

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-17-22

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КРИЗОВ АНТИТЕЛОПОСРЕДОВАННОГО ОТТОРЖЕНИЯ И ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Н.Н. Колоскова¹, В.Н. Попцов¹, В.М. Захаревич^{1, 2}, И.И. Муминов¹, Н.П. Можейко¹,
О.Е. Гичкун^{1, 2}, Е.А. Никитина¹, В.С. Кван¹, Т.А. Халилулин^{1, 2}, А.Р. Закирьянов¹,
А.О. Шевченко^{1, 2}

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

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

Введение. Несмотря на усовершенствование схем иммуносупрессивной терапии, антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата (AMR) остается одним из важнейших факторов риска неблагоприятного прогноза выживаемости реципиентов, дисфункции сердечного трансплантата и быстрого прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Целью нашего исследования было оценить частоту развития кризов антителоопосредованного отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца в зависимости от половой принадлежности пациентов, перенесших трансплантацию сердца за период с января 2010 года по декабрь 2017 года. **Материалы и методы.** Медиана наблюдения составила 42 месяца. Работа основана на анализе данных 606 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ за период с 10 января 2010 года по 29 декабря 2017 года; 14% (n = 84) составили женщины и 86% (n = 522) – мужчины. Мы оценили все эпизоды развития кризов антителоопосредованного отторжения, которые были диагностированы по результатам проведенных эндомикардиальных биопсий. **Результаты.** При сравнении частоты встречаемости кризов антителоопосредованного отторжения выявлены достоверные различия среди мужчин и женщин, перенесших трансплантацию сердца ($p < 0,05$), выживаемость в течение первого года наблюдения составила 95 и 92% соответственно. Частота развития кризов антителоопосредованного отторжения была достоверно выше среди женщин, имевших историю беременности и/или применения систем механической поддержки кровообращения (статус 1A UNOS) в дотрансплантационном анамнезе ($p < 0,05$), также мы получили достоверные отличия в частоте развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца среди пациенток с диагнозом AMR ($p < 0,05$). Выживаемость среди женщин в течение года после постановки диагноза AMR составляет 83% в сравнении с 96% среди реципиентов, свободных от AMR. **Выводы.** На основании полученных нами данных были сделаны следующие выводы: женский пол является фактором риска развития кризов антителоопосредованного отторжения в послеоперационном периоде; наличие гистологической картины AMR напрямую связано с развитием васкулопатии трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде. Женщины-реципиенты трансплантированного сердца должны подвергаться более частым контрольным биопсиям миокарда, контролю за уровнем донорспецифических антител, персонализированному подходу в назначении иммуносупрессивной терапии. Эти меры помогут своевременно выявить развитие антителоопосредованного отторжения и снизить частоту развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, гендерные особенности, антителоопосредованное отторжение, васкулопатия трансплантата, летальность.

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

For correspondence: Koloskova Nadezhda Nikolaevna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

GENDER ASPECTS OF INCIDENCE OF ANTIBODY-MEDIATED REJECTION AND ALLOGRAFT VASCULOPATHY EVENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

