

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-128-137

## ФАКТОРЫ РИСКА ГУМОРАЛЬНОГО ОТПОРЖЕНИЯ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Ю.В. Сазонова, П.А. Федотов, М.А. Борцова, М.А. Симоненко, Л.О. Корнева, Д.А. Килина, А.С. Головкин, О.В. Калинина, М.Ю. Ситникова, Г.В. Николаев, М.А. Карпенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** определить факторы риска развития гуморального отторжения миокарда (ГОМ) в течение первого года после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 162 пациента, перенесших ТС в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010–2024 гг. Анализ включал клинико-лабораторные, иммунологические и морфологические данные. Мониторинг сенсibilизации проводился методом мультиплексного анализа Luminex и твердофазного ИФА. Диагностика ГОМ осуществлялась на основе эндомикардиальной биопсии с морфологическим и иммуногистохимическим анализом, в соответствии с классификацией ISHLT (2013). Гемодинамически значимое отторжение определяли при наличии AMR II–III в сочетании с признаками дисфункции трансплантата и/или выявлением донорспецифических антител (DSA). Пациенты были распределены на три группы: 1-я – без признаков ГОМ (контроль); 2-я – с изолированными морфологическими признаками ГОМ (AMR II); 3-я – с гемодинамически значимым ГОМ (AMR III или AMR II в сочетании с DSA и/или дисфункцией трансплантата по данным ЭхоКГ). Для оценки факторов, ассоциированных с развитием ГОМ, применен дискриминантный анализ. **Результаты.** Морфологические признаки ГОМ выявлены у 36,2% пациентов, из них у 9,9% – гемодинамически значимое отторжение, потребовавшее специфической терапии. У пациентов с ГОМ до ТС достоверно чаще наблюдалась высокая сенсibilизация к HLA I и II классов (MFI >5000;  $p < 0,05$ ), после ТС в течение 6–12 месяцев сохранялось статистически значимое превышение уровня *de novo* антител по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также у пациентов с ГОМ установлена ассоциация между сниженной концентрацией такролимуса в первые 2 недели ( $p = 0,002$ ) и меньшими дозами антимаболических препаратов в первый месяц ( $p < 0,001$ ) после ТС. Дискриминантный анализ 15 переменных позволил построить дискриминантную модель, включившую 9 значимых признаков и позволяющую статистически достоверно различать пациентов с гемодинамически значимым отторжением от остальных групп:  $F(18,222) = 12,463$ ;  $p < 0,00001$ . **Заключение.** Высокий уровень сенсibilизации к HLA до трансплантации, субоптимальные уровни иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде, а также предикторы, включенные в модель дискриминантного анализа, ассоциированы с повышенным риском развития гемодинамически значимого ГОМ. Разработанная модель может быть использована для стратификации риска и индивидуализации наблюдения в посттрансплантационном периоде.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, факторы риска гуморального отторжения, донорспецифические антитела.

**Для корреспонденции:** Сазонова Юлия Вячеславовна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (911) 250-29-37. E-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com

**Corresponding author:** Yulia Sazonova. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (911) 250-29-37. E-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com

## RISK FACTORS FOR HUMORAL MYOCARDIAL REJECTION DURING THE FIRST YEAR AFTER HEART TRANSPLANTATION

*Yu.V. Sazonova, P.A. Fedotov, M.A. Bortzova, M.A. Simonenko, L.O. Korneva, D.A. Kilina, A.S. Golovkin, O.V. Kalinina, M.Yu. Sitnikova, G.V. Nikolaev, M.A. Karpenko*

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

**Objective:** to identify risk factors for antibody-mediated myocardial rejection (AMR) during the first year following heart transplantation (HT). **Materials and methods.** This retrospective study included 162 patients who underwent HT at Almazov National Medical Research Centre between 2010 and 2024. Clinical, laboratory, immunological, and morphological data were analyzed. Sensitization was assessed using Luminex multiplex assays and solid-phase ELISA. AMR was diagnosed based on endomyocardial biopsy with morphological and immunohistochemical evaluation in accordance with the 2013 ISHLT classification. Hemodynamically significant rejection was defined as AMR II–III in combination with graft dysfunction and/or the presence of donor-specific antibodies (DSA). Patients were stratified into three groups: (1) no sign of AMR (control); (2) isolated morphological signs of AMR (AMR II); and (3) hemodynamically significant AMR (AMR III, or AMR II with DSA and/or echocardiographic evidence of graft dysfunction). Discriminant analysis was used to evaluate the factors associated with the development of AMR. **Results.** Morphological signs of AMR were identified in 36.2% of patients, including 9.9% with hemodynamically significant rejection requiring specific therapy. Patients with AMR before HT showed significantly higher sensitization to HLA class I and II antigens (MFI >5000;  $p < 0.05$ ), and following HT, a statistically significant excess of *de novo* antibodies persisted for 6–12 months compared with the control group ( $p < 0.05$ ). In addition, AMR was associated with lower tacrolimus levels during the first two weeks after HT ( $p = 0.002$ ) and reduced antimetabolite doses in the first month post-transplant ( $p < 0.001$ ). Discriminant analysis of 15 variables yielded a model incorporating 9 significant predictors, enabling statistically reliable differentiation of patients with hemodynamically significant rejection from other groups ( $F(18,222) = 12.463$ ;  $p < 0.00001$ ). **Conclusion.** High levels of HLA sensitization before transplantation, suboptimal immunosuppression in the early postoperative period, and predictors identified in the discriminant analysis model are associated with an increased risk of developing hemodynamically significant AMR. The proposed model may be used for risk stratification and to individualize post-transplant follow-up.

*Keywords: heart transplantation, antibody-mediated rejection risk factors, donor-specific antibodies.*

### ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные заболевания являются лидирующими причинами летальности во всем мире [1]. Для пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности трансплантация сердца (ТС) остается единственным эффективным методом лечения [2]. В последние десятилетия благодаря совершенствованию современных хирургических, анестезиологических подходов, развитию методов мониторинга и терапии, а также индивидуализации иммуносупрессивных режимов достигнут значительный прогресс в результатах трансплантации [3].

