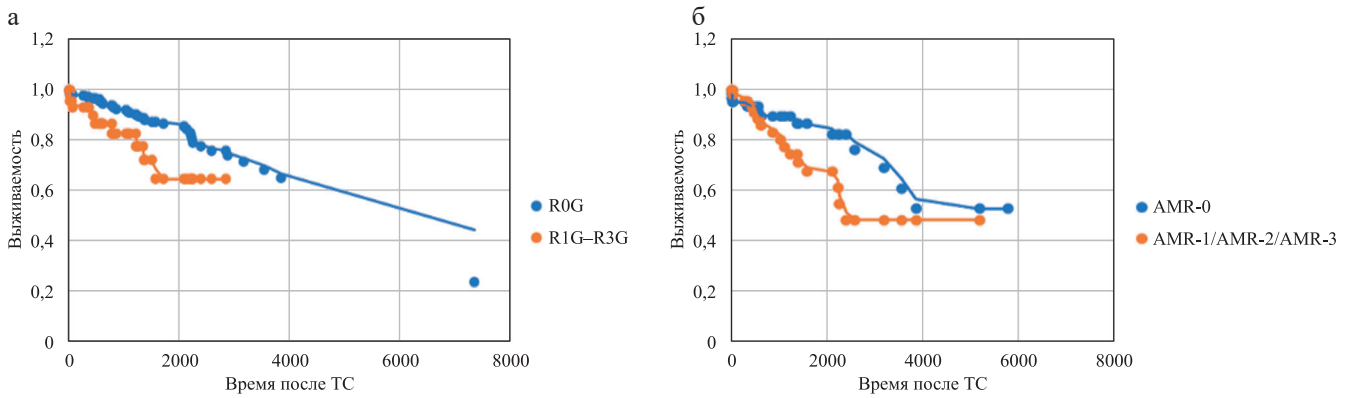


Рис. 2. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от острого клеточного отторжения (а) и острого антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца (б)

Fig. 2. Comparative analysis of survival without adverse events depending on acute cellular rejection (a) and acute antibody-mediated rejection of heart transplants (б)

Таблица 2

**Сравнительная характеристика пациентов с наличием анти-HLA в сыворотке крови и без таковых**  
**Comparative characteristics of heart recipients with and without anti-HLA antibodies in their blood serum**

Характеристики реципиентов сердца	С анти-HLA	Без анти-HLA	p
Количество пациентов	111	251	
Пол (мужчины)	78,4%	82,1%	0,25
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. доверительный интервал	45,7 ± 1,3 (ДИ 95% 47,6–50,6)	49,1 ± 0,78 (ДИ 95% 43,1–48,3)	0,12
Клеточное отторжение трансплантата	27%	8,8%	0,15
Антителоопосредованное отторжение трансплантата	47,7%	7,7%	0,3
Васкулопатия коронарных артерий	18%	23,1%	0,45
Диагноз до ОТТС (ДКМП)	53,2%	60,3%	0,02
МПК до ОТТС	28,8%	19,1%	0,02

Примечание. ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, МПК – механическая поддержка кровообращения.

Note: ОТТС – orthotopic heart transplantation; ДКМП – dilated cardiomyopathy; МПК – mechanical circulatory support.

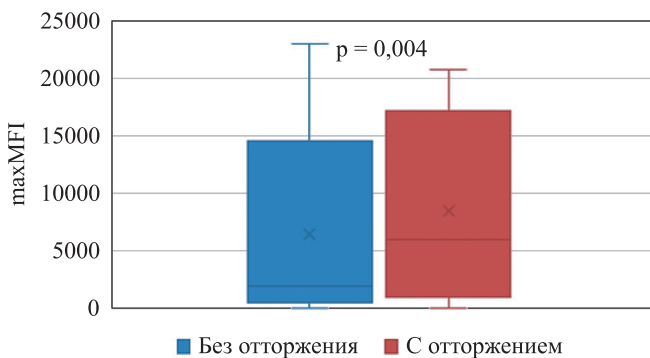


Рис. 3. Сравнительный анализ maxMFI анти-HLA класса II у реципиентов сердца с развитием антителоопосредованного отторжения и без такового

Fig. 3. Comparative analysis of maxMFI anti-HLA class II in heart transplant recipients with and without antibody-mediated rejection

Однако было отмечено, что у реципиентов сердца с антителоопосредованным отторжением maxMFI анти-HLA класса II выше, чем у реципиентов без антителоопосредованного отторжения (p = 0,004) (рис. 3).