N.N. Koloskova¹, V.N. Poptsov¹, V.M. Zakharevich^{1, 2}, I.I. Muminov¹, N.P. Mozheyko¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, E.A. Nikitina¹, V.S. Cvan¹, T.A. Khalilulin^{1, 2}, A.R. Zakiryanov¹, A.O. Shevchenko^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Despite improvements in immunosuppressive therapy, antibody-mediated rejection (AMR) remains one of the most important risk factors for poor prognosis for survival of recipients, cardiac graft dysfunction, and cardiac allograft vasculopathy (CAV) after heart transplantation. **Aim:** to assess the incidence of case of antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy depending on the gender of the patients who underwent heart transplantation in our Center from January 2010 to December 2017. **Methods.** The median observation was 42 months. The study comprised 606 patients (84 [14%] women) who underwent heart transplantation in 2010 to 2017. We analyzed all the episodes of antibody-mediated rejection, which were diagnosed by the results of endomyocardial biopsies. **Results.** We comparing the total incidence of antibody-mediated rejection and we are found significant differences among men and women who underwent heart transplantation ($p < 0.05$), the survival rate during the first year after heart transplantation was 95 and 92%, respectively. The incidence of antibody-consistent rejection was significantly higher among women who had a history of pregnancy and/or use of mechanical circulatory support systems (UNOS status 1A) in the pre-transplantation history ($p < 0.05$), and we also found significant differences in the incidence of cardiac allograft vasculopathy in women diagnosed with AMR ($p < 0.05$). The survival rate among women within a year after the diagnosis of AMR is 83% compared to 96% of the recipients free from AMR. **Conclusions.** Women are at higher risk for AMR after heart transplantation and it increases their risk for cardiac allograft vasculopathy. Females recipients may more frequent myocardial control biopsies and a personalized approach in prescribing immunosuppressive therapy. Women-recipients of transplanted heart should undergo These measures will help to identify in time the development of antibody-mediated rejection and reduce the incidence of cardiac allograft vasculopathy after heart transplant.

Key words: heart transplantation, gender features, antibody-mediated rejection, cardiac allograft vasculopathy, mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на усовершенствование схем иммуносупрессивной терапии, антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата (AMR) остается одним из важнейших факторов риска неблагоприятного прогноза выживаемости реципиентов, дисфункции сердечного трансплантата и быстрого прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

В нескольких ранее опубликованных исследованиях было показано, что женщины, имевшие беременность в анамнезе, чаще вырабатывают антитела против главного комплекса гистосовместимости (HLA) и способны чаще развивать кризы острого антителоопосредованного отторжения [1–3].

Целью нашего исследования было оценить частоту развития кризов антителоопосредованного отторжения в зависимости от половой принадлежности пациентов, перенесших трансплантацию сердца за период с января 2010 года по декабрь 2017 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 606 реципиентов, которым выполнена ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ за период с 10 января 2010 года по 29 декабря 2017 года; 14% ($n = 84$) составили женщины и 86% ($n = 522$) – мужчины.

В качестве индукционной терапии все пациенты получали базиликсимаб в дозе 20 мг непосредственно перед операцией и на 4-е сутки после трансплантации сердца. Протокол иммуносупрессивной терапии включал в себя: ингибиторы кальциневрина (CNI) (такролимус или циклоспорин), микофенолата мофетил и метилпреднизолон. При отсутствии противопоказаний стероиды отменялись через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Мы оценили все эпизоды развития кризов антителоопосредованного отторжения, которые были диагностированы по результатам проведенных эндокардиальных биопсий.

Степень тяжести отторжения устанавливали на основании результатов иммуногистохимического исследования эндомикардиального биоптата, при котором с помощью методов прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах оценивалась фиксация основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d-фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда. Для иммуногистохимического исследования биоптат помещали в среду Tissue – Tek (Miles) и замораживали в жидком азоте. Затем в криостате делали серийные срезы толщиной 4 мкм и переносили их на предметные стекла. После сушки препаратов в течение 30 минут при комнатной температуре наносили PBS с последующей обработкой антителами, мечеными изотиоцианатом флюоресцеина (FITC), против IgG, IgM, C3c компонента комплемента и HLA-Dr. В качестве вторых антител использовали меченные FITC антитела к мышиному иммуноглобулину (DAKO, Denmark). Препараты изучали в световом микроскопе Leica DM 6000B. Оценку степени тяжести гуморального отторжения трансплантата проводили по международной классификации, предложенной ISHLT в 2013 году [4]. Последняя классификация гуморального отторжения сердечного трансплантата, предложенная в 2013 году и используемая в настоящее время, представлена в табл. 1.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОНОРСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ HLA I И II КЛАССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТА

При наличии иммуногистохимических признаков в эндомикардиальной биопсии антителоопосредованного отторжения сыворотку крови реципиента исследовали на наличие донорспецифических антител против антигенов HLA I и II классов (DSA), используя мультиплексную технологию на платформе Luminex (Luminex Corp., Austin, TX). Исследование сыворотки проводили в два этапа. Первым этапом было выявление суммарных антител против HLA

(LABScreen Mixed; One Lambda). Сыворотки, где средняя интенсивность флуоресценции (MFI) была более 500, считали положительными; далее проводили идентификацию донорспецифических антител (LABScreen Single Antigen HLA class I и II, One Lambda; LifeCodes LSA Class I, Class II, Immucor). К реципиентам высокого иммунологического риска мы относили пациентов с наличием донорспецифических HLA антител и их уровнем MFI ≥ 2000 .

Статистический анализ

Данные были обработаны методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel (2016). Достоверность различий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона и Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для анализа непараметрических данных применяли пакет Statistica 13.3 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 606 пациентов: 84 женщины (14%) и 522 мужчины (86%), которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Медиана наблюдения составила 42 месяца. Основные характеристики реципиентов представлены в табл. 2.

В нашем исследовании реципиенты-женщины были моложе реципиентов-мужчин: $40,23 \pm 14,65$ года в сравнении с $43,37 \pm 13,12$ года соответственно, диагноз «ишемическая кардиомиопатия» чаще встречался у лиц мужского пола: 15,7% в сравнении с 49,6%, однако достоверных различий при сравнении этих двух групп выявлено не было.

Мы также сравнили основные характеристики доноров сердечного трансплантата для каждой из групп реципиентов (табл. 3).

Мы не нашли достоверных различий при сравнении доноров сердца для реципиентов мужчин и женщин. Среднее время ишемии трансплантата у

Таблица 1

Классификация степени тяжести гуморального отторжения

Classification in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation

| Классификация | Описание |
|--|--|
| pAMR 0: нет данных за отторжение | Гистологические и иммунопатологические признаки отрицательные |
| pAMR 1 (H+): только гистологические признаки | Наличие гистологических признаков и отсутствие иммунопатологических признаков AMR |
| pAMR1 (I+): только иммунопатологические признаки | Отсутствие гистологических признаков и наличие иммунопатологических признаков AMR (CD68+ и/или C4d+) |
| pAMR 2: наличие двух признаков AMR | Наличие гистологических и иммунопатологических признаков AMR |
| pAMR 3: тяжелая степень AMR | Тяжелое проявление AMR с гистопатологическими признаками, интерстициальными кровоизлияниями, капиллярной фрагментацией, наличием воспалительных инфильтратов, некроза эндотелиальных клеток и/или выраженного отека миокарда |

женщин составило $158,27 \pm 48,21$ мин, в группе мужчин – $168,81 \pm 58,34$ мин.

При сравнении частоты встречаемости кризов антителоопосредованного отторжения выявлены

достоверные различия среди мужчин и женщин, перенесших трансплантацию сердца ($p < 0,05$), а выживаемость в течение первого года наблюдения составила 95 и 92% соответственно.

Таблица 2

Характеристика реципиентов, нуждавшихся в трансплантации сердца
Recipient characteristics

| Характеристика | Группа реципиентов | |
|---|--------------------|-------------------|
| | Женщины (n = 84) | Мужчины (n = 522) |
| Средний возраст (лет) | $40,23 \pm 14,65$ | $43,37 \pm 13,12$ |
| Заболевание до ТС (%) | | |
| ИКМП | 15,7 | 49,6 |
| ДКМП | 48,2 | 30,3 |
| ППС | 10,6 | 8,9 |
| Другое | 25,5 | 11,2 |
| Функциональный класс по NYHA (New York Heart Association) (%) | | |
| III или меньше | 44,6 | 45,7 |
| IV | 55,4 | 54,3 |
| Индекс массы тела | $24,5 \pm 6,3$ | $27,4 \pm 7,2$ |
| Статус по UNOS (%) | | |
| 1A | 24,18 | 21,14 |
| 1B | 33,64 | 37,68 |
| 2 | 42,18 | 41,18 |
| Сахарный диабет (%) | 8,3 | 12,6 |