На фоне развития современной трансплантологии клеточное отторжение миокарда, при условии адекватного подбора пары «донор–реципиент» и эффективного подбора протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на индивидуальном иммунологическом риске реципиента, уже не является лидирующей причиной летальности после ТС даже в ранние сроки после операции [4].

Вместе с тем, согласно данным международных регистров, частота гуморального отторжения миокарда (ГОМ) продолжает оставаться неизменной.

Многими авторами подчеркивается, что не только гемодинамически значимые гуморальные кризы, но и его субклинические формы приводят как к дисфункции и потере трансплантированного органа, так и к болезни коронарных артерий пересаженного сердца [5].

Проблема ГОМ заключается в отсутствии единых стандартизованных подходов к своевременной диагностике, а следовательно, и к профилактике и лечению данного осложнения. Необходимость терапии гемодинамически значимого ГОМ высокой степени (AMR III) в большинстве случаев не вызывает сомнений. Однако тактика ведения пациентов с ГОМ невысоких степеней (AMR I–II) в отсутствие клинически значимой дисфункции или циркулирующих DSA остается предметом дискуссии.

Как результат, частота встречаемости данного вида отторжения, по данным мировой литературы, колеблется от 10 до 20% и сопровождается достоверным увеличением неблагоприятных исходов [6].

Гистологические и иммуногистологические критерии ГОМ были разработаны международным обществом трансплантации сердца и легких ISHLT и включали в себя макрофагальную и нейтрофиль-

ную инфильтрацию, отек эндотелия, отложения иммуноглобулинов и комплемента, в частности C4d на капиллярах эндотелия. При этом критерии для постановки диагноза гемодинамически значимого ГОМ основаны на комбинации нескольких факторов, включающих в себя как патологические находки биоптатов трансплантированного сердца (гистологические и иммуногистохимические), так и миокардиальную дисфункцию трансплантата, а также наличие донорспецифических циркулирующих антител в крови реципиента [7].

Факторы риска развития ГОМ активно изучаются. К числу предполагаемых предикторов относят пол, возраст, несовместимость по группе крови, причину смерти донора, наличие предрасполагающих и донорспецифических антител, комплаентность пациента, наличие индукционной терапии и концентрации иммуносупрессантов [6].

Вместе с тем современные подходы к десенсибилизации и индивидуализации иммуносупрессии существенно изменили прогностическое значение некоторых из них. Так, наличие предрасполагающих антител не всегда ассоциируется с повышением риска ГОМ, согласно последним данным ISHLT, при условии применения адекватной профилактической терапии [8].

Также особое внимание следует уделить поиску факторов риска гемодинамически значимого ГОМ, характеризующемуся быстрым прогрессированием, развитием бивентрикулярной дисфункции и высоким риском летального исхода. В связи с этим выявление факторов риска развития именно этой формы ГОМ представляется крайне важной задачей для оптимизации стратификации риска, мониторинга и своевременного вмешательства [9].

В связи с вышесказанным представляется целесообразным провести ретроспективный анализ клинико-лабораторных и иммунологических факторов риска развития гемодинамически значимого гуморального отторжения миокарда в течение первого года после трансплантации сердца.

**Цель исследования:** выявление факторов риска криза ГОМ в течение первого года после ТС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 162 реципиента после ТС, наблюдающихся в ФГБУ «Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Критериями включения в исследование являлись: пациенты, перенесшие ТС в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2010-го по 2024 год, возраст старше 18 лет, согласие пациентов на проведение исследования. Критериями исключения были: возраст младше 18 лет, отказ от включения в исследование.

Выполнение клинических и биохимических исследований крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect. Мониторинг концентрации в крови ингибиторов кальциневрина осуществлен на автоматическом анализаторе Luminex иммунофлюоресцентным методом. Концентрация ингибиторов кальциневрина оценена в точке C(0), через 12 часов после последнего приема препарата. Выявление антител (АТ) к HLA I и II класса до и после ТС выполнено методами твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и мультиплексного анализа (Luminex). Уровень сенсibilизации реципиентов оценен по проценту панель-реактивных антител (PRA). Определение PRA проведено расчетным методом и с помощью программного обеспечения Match IT antibody, Immucor для методики Luminex. Высокосенсibilизированными пациентами считались пациенты с уровнем АТ к HLA более 10% и более 5000 MFI.

Методы инструментальной диагностики криза гуморального отторжения включали в себя стандартный протокол эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ), эндомикардиальную биопсию (ЭМБ) с морфологической и иммуногистохимической оценкой биоптатов.

Все пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя ингибиторы кальциневрина (такролимус), антиметаболиты (микофенолата мофетил / микофеноловая кислота), глюкокортикостероиды, а также другую сопроводительную терапию (гипотензивную, антитромботическую и т. д.) по показаниям. Реципиентам в обязательном порядке назначались гиполипидемические препараты, проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистной пневмонии в первые полгода после операции. Пациентам с высокой степенью предрасполагающей сенсibilизации (панель реактивных антител более 10%, MFI более 5000) в обязательном порядке проводился протокол десенсибилизирующей терапии, включающей в себя методы трансфузиологической гемокоррекции (плазмообмен или каскадная плазмофильтрация), введение иммуноглобулина человеческого.

Непосредственно перед ТС выполнялась кросс-матч-реакция лимфоцитотоксическим методом.

Диагноз ГОМ основывался на данных гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда и классифицировался согласно современной классификации (2013–ISHLT). Гемодинамически значимым кризом отторжения, требующим проведения сеансов трансфузиологической гемокоррекции в сочетании с десенсибилизирующей терапией, являлось морфологическое подтверждение криза высокой степени (AMR III) или криз средней степени (AMR II) только в сочетании или с

признаками дисфункции трансплантата по данным эхокардиографического исследования сердца или при выявлении донорспецифических антител в крови реципиента.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 19,0 и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). При анализе основных характеристик пациентов использовались и параметрические, и непараметрические критерии. Вероятность  $p < 0,05$  считалась достаточной для вывода о достоверности полученных значений. С целью определения переменных, характеризующих исследуемые группы, выполнен пошаговый анализ дискриминантной функции.