Для оценки эффективности проводимого лечения было проведено исследование уровня анти-HLA II до и после проведенного специфического лечения отторжения трансплантата сердца. Динамика уровня maxMFI анти-HLA класса II до и после проведенного лечения отображена на рис. 4.

У пациентов с высоким уровнем maxMFI (более 5000) анти-HLA класса II до проведения специфического лечения отмечался более негативный прогноз, нежели у пациентов с уровнем maxMFI анти-HLA класса II менее 5000 (p = 0,042) (рис. 5).

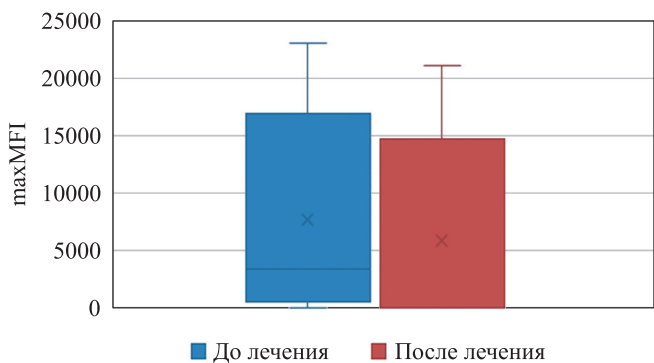


Рис. 4. Динамика уровня maxMFI анти-HLA II до и после специфического лечения острого отторжения трансплантowanego сердца

Fig. 4. Dynamics of maxMFI anti-HLA class II antibody levels before and after targeted treatment

В ходе лечения выделялась когорта пациентов, у которых после лечения уровень анти-HLA класса II снижался до неопределяемых величин (45 пациентов, 40,5%), снижался, но продолжал обнаруживаться в сыворотке крови (41 пациент, 37%), и когорта пациентов, у которых количество иммунологической нагрузки (maxMFI анти-HLA класса II) в ходе лечения не менялось (25 пациентов, 22,5%).

После проведенного лечения отторжения трансплантата сердца производился повторный контроль уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови с последующей оценкой прогноза у реципиентов сердца. Отмечалась положительная динамика уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови, а также снижение риска развития нежелательных событий ( $p = 0,017$ ) (рис. 6).

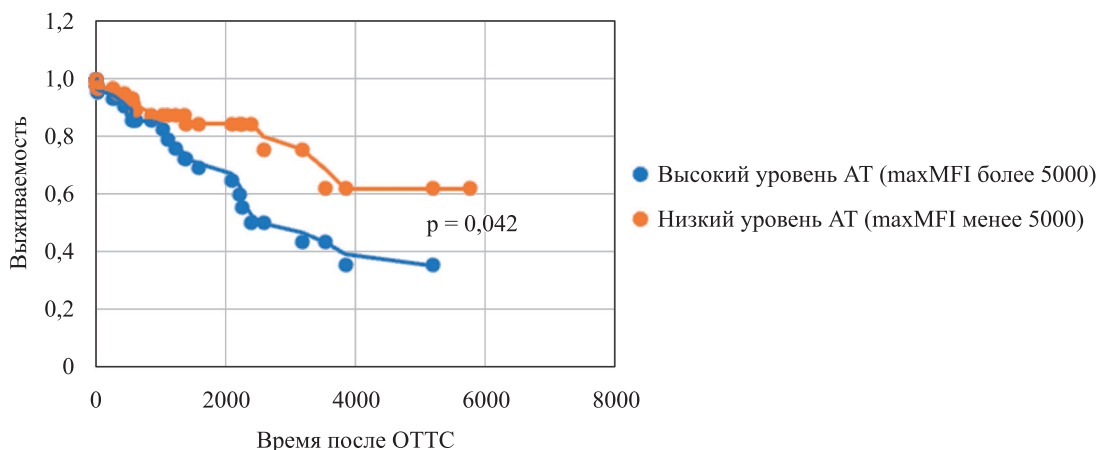


Рис. 5. Риск развития нежелательных событий у реципиентов с высоким уровнем (maxMFI более 5000) и низким уровнем (maxMFI менее 5000) анти-HLA класса II в сыворотке крови до проведения специфического лечения

