

# ФАКТОРЫ РИСКА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОСТРОГО КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА В РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

*Цыркунов А. И.*

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Спиридонов С. В.*

*РНПЦ «Кардиология», г. Минск*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Несмотря на значительный прогресс в открытии препаратов и в разработке алгоритмов иммуносупрессивной терапии, острое отторжение в ранний послеоперационный период остается одним из основных осложнений после трансплантации сердца. Данная работа посвящена разработке предикторной модели на основе комбинации факторов риска, которая позволит на предоперационном этапе прогнозировать развитие острого криза отторжения.

**Ключевые слова:** отторжение трансплантата сердца, HLA-несовпадения, возраст реципиента, национальность реципиента, продолжительность ишемии донорского сердца.

**Актуальность.** Несмотря на активное развитие устройств вспомогательного кровообращения, аллотрансплантация сердца остаётся «золотым стандартом» лечения терминальной хронической сердечной недостаточности. В Республике Беларусь с 2009 по ноябрь 2025 года выполнено более 620 трансплантаций сердца. Мировая однолетняя выживаемость реципиентов составляет около 90%, пятилетняя – 75% [1]. Однако трансплантация сопряжена с риском серьёзных осложнений, включая первичную дисфункцию трансплантата, острое клеточное и гуморальное отторжение, кровотечения, инфекции и васкулопатию трансплантационного сердца [2].

Наиболее частым осложнением является острый криз отторжения, который в большинстве случаев развивается в первый месяц после операции [3]. Клинические признаки раннего отторжения неспецифичны, а «золотым

стандартом» диагностики остаётся эндомиокардиальная биопсия – инвазивный метод, сопряжённый с риском кровотечений в месте пункции, гемоперикарда, пневмоторакса и инфекционных осложнений. Эти ограничения обуславливают необходимость внедрения неинвазивных методов диагностики [4-6].

Ключевую роль в иммунных реакциях при трансплантации играют молекулы HLA, относящиеся к главному комплексу гистосовместимости (МНС). У человека МНС расположен на коротком плече шестой хромосомы. Молекулы HLA класса I экспрессируются на всех ядродержащих клетках, а молекулы класса II – преимущественно на антигенпрезентирующих клетках. Несовпадение HLA между донором и реципиентом является ведущим фактором активации иммунного ответа и развития отторжения [7].

Для оценки риска отторжения применяются HLA-типирование и кросс-матч тест, однако данные методы не являются универсальными и требуют дальнейшего совершенствования [8]. Дополнительными факторами риска являются возраст реципиента, расово-этническая принадлежность и длительность ишемии донорского сердца. Молодой возраст связан с повышенной реактивностью иммунной системы и более высоким риском острого отторжения [9]. Полиморфизм HLA и достоверно более высокий риск отторжения отмечают у представителей афроамериканской, кавказской, латиноамериканской и азиатской популяций [10]. Продолжительное время ишемии трансплантата способствует повреждению миокарда и усилению воспалительной реакции, облегчая распознавание донорских клеток иммунной системой реципиента [11].

Комплексный учёт иммунологических факторов риска позволяет выделять пациентов с высокой вероятностью отторжения, индивидуализировать схемы мониторинга и иммуносупрессивной терапии, что способствует улучшению прогноза и снижению летальности после трансплантации сердца.

**Цель:** построить прогностическую модель на основе комбинации фактор риска, которая позволит на предоперационном этапе прогнозировать развитие острого криза отторжения донорского сердца.

**Задачи:**

1. Провести сбор данных;

2. Провести регрессионный анализ вероятности развития криза отторжения с учетом комбинации факторов риска.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование 590 трансплантаций сердца, выполненных в период с 2009 по 2025 год на базе РНПЦ «Кардиология».

Аналитический материал формировался на основе данных медицинской документации. Учитывались следующие параметры: число несовпадений по антигенам МНС между донором и реципиентом, длительность ишемии трансплантата, возраст и национальность реципиента, а также наличие острого криза отторжения.

HLA-типирование выполнялось серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами у 1180 образцов (590 реципиентов и 590 доноров). Анализировались антигены МНС II класса (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Время ишемии рассчитывали от момента пережатия аорты у донора до снятия зажима у реципиента. Возраст и национальность определялись по данным при госпитализации. Наличие острого криза отторжения подтверждалось результатами эндомиокардиальной биопсии.

Из исследования исключались реципиенты: с неполным HLA-типированием по II классу МНС; младше 18 лет; после ретрансплантации; после трансплантации комплекса «сердце-лёгкие»; с кризом отторжения, развившимся в течение 7 дней после снижения иммуносупрессии из-за инфекции; умершие в госпитальный период

без возможности верификации отторжения; без достоверных данных о времени ишемии; с кризом отторжения, возникшим позже 30 суток после трансплантации.

В итоговый анализ включены 447 реципиентов и соответствующие им доноры. Для формирования сопоставимых групп выборка была разделена следующим образом:

- по числу несовпадений антигенов II класса МНС: 0–1 и 2–4;
- по возрасту: младше 45 лет и 45 лет и старше;
- по времени ишемии: менее 4 часов и 4 часа и более;
- по национальности: белорусская и иная;
- по исходу: наличие или отсутствие острого криза отторжения.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета JAMOVI. Рассчитывалась медиана, применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, определялся 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки связи между сочетаниями факторов риска и развитием кризиса отторжения использовался биномиальный регрессионный анализ с построением логистических моделей. Вероятность развития отторжения рассчитывали по формуле 1:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i))} \quad (1)$$

где P – вероятность;  
 $\exp(-)$  – экспонента;  
 $\beta_0$  – свободный член;  
 n – количество факторов;  
 $X_i$  фактор (0 – опорный уровень; 1 – альтернативный уровень);  
 $\beta_i$  – вес фактора риска.