### Дизайн исследования

Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – реципиенты без ГОМ (группа контроля), 2-я группа – реципиенты с изолированным выявлением гистологических и иммуногистохимических критериев ГОМ (AMR II), 3-я группа – реципиенты с гемодинамически значимым ГОМ (с AMR III или пациенты с AMR II и выявлением донорспецифических антител и/или наличием дисфункции трансплантата согласно ЭхоКГ-критериям). Факторы риска гуморального отторжения оценивались исходно в группах с наличием и отсутствием ГОМ. Далее был проведен дискриминантный анализ для выявления факторов риска гемодинамически значимого отторжения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 162 пациента, из них мужчин – 71% (115). Ведущими диагнозами, приведшими к развитию терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, являлись: ишемическая кардиомиопатия (ИБС) 50,8% и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) 40,1%. Процент других причин, среди которых встречались рестриктивная кардиомиопатия, пороки сердца, болезни накопления, составил 9,1%.

До трансплантации сердца протокол трансфузиологической гемокоррекции (плазмообмен или каскадная плазмофильтрация) в сочетании с применением иммуноглобулина человеческого был проведен у 3% пациентов с высокой степенью исходной предсуществующей сенсibilизации.

В первый год после оперативного лечения морфологические признаки ГОМ были выявлены у 36,2% (59) реципиентов. Вместе с тем гемодинамически значимое отторжение (группа 3), сопровождающееся признаками дисфункции трансплантата и/или выявлением донорспецифических АТ и потребовавшее проведения протокола десенсibilизирующей терапии и интенсивного лечения, зарегистрировано только у 9,9% (16). У 43 (26,5%) реципиентов

(группа 2) изолированные гистологические находки (AMR2) не сопровождалось выявлением донорспецифических антител и не привели к снижению сократительной способности миокарда левого и/или правого желудочка или тяжелой диастолической дисфункции. У 103 пациентов из группы контроля в первый год после операции не было зарегистрировано кризов ГОМ.

По основным клиническим, лабораторным, инструментальным показателям и по тяжести течения хронической сердечной недостаточности между группами 1, 2, 3 не было выявлено статистически достоверных различий. В третьей группе наблюдалась тенденция к более низкому возрасту по сравнению с другими группами (медиана 44 года против 52 и 53 лет соответственно). Однако различия не достигли статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Основные характеристики реципиентов представлены в табл. 1.

При сравнении групп пациентов с наличием и отсутствием гистологических признаков отторжения не было выявлено статистически значимой разницы по таким факторам риска, как беременность, гемотрансфузии, механическая поддержка кровообращения до ТС (табл. 2).

При анализе иммунологического статуса пациентов в группах сравнения выявлена общая тенденция среди пациентов с ГОМ к повышенному уровню АТ, как без дифференцировки, так и к различным классам HLA. Причем сенсibilизация до 5000 MFI к HLA I и II классов у реципиентов с ГОМ отмечается еще до проведения трансплантации ( $p < 0,05$ ), в то время как для группы сравнения ее наличие не характерно (рис. 1). Максимальные значения АТ отмечаются в группе гуморального отторжения в период до 6 месяцев после ТС и соответствуют уровню более 5000 MFI к HLA I класса, в то время как среди пациентов без отторжения сенсibilизация чаще всего отсутствует,  $p = 0,012$  (рис. 2).

В период 6–12 месяцев после трансплантации у больных с гуморальным отторжением общие уровни АТ, АТ *de novo*, а также сенсibilизация к HLA I класса более чем в два раза превышают таковые значения в группе без отторжения,  $p < 0,05$  (рис. 3, 4).

Пациенты с ГОМ, так же как больные без отторжения, в большинстве своем нуждались в индукционной терапии, однако иммуноглобулин антицимоцитарный кроличий у таких больных выступал в качестве основного препарата в 4 раза реже, чем у пациентов без отторжения. В группе с гуморальным отторжением только 3,4% пациентов получали данный препарат, в то время как в группе без отторжения этот показатель составил 14%. Разница в частоте применения иммуноглобулина антицимоцитарного кроличьего является статистически значимой ( $p = 0,036$ ) с  $\chi^2 = 4,387$ , что свидетельствует о различиях

в лечении между группами (табл. 2). Концентрация такролимуса в первые 2 недели после проведения ТС оказалась ниже при наличии отторжения по сравнению с уровнем показателя при его отсутствии (11,4 (8,2; 13,6) и 12,4 (10,1; 15,0) соответственно,  $p = 0,002$ ). Статистически значимая разница в дозе ан-

тиметаболита ( $p < 0,001$ ) в первый месяц после ТС указывает на то, что пациенты с гуморальным отторжением получают меньшие дозы антиметаболических препаратов в первый месяц после трансплантации (медиана 1000 мг) по сравнению с пациентами без отторжения (медиана 1500 мг), рис. 5.

Таблица 1

**Основные характеристики реципиентов**  
**Recipient's characteristics**

Показатель		2-я группа (AMR II по данным морфологического исследования), n = 43	3-я группа (AMR II и III), n = 16	1-я группа (пациенты без отторжения), n = 103	p
Возраст, лет, Ме [LQ; UQ]		52 [41; 59]	44 [30; 54]	53 [41; 57]	н/з
Пол мужской, n (%)		29 (67%)	8 (50%)	78 (76%)	н/з
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]		24 [22; 27]	22 [19; 24]	24 [21; 27]	н/з
Диагноз	ИБС	19 (44%)	3 (19%)	43 (42%)	н/з
	ДКМП	11 (26%)	4 (25%)	25 (24%)	н/з
	Прочие	13 (30%)	9 (6%)	35 (34%)	н/з
UNOS status 1		8 (18,6%)	6 (37%)	10 (9,7%)	н/з
ФВлж, Симпсон (%), Ме [LQ; UQ]		23 [18; 25]	23 [14; 27]	22 [17; 27]	н/з
КДОлж, мл, Ме [LQ; UQ]		251 [193; 330]	200 [149; 325]	242 [207; 313]	н/з
КСОлж, мл, Ме [LQ; UQ]		181 [143; 255]	174 [117; 258]	182 [148; 257]	н/з
ЛСС, ед. Вуда, Ме [LQ; UQ]		2,8 [2; 3,7]	3,1 [2,5; 3,6]	2,6 [1,9; 3,4]	н/з
Nt-pro-BNP, пг/мл, Ме [LQ; UQ]		3964 [2132; 6260]	3142 [1574; 7381]	3792 [2172; 5714]	н/з

*Примечание.* 1-я группа – реципиенты без ГОМ (группа контроля); 2-я группа – реципиенты с изолированным выявлением гистологических и иммуногистохимических критериев ГОМ (AMR II); 3-я группа – реципиенты с гемодинамически значимым ГОМ (с AMR III или пациенты с AMR II и выявлением донорспецифических антител и/или наличием дисфункции трансплантата согласно ЭхоКГ критериям); ИМТ – индекс массы тела; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; UNOS – классификация статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации сердца; Nt-pro\_BNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; ФВлж – фракция выброса левого желудочка; КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка; МЕ – медиана; [LQ; UQ] – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; n – число; н/з – статистически не значимые отличия ( $p > 0,05$ ).

