

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ HLA У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Шевченко О.П.¹, Халилулин Т.А.^{2,3}, Олефиренко Г.А.¹, Курабекова Р.М.¹,
Апанасенко Н.В.¹, Шевченко А.О.^{4,5}, Миронков Б.Л.², Ильинский И.М.^{3,6},
Куприянова А.Г.^{3,7}, Кермер А.Я.²

¹ Отдел регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Саитгареев) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

⁴ Отдел координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁵ Кафедра кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация

⁶ Отдел клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁷ Лаборатория иммуногистохимии (зав. – к. м. н. А.Г. Куприянова) отдела клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ связи наличия аутоантител к антигенам системы HLA (анти-HLA), выявляемых у реципиентов, ожидающих трансплантацию сердца, с развитием антителообусловленного отторжения (AMR) и болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) после трансплантации. **Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов с застойной сердечной недостаточностью: 106 – с дилатационной и 34 – с ишемической кардиомиопатией. Анти-HLA до трансплантации определяли методом ИФА (ELISA). **Результаты.** Реципиенты сердца были разделены на две группы: с выявленными анти-HLA по I и/или II классу ($n = 45$, 32,1%) и без предсуществующих анти-HLA ($n = 95$, 67,9%). Антителообусловленное отторжение диагностировано у 12 (26,67%) реципиентов с выявленными антителами и у 11 (11,58%) пациентов в группе без антител. Риски развития AMR у реципиентов с анти-HLA были выше, чем у пациентов при их отсутствии (ОР 2,3: 95% ДИ 1,02–4,81, $p = 0,03$). БКАПС в первые 3 года после ТС была выявлена у 9 (20%) пациентов с анти-HLA и у 7 (6,8%) больных – без таковых (ОР 2,7: 95% ДИ 1,08–6,824, $p = 0,03$). Выживаемость реципиентов без БКАПС при отсутствии анти-HLA была достоверно выше и составила $0,89 \pm 0,07$, при наличии антител – $0,72 \pm 0,06$ ($p = 0,02$). **Заключение.** Наличие предсуществующих анти-HLA у реципиентов сердца увеличивает риск развития острого антителообусловленного отторжения и БКАПС в 2,3 и 2,7 раза соответственно.

Ключевые слова: трансплантация сердца, антителообусловленное отторжение, антитела к HLA, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF ANTI-HLA AUTOANTIBODIES IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Shevchenko O.P.¹, Khalilulin T.A.^{2, 3}, Olefirenko G.A.¹, Kurabekova R.M.¹, Apanasenko N.V.¹, Shevchenko A.O.^{4, 5}, Mironkov B.L.², Ilyinsky I.M.^{3, 6}, Kupriyanova A.G.^{3, 7}, Kormer A.J.²

¹ Department of regulatory mechanisms in transplantology (Head – prof. O.P. Shevchenko) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

³ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

⁴ Department of coordination and monitoring of research programs of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University. Faculty of advanced medical studies (Rector – prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation

⁶ Department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁷ Laboratory of immunohistochemistry (Head – cand. of med. sci. A.G. Kupriyanova, department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this study was to define the role of preformed anti-HLA antibodies (anti-HLA) in antibody-mediated rejection (AMR) and cardiac allograft vasculopathy (CAV) after heart transplantation. **Materials and Methods.** 140 heart transplant recipients were followed after heart transplantation performed for 106 dilated and 34 – ischemic cardiomyopathy. Anti-HLA was determined before transplantation by ELISA. **Results.** Recipients were divided into 2 groups: anti-HLA positive (n = 45, 32,1%) and anti-HLA negative (n = 95, 67,9%). The incidence of AMR in anti-HLA positive group was 12 (26,67%) and 11 (11,58%) in anti-HLA negative group. Risk of AMR was significantly higher in anti-HLA positive recipients (RR 2,3: 95% CI 1,02–4,81, p = 0,03). During first three years after transplantation CAV was diagnosed in 9 (20%) of anti-HLA positive recipients and in 7 (6,8%) of patients without anti-HLA. (RR 2,7: 95% CI 1,08–6,82, p = 0,03). Survival in freedom from CAV in anti-HLA negative recipients was much higher than in anti-HLA positive recipients (0,89 ± 0,07, 0,72 ± 0,06, resp. (p = 0,02)). **Conclusions.** The presence of preformed anti-HLA antibodies in candidates for heart transplantation increase the risk of AMR and CAV post transplantation in 2,3 and 2,7 times, respectively.