Таблица 3

Характеристика доноров сердца
Donor characteristics

| Характеристика донора | Группа реципиентов | |
|---|--------------------|-------------------|
| | Женщины (n = 84) | Мужчины (n = 522) |
| Возраст донора (лет) | $42,47 \pm 11,92$ | $42,22 \pm 11,63$ |
| Мужской пол (%) | 67,68 | 77,64 |
| Причина смерти (%) | | |
| Черепно-мозговая травма | 13,64 | 15,74 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 77,27 | 76,93 |
| Другое | 9,09 | 7,33 |

Таблица 4

Краткая характеристика реципиентов в зависимости от половой принадлежности
Sex Differences Recipient characteristics

| Характеристика | Группа реципиентов | |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| | Женщины (n = 84) | Мужчины (n = 522) |
| AMR* | 32 | 9 |
| Острое клеточное отторжение | 13 | 14 |
| Болезнь коронарных артерий | 10,7 | 6,9 |
| Артериальная гипертензия | 35,2 | 34,6 |
| Инфекция | 0,8 | 0,7 |
| Потребность в диализе | 5,2 | 5,5 |
| Потребность в ЭКС | 8 | 9 |
| Дислипидемия | 25,8 | 24,3 |
| Онкология | 8 | 10,6 |
| Выживаемость в течение года | 92 | 95 |

Примечание. AMR – гуморальное отторжение; * – $p < 0,05$.

Note. AMR – antibody-mediated rejection; * – $p < 0,05$.

Таблица 5

Характеристики женщин, у которых после трансплантации сердца было диагностировано антителоопосредованное отторжение, в сравнении с женщинами, у которых данный тип отторжения диагностирован не был

Characteristics of women who have been diagnosed antibody-mediated rejection after heart transplantation in comparison with women who have not been diagnosed with this type of rejection

| Характеристика | AMR– (n = 57) | AMR+ (n = 27) |
|---------------------------------|----------------|---------------|
| Беременность в анамнезе (%) | 10,5 | 46,6 |
| Статус UNOS (%) | | |
| 1A | 19,12 | 25,17 |
| 1B | 32,78 | 34,15 |
| 2 | 48,10 | 40,68 |
| Время ишемии (мин) | 154,38 ± 23,38 | 156,45 ± 12 |
| Такролимус | 90,2 | 88,4 |
| Циклоспорин А | 10,1 | 10,4 |
| ММФ | 85,5 | 86,2 |
| Стероиды | 92,6 | 92,4 |
| HLA донор специфичные АТ (DSA) | 0 | 12,24 |
| Васкулопатия трансплантата | 9,8 | 15,4 |
| Выживаемость в течение года (%) | 96 | 83 |

В качестве базисной иммуносупрессивной терапии после трансплантации сердца все пациенты получали ингибиторы кальциневрина: 89,3% женщин и 91,4% мужчин получали такролимус; 10,2% женщин и 8,3% мужчин принимали циклоспорин А; микофеноловую кислоту принимали 87,2% женщин и 86,4% мужчин; терапия стероидами проводилась у 93,4% женщин и 95,6% мужчин. В течение наблюдения у ряда реципиентов микофеноловая кислота была заменена на сертикан. Существенных различий в проводимой иммуносупрессивной терапии между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p > 0,32$).