*Note.* Group 1, recipients without antibody-mediated rejection (AMR; control group); Group 2, recipients with isolated histological and immunohistochemical evidence of AMR (AMR II); Group 3, recipients with hemodynamically significant AMR (AMR III, or AMR II with donor-specific antibodies and/or echocardiographic evidence of graft dysfunction). ИМТ – body mass index; ЛСС – pulmonary vascular resistance; UNOS – United Network for Organ Sharing urgency status classification; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ФВлж – left ventricular ejection fraction; КДОлж – left ventricular end-diastolic volume; КСОлж – left ventricular end-systolic volume; ME – median value; [LQ; UQ] – lower (25th) and upper (75th) percentiles; n – number of observations; н/з – no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

Таблица 2

**Факторы риска гуморального отторжения миокарда**  
**Risk factors for antibody-mediated myocardial rejection**

Показатель	Гуморальное отторжение, n = 59	Отторжения нет, n = 103	p
Беременность	18 (31%)	19 (18%)	н/з
Гемотрансфузии до ТС	20 (34%)	30 (29%)	н/з
Механическая поддержка до ТС	11 (19%)	10 (9,7%)	н/з
Сенсибилизация до ТС	15 (25%)	23 (22%)	н/з
Наличие индукции	46 (81%)	84 (82%)	н/з
Иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий после ТС	2 (3,4%)	14 (14%)	<b>0,036</b>

В рамках общей модели дискриминантного анализа по набору из 15 показателей была применена пошаговая (с включением) процедура построения дискриминантной функции (ДФ). Процедура включила в модель 9 признаков, поз-

воляющих статистически достоверно различать группу отторжения, требующего лечения, от групп без отторжения и отторжения, не требующего лечения,  $F(18,222) = 12,463$ ,  $p < 0,00001$  (табл. 3, рис. 6).

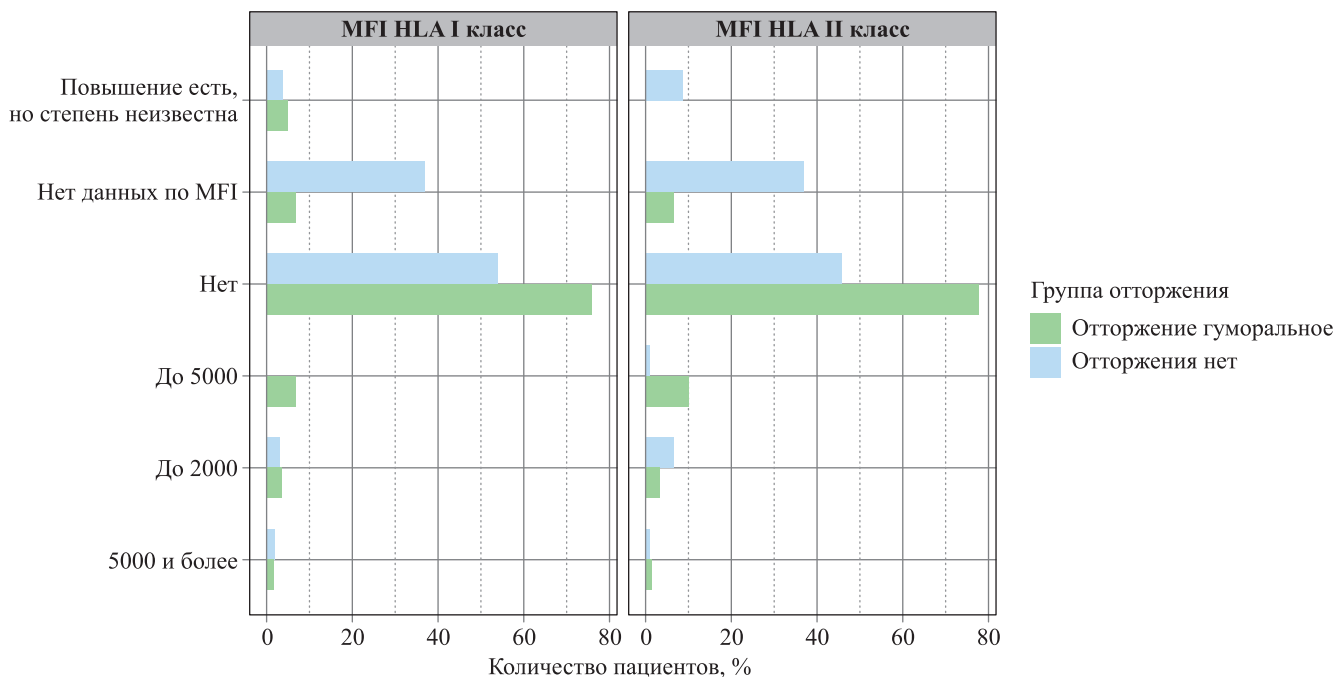


Рис. 1. Уровни MFI к HLA I и II классов до ТС у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 1. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II before heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