Key words: heart transplantation, anti-HLA antibodies, antibody-mediated rejection, cardiac allograft vasculopathy.

Шевченко Ольга Павловна – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Халилулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач-хирург отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгareev) того же центра; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. Глыбочко П.В.), Москва, Российская Федерация. *Олефиренко Галина Александровна* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Курабекова Ривада Мусабековна* – к. б. н., старший научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) того же центра.

ВВЕДЕНИЕ

Идентификация и изучение антител к антигенам системы HLA (Human Leucocyte Antigens) имели большое значение для развития в 70-х годах XX века трансплантационной иммунологии, а использование простого и практичного анализа определения донор-специфических антител методом комплемент-зависимой цитотоксичности (кросс-матч тест) – для осуществления клинической трансплантации органов. В 80-е и 90-е годы благодаря совершенствованию иммуносупрессии, методов контроля реактивности Т-клеток, протокола обследования и ведения пациентов стало возможным существенно улучшить клинические результаты трансплантации органов, уменьшить число случаев острого отторжения и потери трансплантата [1].

Совершенствование лабораторных технологий позволило вплотную подойти к проблеме прогнозирования острого отторжения трансплантата. Значи-

тельным шагом вперед стало использование твердофазного иммунохимического анализа, основанного на связывании находящихся в плазме крови молекул антител против антигенов системы HLA (анти-HLA) с соответствующими антигенами системы HLA, связанными иммобилизованными на поверхности микропланшета или полистироловых частиц (мультиплексный анализ), обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время клиническая эффективность и применимость тестов на выявление анти-HLA у реципиентов сердца с целью оценки риска посттрансплантационных осложнений и высокочувствительной идентификации донорспецифических анти-HLA является предметом активного изучения [2, 3].

Имеются доказательные результаты, что наличие предрасполагающих, определяемых до трансплантации, донор-специфических анти-HLA является фактором, негативно влияющим на выживаемость

Апанасенко Наталья Вячеславовна – научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) того же центра. *Шевченко Алексей Олегович* – д. м. н., профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Миронков Борис Леонтьевич* – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгареев) того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической патологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Куприянова Анна Геннадьевна* – к. м. н., заведующая лабораторией иммуногистохимии отдела клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) того же центра, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Кормер Аркадий Яковлевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгареев) того же центра.

Для корреспонденции: Апанасенко Наталья Вячеславовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон 8 (499) 190-53-41. E-mail: transplant2009@mail.ru

Shevchenko Olga Pavlovna – doct. of med. sci., prof., deputy director in scientific research, Head of Department of regulatory mechanisms in transplantology, Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – cand. of med. sci., surgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center; doctent of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Olefrenko Galina Alexandrovna* – doct. of med. sci., chief research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology (Head – prof. O.P. Shevchenko), Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Kurabekova Rivada Musabekovna* – cand. of bio. sci., senior research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology, at the same center. *Apanasenko Natalia Vyacheslavovna* – research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology, at the same center. *Shevchenko Aleksey Olegovich* – doct. of med. sci., prof. of Faculty of advanced medical studies, Pirogov Russian National Research Medical University (Rector – prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation; chief research fellow, Department of coordination and monitoring of research programs of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Mironkov Boris Leontievich* – doct. of med. sci., prof., chief research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center. *Ilyinsky Igor Mikhailovich* – doct. of med. sci., prof., Head of Department of clinical pathology at the same center; prof. of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Kupriyanova Anna Gennadiyevna* – cand. of med. sci., Head of Laboratory of immunohistochemistry, Department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) at the same center; doctent of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Kormer Arkadiy Yakovlevitch* – cand. of med. sci., leading research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center.

For correspondence: Apanasenko Natalia Vyacheslavovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8 (499) 190-53-41. E-mail: transplant2009@mail.ru

реципиентов и трансплантата в течение первого года после трансплантации сердца. В ряде опубликованных исследований показано, что анти-HLA, обнаруживаемые после пересадки сердца, связаны с развитием отторжения, васкулопатии трансплантата или уменьшением выживаемости реципиентов, хотя связь *de novo* анти-HLA, появляющихся после трансплантации, с клиническими результатами еще недостаточно доказана [4–6].

