

А.И. Цыркунов

**ВЛИЯНИЕ НЕСОВПАДЕНИЙ ПО АНТИГЕНАМ МНС-КЛАССОВ
НА КРИЗ ОТТОРЖЕНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА**

*Научные руководители: д-р. мед. наук, проф. С.В. Спиридонов¹
канд. мед. наук. М.Г. Колядко¹, И.С. Сивец²*

*Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, г. Минск¹
Республиканский научно-практический центр “Трансфузиологии и медицинских
биотехнологий”, г. Минск²
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

A.I. Tsurkunov

**IMPACT OF MHC-CLASS ANTIGEN MISMATCHES
ON DONOR HEART REJECTION CRISIS**

Tutors: professor S.V. Spiridonov¹, associate professor M.H. Kaliadka¹, I.S. Sivets²

*Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk¹
Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology
and Medical Biotechnology, Minsk²
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме – отторжению донорского сердца в послеоперационный период. Изучена связь данного осложнения и несовместимостей по человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA).

Ключевые слова: трансплантация сердца, HLA-типирование, HLA-несовпадения, отторжение трансплантата.

Resume. The article is devoted to an urgent problem – rejection of the donor heart in the postoperative period. The article examines the relationship between this complication and incompatibilities for human leukocyte antigens (HLA).

Keywords: cardiac transplantation, HLA typing, HLA mismatches, acute transplant rejection.

Актуальность. Несмотря на необходимость максимального соответствия генов донорского органа и реципиента, на практике трансплантация солидных органов проводится с той или иной степенью генетического несоответствия [1].

Все антигены принято подразделять на антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС) и антигены малого комплекса гистосовместимости. Антигены малого комплекса гистосовместимости (НСА), кодируемые генами гистосовместимости (НСГ), незначительно участвуют в отторжении пересаженных тканей и органов, тогда как локусы главного комплекса гистосовместимости (МНС) кодируют антигены, вызывающие наиболее тяжелые реакции отторжения аллотрансплантата [2].

Главный комплекс гистосовместимости у людей расположен на коротком плече 6 хромосомы и содержит более 200 генов, играющих важную роль в иммунной системе и развитии иммунитета.

У людей эти гены называются человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), так как впервые они были обнаружены благодаря антигенным различиям белых клеток крови у разных людей.

Существует две группы генов, которые подразделяют на молекулы МНС I класса и молекулы МНС II класса. Молекулы I класса: HLA-A, HLA-B и HLA-C – состоят из тяжелой полиморфной α -цепи (44 кДа) и легкой неполоморфной β -цепи (12 кДа). Они экспрессируются на поверхности всех ядерных клеток, почках, сердце, легких, печени, а также на поверхности тромбоцитов и связываются с молекулой CD8 на поверхности цитотоксических Т-клеток.

Молекулы II класса (HLA-DP, -DQ и -DR) состоят из полиморфной α -цепи (35 кДа) и β -цепи (31 кДа). Они экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, включая дендритные клетки, макрофаги и В-клетки, а также на клетках эндотелия и фибробластов [3].

Несоответствие между тканевым типом донора и реципиента ведет к развитию иммунной реакции отторжения, дальнейшей дисфункции донорского сердца, а также вторичной сердечной недостаточности (СН) [4].

В настоящее время отсутствуют специфические клинические признаки начала отторжения трансплантата. Традиционно в рутинной клинической практике применяется эндомиокардиальная биопсия. Путем выявления пациентов с повышенным риском развития криза отторжения, можно разработать целевую стратегию для индивидуализации мониторинга, выявления целевых уровней такролимуса и терапии после трансплантации, тем самым снижая заболеваемость и смертность. В связи с этим ежегодно проводятся исследования на тему раннего и позднего отторжения трансплантата, а также его дисфункции и их связь с HLA.

Цель: проанализировать влияние несовпадений по МНС-классам с учетом возраста реципиента на развитие криза отторжения.

Задачи:

1. Изучить данные на наличие несовпадений по I и II класс МНС;
2. Определить, имеется ли связь несовпадений по HLA и развития кризов отторжения;
3. Определить, имеется ли связь возраста и развития криза отторжения;
4. Определить, имеется ли связь криза отторжения и несовпадений по HLA с учетом возраста;

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование 304 трансплантаций сердца, проведенных в периоде с 2009 по 2021 год на базе РНПЦ «Кардиология». Пациентам выполнялась ортотопическая трансплантация по классической биатриальной методике либо бикавальной методике.

HLA-типирование серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами было проведено для 608 образцов (304 реципиента, 304 донора соответственно). Сбор биологического материала (периферическая венозная кровь) у реципиентов осуществлялся медицинским персоналом на базе УЗ РНПЦ «Кардиология» и у доноров на базе УЗ, где непосредственно происходил забор трансплантата сердца.