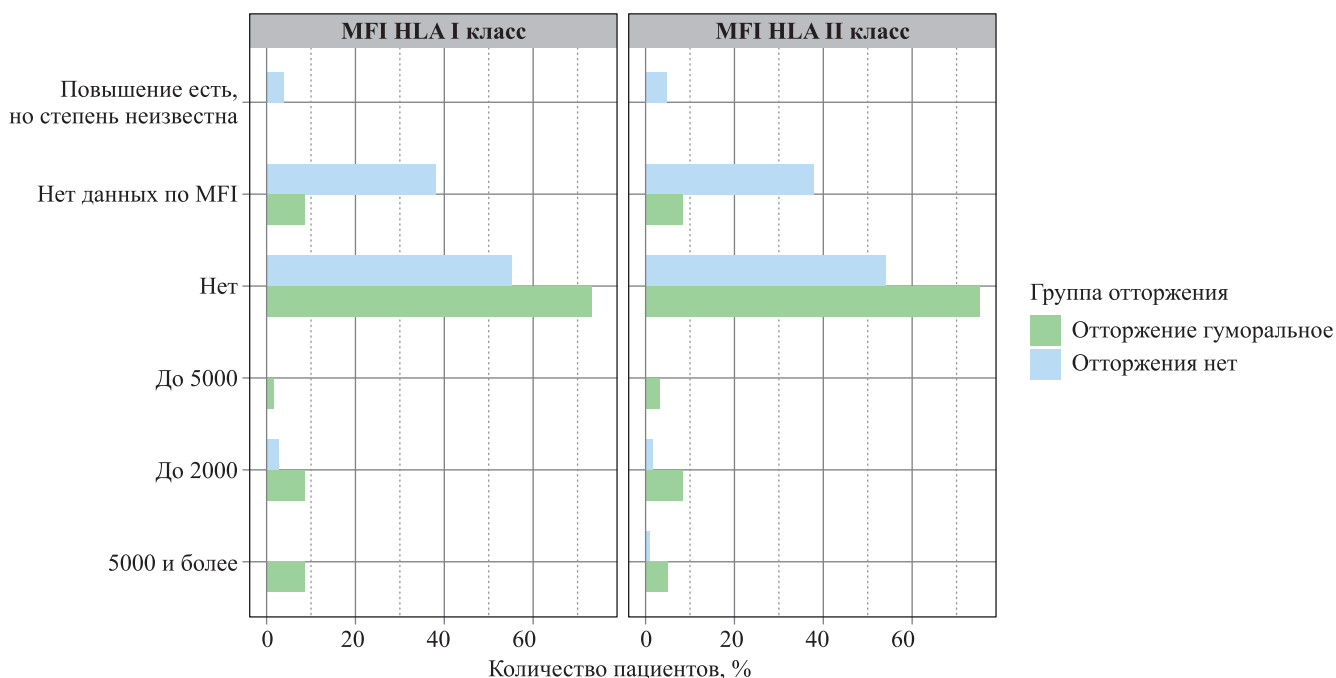


Рис. 2. Уровни MFI к HLA I и II классов до 6 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 2. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II during the first 6 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

При построении ДФ не выявлено инверсий в группе пациентов с отторжением, требующим лечения. В группе без отторжений выявлено 9 инверсий из 89 пациентов, в группе отторжения, не требующего лечения, 18 инверсий из 30 пациентов. При

анализе выявленных инверсий не было обнаружено показателей, являющихся аномальными, требующих исключения. ДФ в 100% случаев позволяет выделить группу реципиентов с отторжением, требующим лечения.

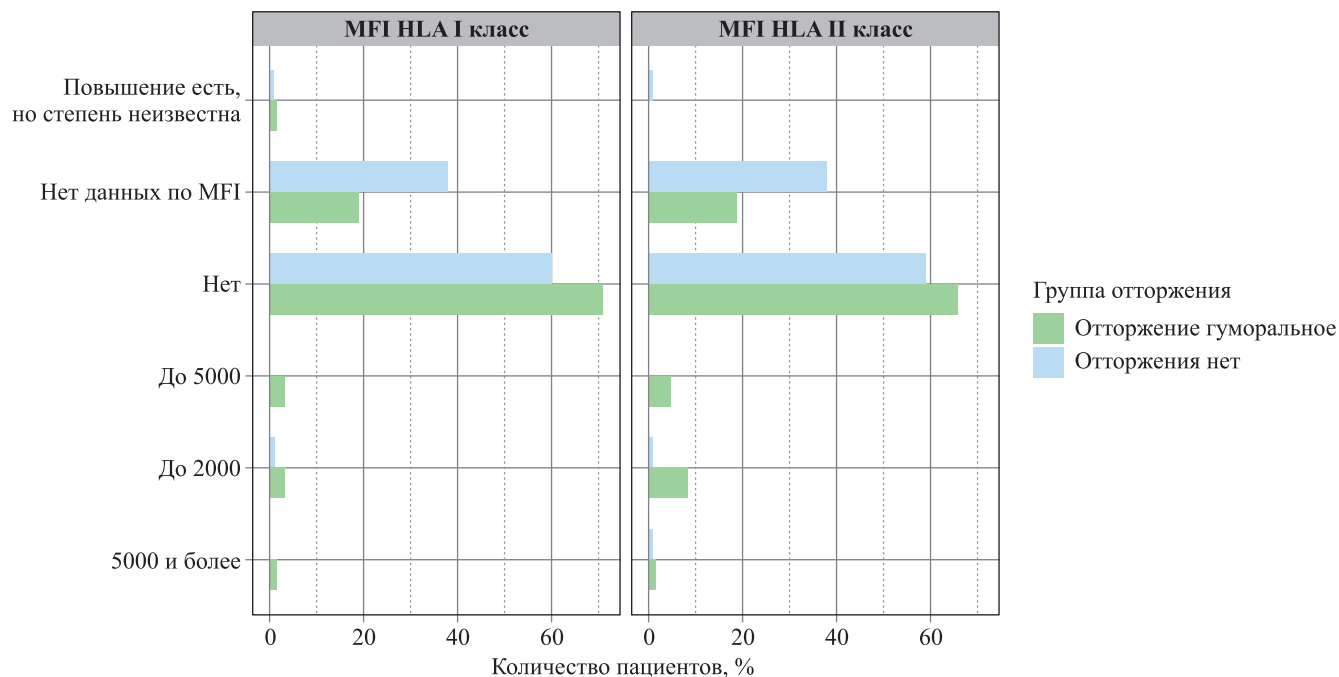


Рис. 3. Уровни MFI к HLA I и II классов 6–12 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 3. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II at 6–12 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