Целью настоящей работы явился анализ связи наличия анти-HLA I и II классов, выявляемых при помощи твердофазного иммуноферментного анализа у пациентов до трансплантации сердца, с развитием сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов после трансплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 140 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, в том числе 25 женщин и 115 мужчин в возрасте от 16 до 73 (41 ± 14) лет, наблюдаемых до и в течение трех лет после трансплантации сердца. У 106 пациентов причиной сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 34 пациентов – ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, ИБС). Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. После трансплантации сердца все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, микофенолата мофетил и такролимус (циклоспорин А).

Плановое обследование пациентов включало клинический осмотр, термометрию, вирусологическое, бактериологическое исследования, мониторинг динамики изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение концентраций циклоспорина А и такролимуса. Всем реципиентам проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомикардиального биоптата, электро-, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования.

Верификация диагноза болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) проводилась по результатам коронароангиографического и внутрисосудистого ультразвукового исследования [7]. Острое клеточное отторжение диагностировали на основании результатов морфологического и гистохимического исследований эндомикардиального биоптата. Диагноз антителоопосредованного отторжения основывался на результатах оценки фиксации основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) и C4d-компонента комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой имму-

нофлюоресценции на криостатных срезах, с учетом рекомендаций ISHLT 2005 года [8].

Взятие крови для выявления антител к HLA производили за 1–10 дней до трансплантации сердца. Исследование проводили в сыворотке или плазме крови, полученных непосредственно перед определением либо хранившихся при температуре $+2-8$ °C не более 2 суток или более длительно – при -20 °C. Наличие антител к HLA I и II классов устанавливали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных диагностических наборов (Quikscreen и B-screen, GTi Diagnostics, США). После проведения процедуры анализа измеряли оптическую плотность; результат анализа считался положительным, если оптическая плотность исследуемого образца вдвое превышала оптическую плотность отрицательного контроля.

Анализ клинических результатов производился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 7.0. Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена; при подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировались с помощью параметрических методов статистики, а в обратном случае использовались их непараметрические аналоги.

Для проверки статистических гипотез были использованы следующие методы: коэффициента корреляции Пирсона (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному); непараметрические критерии – критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков – точный критерий Фишера. Для интерпретации достоверности кривых выживаемости без нежелательных событий использован лонгранжевый метод. Для всех факторов анализировались относительные риски (ОР) с 95% доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 140 обследованных реципиентов сердца до трансплантации у 45 (32,1%) больных выявлялись анти-HLA: анти-HLA I класса до трансплантации были выявлены у 30 (21,4% от общего числа пациентов), анти-HLA II класса – у 8 (6%) реципиентов, у 7(5%) больных были выявлены антитела к HLA обоих классов. У остальных 95 (67,9%) пациентов аутоантитела против HLA обоих классов выявлены не были. Большинство больных – 106 (75,71% от общего числа пациентов) до трансплантации сердца страдали ДКМП, у 34 пациентов была ИБС (24,29% от общего числа пациентов).

Пациенты обеих групп, с выявленными до трансплантации сердца антителами к HLA I и II класса

и без таковых, не различались по полу, возрасту и исходному заболеванию, послужившему причиной развития застойной сердечной недостаточности (табл. 1).

Не было достоверных различий в частоте выявления анти-HLA I и II класса у пациентов, страдающих дилатационной (у 36 пациентов, что составило 26% от общего числа больных ДКМП) и ишемической (у 14 больных, 18% от общего числа пациентов с ИБС) кардиомиопатией (рис. 1).

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты развития сердечно-сосудистых осложнений – острого антителообусловленного и клеточного отторжения, васкулопатии трансплантата (болезни коронарных артерий пересаженного сердца, БКАПС) в группах реципиентов сердца с наличием анти-HLA I и II класса и без таковых. Длительность наблюдения за реципиентами пересаженного сердца составила 36 месяцев. Острое антителообусловленное отторжение было диагностировано у 23 реципиентов (16,43% от общего числа пациентов, включенных в исследование): у 12 (26,67%) реципиентов с выявленными антителами и у 11 (11,58%) пациентов без антител. Риски развития острого антителообусловленного отторжения у реципиентов с выявленными анти-HLA были в 2,3 раза выше, чем у пациентов без антител к HLA.