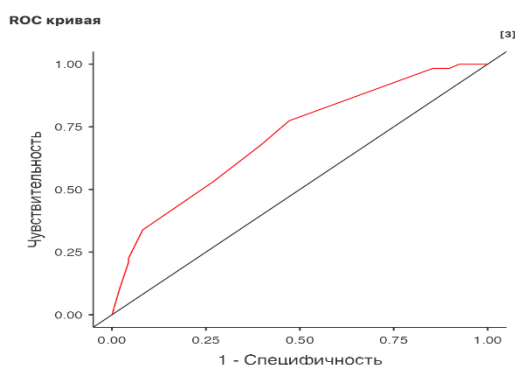
Пороговые значения определяли методом ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности с 95% ДИ. Предиктивная значимость модели считалась статистически достоверной при превышении нижней границы 95% ДИ показателя AUC >0,5.

### Результаты и их обсуждение.

Медиана вероятности развития острого криза отторжения составила 0,318 ( ДИ 0,169-0,322).

В биномиальном регрессионном анализе с построением логистических моделей риска развития острого криза отторжения у реципиентов в зависимости от комбинации факторов риска опорными уровнями были выбраны следующие параметры: для исходов – отсутствие отторжения, для несовпадений по антигенам II класса МНС – 0-1, для времени ишемии – менее 4 часов, для национальности – белорусская, для возраста – 45 и старше. Достоверно установлено ( $p < 0,05$ ), что каждый фактор независимо влияет на развитие криза отторжения. Было установлено, что вес свободного члена  $\beta_0 = -4,142$ , вес несовпадений по антигенам МНС II класса –  $\beta_1 = 2,553$ , вес времени ишемии МНС II класса –  $\beta_2 = 0,873$ , вес национальности –  $\beta_3 = 0,825$ , вес возраста –  $\beta_4 = 0,843$ . Медиана вероятности

Точность классификации составила 62,4% случаев острого криза отторжения. На рисунке 1 представлены результаты построения ROC-кривой.



**Рис. 1** – ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic analysis)

Для комбинации факторов риска (несовпадения по антигенам МНС II класса, возраста реципиента, национальности реципиента и продолжительности ишемии донорского сердца) площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи острого отторжения и комбинации факторов риска, составил 0,709. Пороговое значение вероятности в точке отсечения равно

0,32. При значении вероятности криза отторжения, равном или превышающем данное значение, прогнозировалось развитие острого криза отторжения в раннем послеоперационном периоде. Чувствительность и специфичность метода составили 67,7% и 60,4%, соответственно.

**Выводы.** С помощью биномиального регрессионного анализа с построением логистических моделей установлено, при значении вероятности криза отторжения равном или превышающем пороговое 0,32 прогнозируется развитие острого криза отторжения в раннем послеоперационном периоде при комбинации факторов риска. Чувствительность и специфичность метода составили 67,7% и 60,4%, соответственно.

### Литература

1. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients / A. Velleca [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2023. – Vol. 42, № 5. P. 1–141
2. Cardiac transplantation: A review of current status and emerging innovations / U. Sundararaju [et al.] // *World J Transplant.* – 2025. – Vol. 15, № 2. P. 1–16.
3. Justiz Vaillant, A. A. Acute Transplantation Rejection [Electronic resource] / A. A. Justiz Vaillant, S. Misra; B. M. Fitzgerald // *StatPearls.* – 2024. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535410/>. – Date of access: 22.10.2025.
4. Тхатль, Л. К. Гуморальное отторжение трансплантированного сердца / Л. К. Тхатль, Е. Д. Космачева, О. Г. Компаниец // *Трудный пациент.* – 2017. – Т. 15, № 6-7. С. 14–18.
5. Marino, J. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection / J. Marino, J. Paster, G. Benichou // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7, № 582. P. 1–9.
6. Immunobiology / C. A. Janeway [et al.]; ed. S. Gibbs: – 5th ed.– New York: Garland Science, 2001. – 600 p.
7. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation / M. Wiczorek [et al.] // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8, № 292. P. 1–16.
8. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review / M. M. Althaf [et al.] // *World J Transplant.* – 2017. – Vol. 7, № 6. P. 339–348.
9. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group / J. A. Kobashigawa [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 1993. – Vol. 12, № 3. P. 355–366.

10. Racial and ethnic disparities in outcomes after heart transplantation: A systematic review of contributing factors and future directions to close the outcomes gap / A. A. Morris [et al.] // J Heart Lung Transplant. – 2016. – Vol. 35, № 8. P. 953–961.

11. Hurskainen, M. Failing Heart Transplants and Rejection – A Cellular Perspective / M. Hurskainen, O. Ainasoja, K. B. Lemström // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2021. – Vol. 8, № 180. P. 1–17.

## RISK FACTORS OF ACUTE CARDIAC TRANSPLANT REJECTION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

*Tsyркunov A. I.*

*Tutor: professor Spiridonov S. V.*

*RSPC “Cardiology”, Minsk<sup>1</sup>*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Resume.** Despite significant progress in drug discovery and the development of immunosuppressive therapy algorithms, acute rejection in the early postoperative period remains one of the main complications following heart transplantation. This study focuses on the development of a predictive model based on a combination of risk factors that will enable preoperative prediction of the development of an acute rejection crisis.

**Keywords:** heart transplant rejection, HLA mismatches, recipient age, recipient nationality, duration of donor heart ischemia.