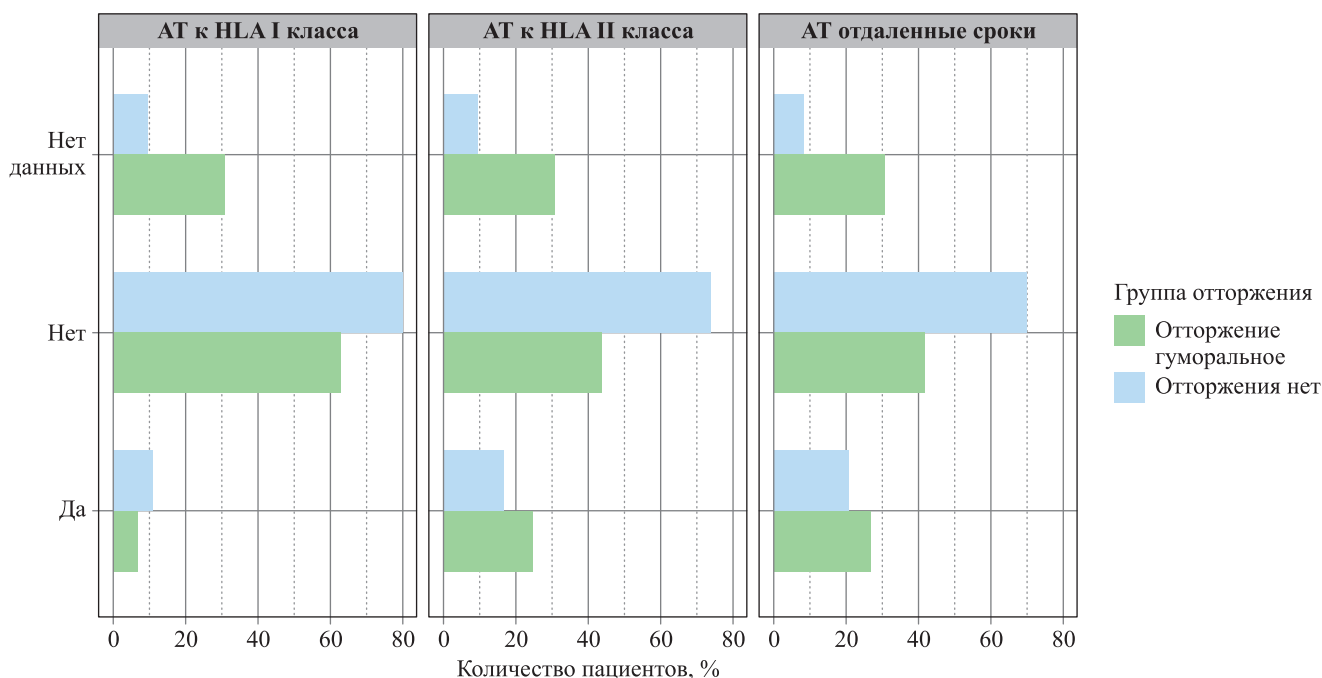


Рис. 4. Уровни AT и *de novo* AT 6–12 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 4. Levels of pre-existing anti-HLA antibodies and *de novo* anti-HLA antibodies at 6–12 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

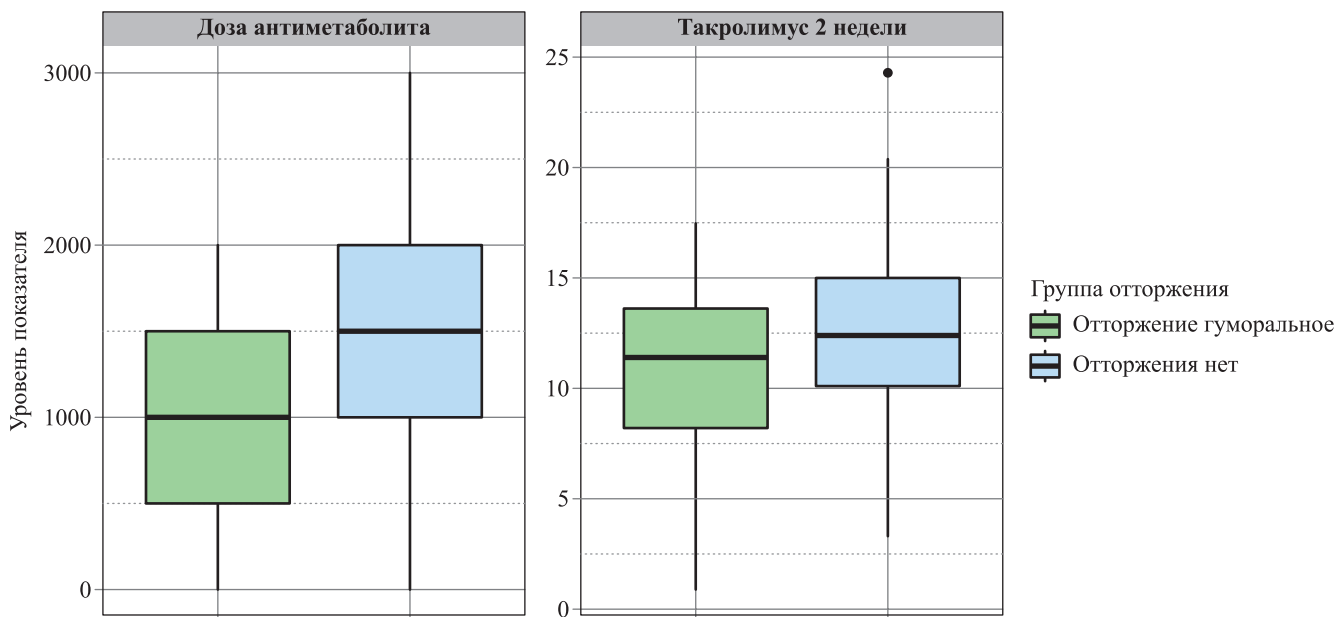


Рис. 5. Дозировка антиметаболитов и минимальная концентрация такролимуса через 2 недели после трансплантации сердца в группах с отторжением и без отторжения

Fig. 5. Antimetabolite dosing and tacrolimus trough level 2 weeks after heart transplantation in rejection and non-rejection groups