Сравнительный анализ в группах реципиентов с наличием предсуществующих антител к HLA I и II класса и без таковых показал, что васкулопатия трансплантата, развившаяся в первые 3 года после ТС, была выявлена у 16 (11,43% от общего числа пациентов, включенных в исследование): у 9 (20%) – в группе реципиентов с выявленными антителами к HLA I и II класса и у 7 (6,8%) больных – без таковых. Риски развития БКАПС у реципиентов с выявленными антителами к HLA обоих классов превышали риски у пациентов без антител в 2,7 раза.

Кроме того, риски развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих и острое антителообусловленное отторжение, и БКАПС, также оказываются высоки именно у реципиентов с вы-

явленными до трансплантации антителами. Риски развития таких осложнений выше в 2,1 раза, чем у пациентов, в крови которых не выявлялись антитела. Напротив, частота развития острого клеточного отторжения у реципиентов сердца в зависимости от наличия и отсутствия анти-HLA достоверно не различалась. Риски развития самих по себе подобных осложнений послеоперационного периода, либо в

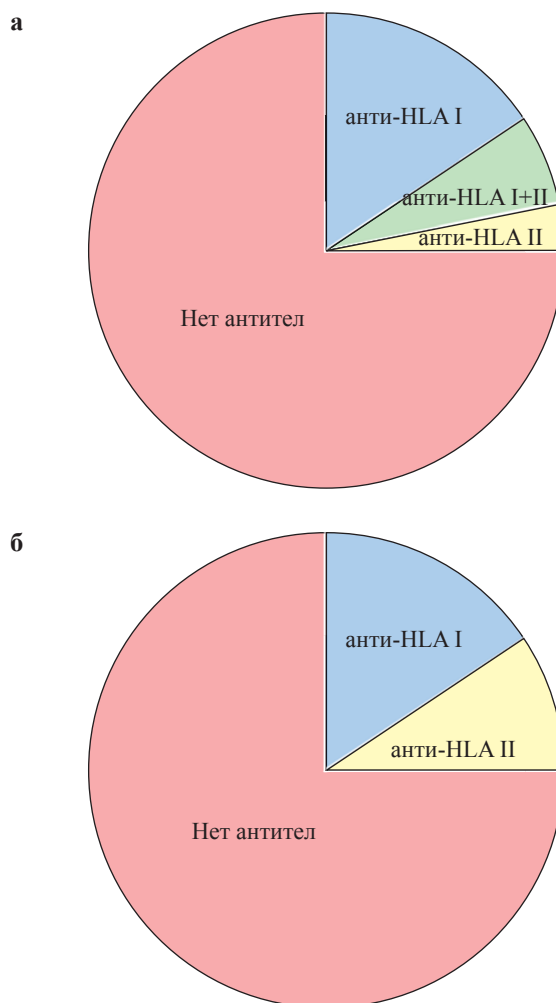


Рис. 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости предсуществующих анти-HLA у реципиентов с ДКМП (а) и ИБС (б)

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов в группах с выявленными предсуществующими антителами к HLA I и II класса и без таковых

Характеристика пациентов	Реципиенты с анти-HLA I, анти-HLA II, анти-HLA (I + II)	Реципиенты без антител к HLA	Достоверность различий, р (Фишер)
Количество пациентов	45	95	–
Пол:			
мужчин	33 (73,33%)	82 (86,32%)	p = 0,09
женщин	12 (26,67%)	13 (13,68%)	
Предтрансплантационный диагноз:			
ДКМП	31 (68,69%)	75 (78,95%)	p = 0,21
ИБС	14 (31,11%)	20 (21,05%)	
Возраст (лет)	39,23 ± 9,11	42,8 ± 7,41	p = 0,41

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов пересаженного сердца с выявленными до ТС антителами к HLA I и II класса и без таковых

Осложнения посттрансплантационного периода	Реципиенты с выявленными антителами к HLA I и II класса (n = 45)	Реципиенты без антител к HLA (n = 95)	Относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ), достоверность различий (p)
БКАПС, количество больных (%)	9 (20)	7 (6,8)	2,714 (1,08–6,824) p = 0,034
Острое антителообусловленное отторжение (AMR), количество больных (%)	12 (26,67)	11 (11,58)	2,3 (1,02–4,81) p = 0,027
БКАПС и AMR, количество больных (%)	7 (15,56)	4 (3,21)	2,1 (1,19–3,73) p = 0,01
БКАПС, AMR и острое клеточное отторжение, количество больных (%)	3 (6,66)	1 (1,05)	6,33 (0,677–52,21) p = 0,1

сочетании с БКАПС и антителоопосредованным отторжением, оказались не значимыми для обеих групп реципиентов.