Fig. 5. Risk of adverse events depending on pre-treatment anti-HLA II IgG levels

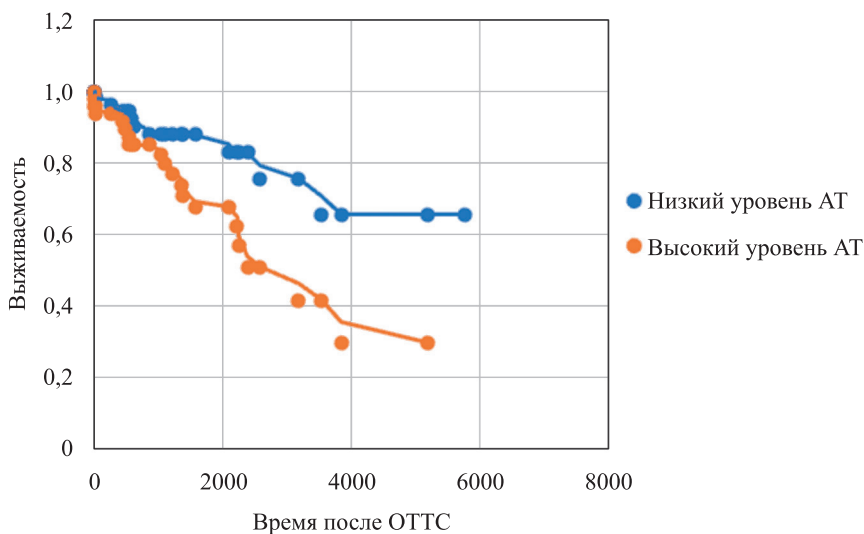


Рис. 6. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от уровня IgG анти-HLA класса II в сыворотке крови после проведения специфического лечения

Fig. 6. Comparative analysis of event-free survival depending on post-treatment anti-HLA II IgG levels

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают значимое влияние уровня анти-HLA класса II на развитие антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца, а также их негативное влияние на развитие нежелательных событий у реципиентов сердца. Было отмечено значимое влияние уровня анти-HLA класса II на развитие антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца ( $p = 0,004$ ). У пациентов с высоким уровнем анти-HLA класса II до проведения специфического лечения отмечался более негативный прогноз, нежели у пациентов с уровнем maxMFI анти-HLA класса II менее 5000 ( $p = 0,042$ ).

Уровень анти-HLA позволяет оценить эффективность проводимого лечения антителоопосредованного отторжения наряду с данными морфологического исследования. В нашем исследовании после проведенного лечения отторжения трансплантата сердца отмечалась положительная динамика уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови, а также снижение риска развития нежелательных событий.

Также в ходе исследования были выявлены когорты пациентов с полной и неполной элиминацией анти-HLA класса II после лечения, а также когорты пациентов, у которых уровень антител не менялся, что в очередной раз доказывает необходимость более тщательного обследования реципиентов сердца до начала лечения, а также индивидуального подбора специфической терапии отторжения трансплантата сердца. Полученные нами данные подтверждают выводы, сделанные в исследовании Clerkin et al., которыми было установлено, что у пациентов с анти-HLA на 151% чаще случалась потеря трансплантата (в случае смерти или ретрансплантации сердца), чем у пациентов без выявленных анти-HLA [9]. В своих исследованиях Smith et al. описывали отсутствие корреляции между анти-HLA и БКАПС, но при проведении анализа причин смерти реципиентов сердца выяснилось, что большое количество пациентов с анти-HLA умерли в результате развития БКАПС или отторжения сердечного трансплантата [10].

В ходе нашего исследования пациенты получали специфическое лечение отторжения трансплантата и высокой иммунологической нагрузки, что было представлено и в работе I. Marco et al. [11], которые предложили алгоритм диагностики и лечения пациентов с наличием анти-HLA, а также в работе M. Kamath et al. [12]. Дополнительно в проведенном исследовании производилась оценка влияния таких факторов, как применение методов МПК, различные дотрансплантационные патологии в качестве причины терминальной сердечной недостаточности и возраст пациента, на отдаленный прогноз у реципиентов сердца. Результаты проведенного исследования показали, что применение методов механической поддержки кровообращения оказывает влияние на риск развития нежелательных событий у реципи-

ентов сердца. Было установлено, что у пациентов с предтрансплантационным диагнозом «дисфункция сердечного трансплантата» как причиной развития терминальной сердечной недостаточности чаще развиваются нежелательные события после ОТТС. Пациенты более молодого возраста и с наличием циркулирующих IgG анти-HLA имеют худший прогноз, нежели пациенты без таковых. Результаты, связанные с влиянием применения устройств МПК, согласовываются с данными исследования Chau et al. [13].

В ходе исследования влияния антителоопосредованного отторжения на прогноз реципиентов трансплантированного сердца статистически значимой разницы на момент исследования выявлено не было, однако отмечается тенденция к достоверности, что свидетельствует о необходимости расширения когорты исследуемых и необходимости их дальнейшего наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные доказывают необходимость проведения исследования уровня анти-HLA в сыворотке крови у пациентов с дисфункцией сердечного трансплантата, так как они доказанно оказывают влияние на риск развития посттрансплантационных осложнений, а их наличие оказывает негативное влияние на прогноз реципиентов сердца. Определенный в ходе обследования пациентов с дисфункцией трансплантата сердца уровень анти-HLA позволяет подобрать оптимальное лечение дисфункции сердечного трансплантата и добиться значимого клинического результата.