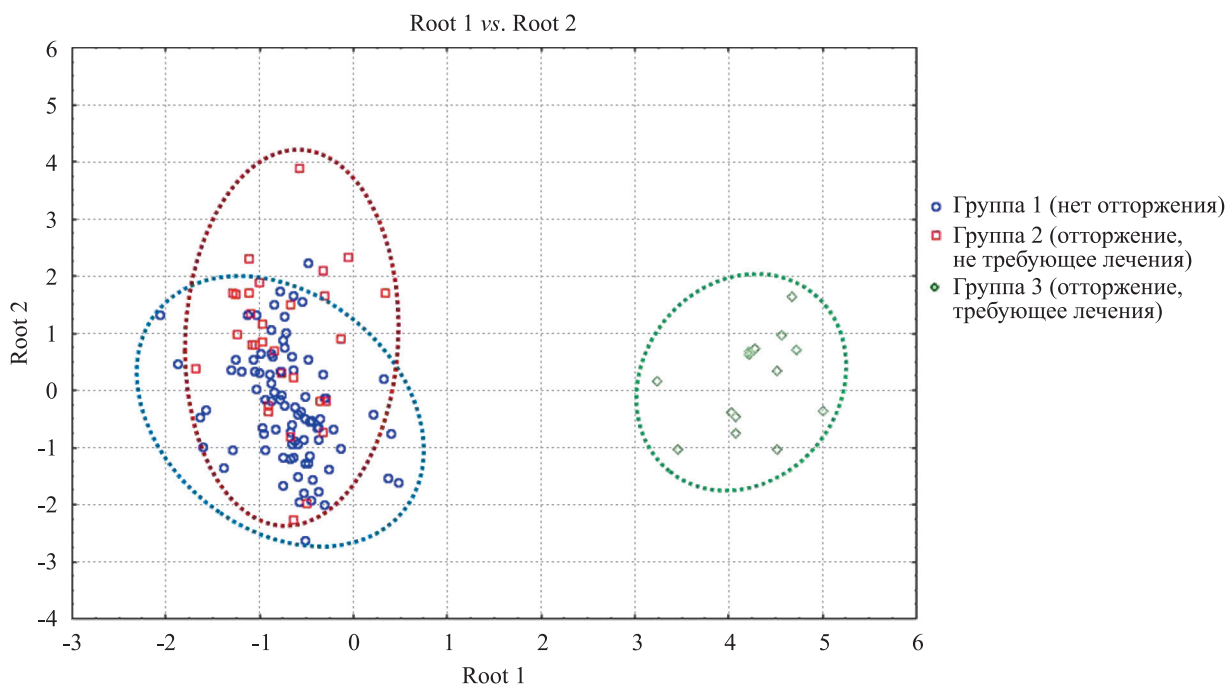


Рис. 6. Графическое изображение дискриминантной модели

Fig. 6. Graphical representation of the discriminant model

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гуморальное отторжение является одним из наиболее неблагоприятных осложнений после ТС, значительно влияющим на выживаемость и отдаленный прогноз [10]. Данное осложнение остается одной из основных причин не только дисфункции транс-

плантированного сердца, но и болезни коронарных артерий и внезапной смерти [6, 11]. Частота ГОМ в первые 12 месяцев после ТС может превышать 30%, что подтверждено и нашими данными: признаки ГОМ по критериям ISHLT 2013 года были выявлены у 36,4% реципиентов, при этом у 9,9% отмечались

Таблица 3

**Параметры дискриминантного анализа по девяти значимым показателям при Лямбда Уилкса: 0,24739; approx. F(18,222) = 12,463; p < 0,00001**

**Discriminant analysis parameters for nine significant indicators (Wilks' lambda = 0.24739; approx. F(18, 222) = 12.463; p < 0.00001)**

Показатель	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,111)	p	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Десенсибилизация после ТС	0,630422	0,392419	85,93045	0,000000	0,803934	0,196066
Антиметаболит (доза)	0,273039	0,906059	5,75427	0,004190	0,760040	0,239960
Концентрация такролимуса через 2 недели после ТС	0,263866	0,937557	3,69638	0,027918	0,936610	0,063390
Комплаентность	0,259201	0,954430	2,64989	0,075127	0,766998	0,233002
Наличие ранних АТ после ТС	0,256655	0,963899	2,07866	0,129941	0,797085	0,202915
ИМТ	0,262669	0,941829	3,42792	0,035929	0,152929	0,847071
Вес	0,259829	0,952126	2,79062	0,065695	0,130678	0,869322
Пол	0,257379	0,961188	2,24107	0,111135	0,561731	0,438269
Несовпадение по группе крови	0,252805	0,978581	1,21480	0,300684	0,945481	0,054519

признаки гемодинамической значимости и потребности в терапии.

Несмотря на прогресс в разработке неинвазивных методов диагностики эпизодов отторжения трансплантата миокарда, эндомикардиальная биопсия остается признанным «золотым стандартом» для верификации данного осложнения [12, 13].

Однако и наши результаты подчеркивают клиническую гетерогенность ГОМ: из 59 пациентов с морфологическими признаками ГОМ (AMRII) только 16 потребовали лечения. Это согласуется с современными представлениями, согласно которым бессимптомное течение AMR встречается часто и требует комплексной диагностики с учетом морфологии, эхокардиографии и серологических данных [13].

Одним из интересных наблюдений нашего исследования стало различие в применении индукционной терапии: только 3,4% пациентов с ГОМ получали антитимоцитарный иммуноглобулин кроличий по сравнению с 14% в группе без отторжения ( $\chi^2 = 4,387$ ;  $p = 0,036$ ). Это может свидетельствовать о потенциально протективной роли более интенсивной индукционной терапии у сенсibilизированных пациентов. Более ранние исследования также указывают на эффективность антитимоцитарного иммуноглобулина кроличьего в профилактике ГОМ у пациентов с высоким иммунологическим риском [14].

В анализе факторов риска особое внимание уделено роли донорспецифических антител (DSA). Установлено, что наличие АТ I класса или одновременно I и II классов ассоциировано с наибольшим риском гемодинамически значимого AMR. Эти данные подтверждают международные рекомендации, в которых подчеркивается необходимость мониторинга DSA не только до, но и в течение первого года после трансплантации солидных органов [2, 8, 15].