На рисунке 2 представлена кумулятивная доля пациентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца, развившейся в первые 3 года после трансплантации, в двух группах пациентов – с наличием и отсутствием анти-HLA. Анализ кривых выживаемости Каплана–Майера показал, что средняя выживаемость без БКАПС в группе реципиентов, в крови которых не выявлялись антитела к HLA, составила $0,89 \pm 0,07$; во второй группе, с выявленными антителами, – $0,72 \pm 0,06$. Средний период времени до наступления нежелательных событий (БКАПС) в первой группе составил 752 ± 24 дня, во второй группе 623 ± 53 дня. Сравнительный анализ выживаемости без васкулопатии трансплантата с помощью лонгрангового метода показал, что у больных с выявленными до ТС антителами к HLA I и II класса вероятность выживаемости без БКАПС достоверно хуже ($p = 0,02$).

Согласно результатам настоящего исследования, наличие предсуществующих анти-HLA, выявляемых методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), может быть обнаружено у каждого третьего пациента. Имеется прямая связь между наличием предсуществующих анти-HLA I и II класса и клиническими результатами трансплантации, а именно с рисками развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокие риски развития посттрансплантационных осложнений сохраняются как в ранние (острое антителообусловленное отторжение), так и в более отдаленные сроки, до 3 лет (БКАПС).

Результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение об адекватности и целесообразности использования именно технологии иммуноферментного анализа, обладающего доста-

точно высокой чувствительностью, точностью и специфичностью, для выявления наличия предсуществующих анти-HLA с целью оценки риска посттрансплантационных осложнений и учета взаимного влияния различных факторов риска развития васкулопатии трансплантата, выявляемых на этапе дотрансплантационного обследования [9–11].

Использование более чувствительной и специфической технологии твердофазного мультиплексного анализа на платформе Luminox для скрининга пациентов высокого риска представляется менее целесообразным именно в силу высокой чувствительности. Так, в работе *L.E. Morales-Buenostro* показано, что при использовании этой технологии анти-HLA выявляются у 42% здоровых взрослых мужчин [12]. В то же время использование технологии Luminox позволяет идентифицировать донор-специфические антитела у пациентов с вы-

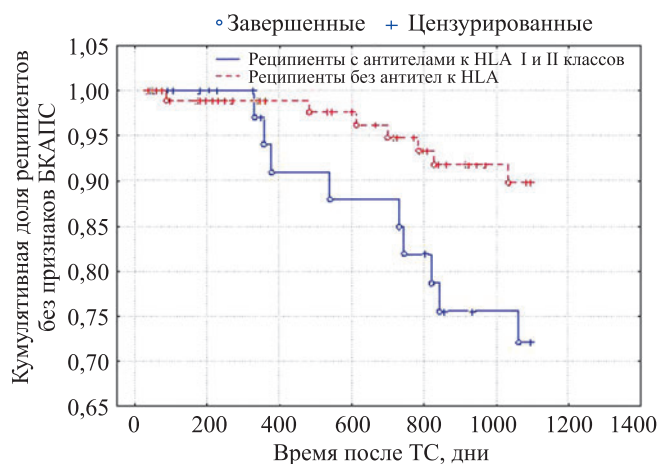


Рис. 2. Кумулятивная доля пациентов с выявленной болезнью коронарных артерий пересаженного сердца в группах пациентов с выявленными антителами к HLA I и II классов и без таковых ($p = 0,02$)

явленными анти-HLA, что служит основой индивидуализированного лечения реципиентов сердца.

Выявление в предтрансплантационном периоде антител HLA является важным предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистых посттрансплантационных осложнений, в основе патогенеза которых лежит гуморальное звено, что согласуется с представлением об участии анти-HLA в гуморальном отторжении трансплантата и развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца [5, 6, 13].