В дальнейшем необходимо включать уровень анти-HLA в классификацию антителоопосредованного отторжения с целью определения максимально эффективного лечения, что согласовывается с работой J. Goldberg et al. [14]. Также необходимо продолжать работы по определению наиболее эффективных схем лечения дисфункции трансплантата и разработки возможных мер профилактики и раннего выявления дисфункции трансплантата сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных данных, можно отметить стойкую зависимость присутствия анти-HLA в сыворотке крови и развития тяжелой дисфункции трансплантата сердца с высоким риском развития нежелательных событий. Своевременное выявление циркулирующих анти-HLA в сыворотке крови позволяет предупредить развитие тяжелой дисфункции сердечного трансплантата, а при ее развитии – подобрать максимально эффективную схему лечения и улучшить отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кван ВС, Колоскова НН, Качанова ЮА, Сайфуллина НН, Гончарова АЮ, Круглый ЛБ, Шевченко АО. Антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23 (4): 47–61. Kvan VS, Koloskova NN, Kachanova YuA, Sayfullina NN, Goncharova AYU, Krugly LB, Shevchenko AO. Antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (4): 47–61. doi: 10.15825/1995-1191-2021-4-47-61.
2. Terasaki PI, Kreisler M, Mickey RM. Presensitization and kidney transplant failures. *Postgrad Med J*. 1971 Feb; 47 (544): 89–100. PMID: 4929402; PMCID: PMC2467154.
3. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*. 1964 Dec 5; 204: 998–1000. doi: 10.1038/204998b0. PMID: 14248725.
4. Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation*. 2003 Jan 15; 75 (1): 43–49. doi: 10.1097/00007890-200301150-00008. PMID: 12544869.
5. Nunoda S. Impact of pretransplant antibodies on outcomes after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Jun; 24 (3): 220–226. doi: 10.1097/MOT.0000000000000629. PMID: 31090627; PMCID: PMC6531009.
6. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014 Feb; 14 (2): 255–271. doi: 10.1111/ajt.12589. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24401076; PMCID: PMC4285166.
7. Шевченко ОП, Халилулин ТА, Олефиренко ГА, Курабекова РМ, Апанасенко НВ, Шевченко АО и др. Прогностическое значение предсуществующих аутоантител против HLA у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (4): 16–23. Shevchenko OP, Khalilulin TA, Olefirenko GA, Kurabekova RM, Apanasenko NV, Shevchenko AO et al. Predictive significance of anti-HLA autoantibodies in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013; 15 (4): 16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-4-16-23>.
8. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации РФ. 2023 год [Электронный ресурс]. Heart transplantation, presence of a transplanted heart, cardiac graft death and rejection. Clinical guidelines of the Russian Federation 2023 [Electronic resource]. URL: <https://www.transpl.ru/upload/medialibrary/214/214865f690d23b6d13c7e1454893b708.pdf> (дата обращения/date of access: 10.07.2025).
9. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Zorn E, Latif F, Vasilescu ER et al. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May; 36 (5): 540–545. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.016.
10. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant*. 2011 Feb; 11 (2): 312–319. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x.
11. Marco I, López-Azor García JK, Martín JG. De novo Donor-Specific Antibodies after Heart Transplantation: A Comprehensive Guide for Clinicians. *J Clin Med*. 2023; 12: 7474. doi.org/10.3390/jcm12237474.
12. Kamath M, Shah P, Fu Y, Qu K, Kobashigawa J. Trends in HeartCare Values Following the Development of De novo Donor Specific Antibodies. *J Heart Lung Transpl*. 2023; 42: S76. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.166. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.166.
13. Chau VQ, Flattery M, Nicholson KS, Mcdougan F, Gupta G, Uber P et al. Elevated AT1R antibody and morbidity in patients bridged to heart transplant using continuous flow left ventricular assist devices. *J Card Fail*. 2020 Nov; 26 (11): 959–967. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.06.010.
14. Goldberg JF, Tian X, Bon A, Xu Y, Gerhard E, Brower R et al. Redefining Cardiac Antibody-Mediated Rejection With Donor-Specific Antibodies and Graft Dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2024 Dec; 17 (12): e011592. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.011592.

Статья поступила в редакцию 4.02.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 4.02.2025