Мы установили, что у пациентов с AMR до ТС чаще выявлялись АТ (MFI до 5000), в то время как в контрольной группе сенсibilизация почти не встречалась. Титры АТ были наибольшими в первые 6 месяцев у пациентов с ГОМ, а во втором полугодии их концентрация оставалась в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Это подчеркивает необходимость проспективного иммунологического скрининга как до, так и после трансплантации сердца.

Важным результатом работы стало применение дискриминантного анализа по 15 клинико-иммунологическим признакам с целью прогнозирования гемодинамически значимого отторжения. Модель, включающая 9 значимых переменных, продемонстрировала высокую точность в различении пациентов с отторжением, требующим лечения, и остальных групп ( $F(18,222) = 12,463$ ,  $p < 0,00001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о потенциале данного метода в клинической стратификации риска гемодинамически значимого ГОМ и в разработке индивидуализированных алгоритмов наблюдения и терапии.

Итогом исследования стало выявление ключевых факторов, ассоциированных с ГОМ: высокий уровень предсуществующей сенсibilизации, недостаточная индукционная терапия, неадекватный контроль иммуносупрессии и наличие *de novo* АТ. Эти параметры могут лечь в основу разработки шкалы иммунологического риска и персонализированных алгоритмов наблюдения.

Будущее трансплантационной медицины – в интеграции молекулярных технологий, предиктивного анализа и персонализированной медицины. Определение факторов риска гемодинамически значимого ГОМ и создание стратификационной модели – важный шаг к увеличению продолжительности жизни реципиентов и снижению частоты осложнений, та-

ких как дисфункция трансплантата и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая HLA-сенсibilизация до трансплантации, субоптимальные уровни иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде и развитие *de novo* антител в течение первого года после ТС ассоциированы с повышенным риском ГОМ. Построенная дискриминантная модель на основе ключевых клинико-иммунологических показателей может использоваться для стратификации риска и индивидуализации мониторинга пациентов. Результаты подчеркивают необходимость мониторинга и оптимизации иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском. Дальнейшие исследования целесообразно направить на валидацию модели, оценку терапии и изучение долгосрочных эффектов иммуномониторинга на исходы трансплантации.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20016, <https://rscf.ru/project/24-15-20016/> и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда (Договор № 24-15-20016 от 24.05.2024).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Sadeghpour Tabaei A, Hashemi P. Intra-operative Risk Factors Affecting Mortality after Heart Transplantation: A Referral Center Experience in Iran. Iran J Med Sci. 2024; 49 (6): 359–368. doi: 10.30476/ijms.2023.99165.3122, PMID: 38952641.*
2. *DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA et al. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2023; 42 (4): 409–422. doi: 10.1016/j.healun.2022.12.019.*
3. *Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. J Heart Lung Transplant. 2021; 40 (10): 1060–1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021, PMID: 34446355.*
4. *Shah KB, Flattery MP, Smallfield MC, Merinar G, Tang DG, Sheldon EH et al. Surveillance Endomyocardial Biopsy in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. Transplantation. 2015; 99 (8): e75–e80. doi: 10.1097/TP.0000000000000615.*
5. *Coutance G, Kransdorf E, Aubert O, Bonnet G, Yoo D, Rouvier P et al. Clinical Prediction Model for Antibody-Mediated Rejection: A Strategy to Minimize Surveillance Endomyocardial Biopsies After Heart Transplantation. Circ Heart Fail. 2022; 15 (10): e009923. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009923, PMID: 36200456.*
6. *Kilic A, Weiss ES, Allen JG, Conte J V, Shah AS, Baumgartner WA et al. Simple score to assess the risk of rejection after orthotopic heart transplantation. Circulation. 2012; 125 (24): 3013–3021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066431, PMID: 22634267.*
7. *Chih S, Chruscinski A, Ross HJ, Tinckam K, Butany J, Rao V. Antibody-mediated rejection: an evolving entity in heart transplantation. J Transplant. 2012; 2012: 210210. doi: 10.1155/2012/210210, PMID: 22545200.*
8. *Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant. 2018; 37 (5): 537–547. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1291, PMID: 29452978.*
9. *Farcas AO, Stoica MC, Maier IM, Maier AC, Sin AI. Heart Transplant Rejection: From the Endomyocardial Biopsy to Gene Expression Profiling. Biomedicines. 2024; 12 (8): 1926. doi: 10.3390/biomedicines12081926, PMID: 39200392.*
10. *Saldan A, Mengoli C, Sgarabotto D, Fedrigo M, Angelini A, Feltrin G et al. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections occurring early after transplantation are risk factors for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. Front Immunol. 2023; 14: 1171197. doi: 10.3389/fimmu.2023.1171197, PMID: 37256129.*
11. *Cross AR, Glotz D, Mooney N. The Role of the Endothelium during Antibody-Mediated Rejection: From Victim to Accomplice. Front Immunol. 2018; 9: 106. doi: 10.3389/fimmu.2018.00106.*
12. *Goldberg JF, Mehta A, Bahniwal RK, Agbor-Enoh S, Shah P. A gentler approach to monitor for heart transplant rejection. Front Cardiovasc Med. 2024; 11: 1349376. doi: 10.3389/fcvm.2024.1349376, PMID: 38380175.*
13. *Nguyen VP, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection after heart transplantation: diagnosis and clinical implications. Curr Opin Organ Transplant. 2020; 25 (3): 248–254. doi: 10.1097/MOT.0000000000000754, PMID: 32304428.*
14. *Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruppawar A, Schmitt JD, Beiras-Fernandez A et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. Transpl Int. 2015; 28 (3): 259–269. doi: 10.1111/tri.12480, PMID: 25363471.*
15. *Van den Broek DAJ, Meziyerh S, Budde K, Lefaucheur C, Cozzi E, Bertrand D et al. The Clinical Utility of Post-Transplant Monitoring of Donor-Specific Antibodies in Stable Renal Transplant Recipients: A Consensus Report With Guideline Statements for Clinical Practice. Transpl Int. 2023; 36: 11321. doi: 10.3389/ti.2023.11321, PMID: 37560072.*

*Статья поступила в редакцию 18.07.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 18.07.2025*