Выявление предрасполагающих анти-HLA представляется одним из важных компонентов предтрансплантационного обследования реципиентов сердца, позволяющим определить риски развития посттрансплантационных осложнений и предпринять необходимые меры профилактики на ранних сроках посттрансплантационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel R., Terasaki P.I. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (14): 735–739.
2. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., Mancini M., Costanzo M.R., Kobashigawa J.A., D'Amico C.L., Kanter K.R., Berg A., Vega J.D., Smith A.L., Roggero A.L., Ortel J.W., Wilmoth-Hosey L., Cecka J.M., Gebel H.M. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. *Transplantation.* 2000; 70: 1055–1059.
3. Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.H.J., Reed E.F., Bray R.A., Campbell P., Chapman J.R., Coates P.T., Colvin R.B., Cozzi E., Doxidis I.I.N., Fuggle S.V., Gill J., Glotz D., Lachmann N., Mohanakumar T., Suci-Foca N., Sumitran-Holgersson S., Tanabe K., Taylor C.J., Tyan D.B., Webster A., Zeevi A., Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 19–47.
4. Robinson D., Banner N., Goh A., Hamour M., Ozawa M., Rose M., Smith J., Terasaki P. De novo donor HLA specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (2): 312–319.
5. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin. Transpl.* 2011: 311–318.
6. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., Subramanian V., Klein C., Wellen J., Shenoy S., Chapman W.C., Mohanakumar T. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol.* 2013; 74 (11): 1478–1485.
7. Честухин В.В., Миронков Б.Л., Белова А.Э., Остроумов Е.Н., Тюняева И.Ю., Захаревич Н.Ю. Диагностика. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. Шумакова В.И.: 107–115, 2008.
8. Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
9. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Хубутия М.Ш., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Олефиренко Г.А. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник РАМН.* 2006; 11: 8–14.
10. Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 5: 3–10.
11. Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J. Presence of performed anti-HLA antibodies enhances predictive value of pregnancy associated plasma protein A in heart transplantation recipients. *Biochimica Clinica.* 2013; 37, SS: 563.
12. Morales-Buenostro L.E., Terasaki P.I., Marino-Vazquez L.A., Lee J.H., El-Awar N., Alberu J. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008; 86: 1111–1115.
13. Li F., Atz M.E., Reed E.F. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy – mechanisms and pathways. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21 (5): 557–562.

REFERENCES

1. Patel R., Terasaki P.I. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (14): 735–739.
2. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., Mancini M., Costanzo M.R., Kobashigawa J.A., D'Amico C.L., Kanter K.R., Berg A., Vega J.D., Smith A.L., Roggero A.L., Ortel J.W., Wilmoth-Hosey L., Cecka J.M., Gebel H.M. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. *Transplantation.* 2000; 70: 1055–1059.
3. Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.H.J., Reed E.F., Bray R.A., Campbell P., Chapman J.R., Coates P.T., Colvin R.B., Cozzi E., Doxidis I.I.N., Fuggle S.V., Gill J., Glotz D., Lachmann N., Mohanakumar T., Suci-Foca N., Sumitran-Holgersson S., Tanabe K., Taylor C.J., Tyan D.B., Webster A., Zeevi A., Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 19–47.
4. Robinson D., Banner N., Goh A., Hamour M., Ozawa M., Rose M., Smith J., Terasaki P. De novo donor HLA specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (2): 312–319.
5. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin. Transpl.* 2011: 311–318.
6. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., Subramanian V., Klein C., Wellen J., Shenoy S., Chapman W.C.,

- Mohanakumar T. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol.* 2013; 74 (11): 1478–1485.
7. Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Belova A.E., Ostroumov E.N., Tunyaeva I.Yu., Zakharevich N.Yu. Diagnostics. Coronary Artery Disease / Ed. Shumakov V.I.: 107–115, 2008 (in rus).
 8. Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al Revision of the 1990 working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
 9. Shumakov V.I., Shevchenko O.P., Khubutiya M. Sh., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Olefirenko G.A. Cardiac allograft vasculopathy: synergism of proinflammatory, proatherogenic factors and viral infection. *Bulletin of the RAMS.* 2006; 11: 8–14 (in rus).
 10. Shevchenko A.O., Slesareva Yu.S., Shevchenko O.P. Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque injury in patients with ischemic heart disease: PAPP-A. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2011; 5: 3–10 (in rus).
 11. Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J. Presence of performed anti-HLA antibodies enhances predictive value of pregnancy associated plasma protein A in heart transplantation recipients. *Biochimica Clinica.* 2013; 37, SS: 563.
 12. Morales-Buenostro L.E., Terasaki P.I., Marino-Vazquez L.A., Lee J.H., El-Awar N., Alberu J. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008; 86: 1111–1115.
 13. Li F, Atz M.E. Reed E.F. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy – mechanisms and pathways. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21 (5): 557–562.