Мы также сравнили некоторые характеристики женщин, у которых после трансплантации сердца было диагностировано антителоопосредованное отторжение, с женщинами, у которых данный тип отторжения диагностирован не был (табл. 5). Частота развития кризов гуморального отторжения была достоверно выше среди женщин, имевших историю беременности и/или применения систем механической поддержки кровообращения (статус 1A UNOS) в дотрансплантационном анамнезе ($p < 0,05$), также мы получили достоверные отличия в частоте развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца среди пациенток с диагнозом AMR ($p < 0,05$). Несмотря на проводимое лечение, направленное на купирование кризов острого отторжения трансплантата, выживаемость в течение года после постановки диагноза AMR составляет 83% в сравнении с 96% у реципиентов, свободных от AMR.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени в литературе имеются единичные сообщения, свидетельствующие о разнице в частоте развития кризов антителоопосредованного отторжения среди мужчин и женщин после трансплантации сердца. В результате анализа клинических наблюдений реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца за период с 10 января 2010 года по 29 декабря 2017 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», нами были сделаны следующие выводы: 1) женский пол является фактором риска развития кризов антителоопосредованного отторжения в послеоперационном периоде; 2) наличие гистологической картины AMR напрямую связано с развитием васкулопатии трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде.

В ранее опубликованных работах было показано, что аллосенсибилизация в дотрансплантационном периоде увеличивает риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [5–9]. Развитие васкулопатии сердечного трансплантата вызывает диффузное поражение коронарных артерий и является основной причиной дисфункции трансплантата и летальности реципиентов в послеоперационном периоде.

В своей работе G.W. Wu и соавторы показали, что наличие у реципиентов асимптомного антителоопосредованного отторжения являлось независимым фактором риска развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца, по частоте встречаемости сопоставимого с реципиентами, имевшими клинические проявления AMR и требовавшими коррекции медикаментозной терапии [10].

Наш анализ внутри группы женщин, перенесших трансплантацию сердца, показал, что наличие беременностей в анамнезе и/или применение механической поддержки кровообращения в качестве моста перед трансплантацией сердца является независимым фактором риска развития антителоопосредованного отторжения в послеоперационном периоде в сравнении с реципиентами-мужчинами, а также женщинами, не имевшими отягощенного анамнеза.

Несмотря на то что наше исследование является ретроспективным анализом, проведенным в рамках одного центра, и имеет, на наш взгляд, недостаточное количество данных о наличии уровня донорспецифических антител у реципиентов трансплантowanego сердца, а также их уровня во время криза антителоопосредованного отторжения, мы считаем, что полученные нами результаты имеют большое клиническое значение в области трансплантации сердца. Эволюция иммуносупрессивной терапии, направленная на улучшение выживаемости реципиентов и трансплантатов в послеоперационном периоде, привела к новому направлению в трансплантологии, а именно персонализированному подходу при назначении иммуносупрессии. На основании полученных нами результатов можно предположить, что женщины – реципиенты трансплантowanego сердца должны подвергаться более частым контрольным биопсиям миокарда, контролю за уровнем донорспецифических антител, индивидуальному подходу в назначении иммуносупрессивной терапии. Все эти меры помогут вовремя выявить развитие антителоопосредованного отторжения, что в свою очередь должно снизить частоту развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant

Report – 2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 1078–1094.

2. Predergast TW, Furukawa S, Beyer AJ 3rd, Browne BJ, Eisen HJ, Jeevanandam V. The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65: 88–94.
3. Banchs HL, González V, González Canmcel I, Quintana C, Calderón R, Altieri PI. Heart transplantation in females: the experience in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R.* 2005; 97: 248–256.
4. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 1147–1162.
5. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 518–521.
6. Soleimani B, Lechler RI, Hornick PI et al. Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1781–1785.
7. Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy: a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation.* 2013; 95: 389–396.
8. Grupper A, Nestorovic EM, Daly RC, Milic NM et al. Sex Related Differences in the Risk of Antibody-Mediated Rejection and Subsequent Allograft Vasculopathy Post-Heart Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Direct.* 2016 Oct; 2 (10): e106.
9. Almenar L. Influence of Sex on Heart Transplantation Mortality: Data From the Spanish National Heart Transplantation Registry. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8: 49D–54D.
10. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 417–422.

*Статья поступила в редакцию 25.01.2019 г.
The article was submitted to the journal on 25.01.2019*