Оценивалось наличие несовпадений по следующим генам I (HLA-A, HLA-B) и II класса МНС (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Гены HLA-C и HLA-DRB3 не анализировались ввиду отсутствия их влияния по данным ряда исследований [5]. С

целью формирования достаточных по количеству выборок при анализе основных параметров было решено разделить генеральную совокупность следующим образом: исследуя каждый класс, выборка была поделена на две подгруппы: 0-1 и 2-4 несовпадения; с учетом возраста основная группа была поделена на подгруппу: младше 45 лет и 45 и старше. В исследуемой группе были выделены два вида исхода: реципиенты с наличием криза отторжения и без.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ JAMOVI. Для установления достоверности различий исследуемых групп применяли критерий хи-квадрат и рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и их обсуждение. Из 304 реципиентов 239 (78,6%) человек являлись представителями белорусской национальности и 65 (21,4%) человек иной национальности.

Было установлено, что по I МНС классу наличие 0-1 несовпадения с донором наблюдалось у 8 реципиентов (2,6%), 2-4 несовпадения – у 296 реципиентов (97,4%).

В свою очередь, по II МНС классу наличие 0-1 несовпадения с донором было выявлено у 39 реципиентов (12,8%), 2-4 несовпадения – у 265 реципиентов (87,2%). Наличие 0 несовпадений по генам DRB1 и DQB1

Кризис отторжения встречались у 70 (22,9%) реципиентов из 304. Медиана возраста пациентов, имевших криз отторжения в анамнезе, составила 45,00 (ДИ 95% 39,20 – 50,80), медиана возраста пациентов, у которых криз отторжения отсутствовал, составила 53,0 (ДИ 95% 51,50 – 54,50).

Анализируя влияния наличия несовпадений по МНС-классам, было выявлено следующее: наличие несовпадений по I классу МНС достоверно не влияет на наличие криза отторжения ($\chi^2=0,018$; $df=1$; $p=0,893$). При рассмотрении II класса МНС получена достоверная значимость во влиянии наличия несовпадений на повышенный шанс развития криза отторжения ($\chi^2=8,090$; $df=1$; $p=0,004$), значительно увеличивая процент отторжений с 5,1% до 25,7%, отношение шансов (далее ОШ) составляет 6,39 (ДИ 95% 1,50 – 27,20). Для наглядности рисунок 1,2.

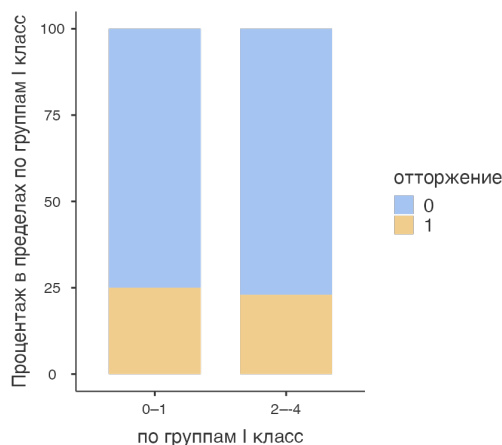


Рис. 1 – Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по I классу

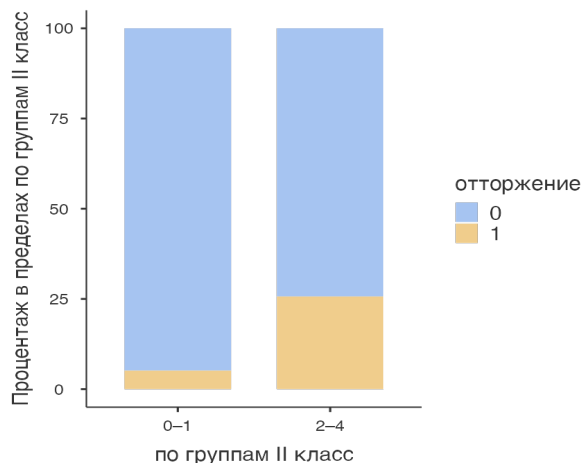


Рис. 2 – Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по II классу

При рассмотрении возраста как фактора риска, влияющего на наличие криза отторжения, было установлено, что возраст младше 45 лет вызывает развитие отторжения в 33,7%, это на 16,4% больше, чем при возрасте реципиента 45 и старше, данные показатели подтверждаются полученной достоверностью ($\chi^2=10,400$; $df=1$; $p=0,001$), ОШ – 2,42 (ДИ 95% 1,40 – 4,18) (рисунок 3).

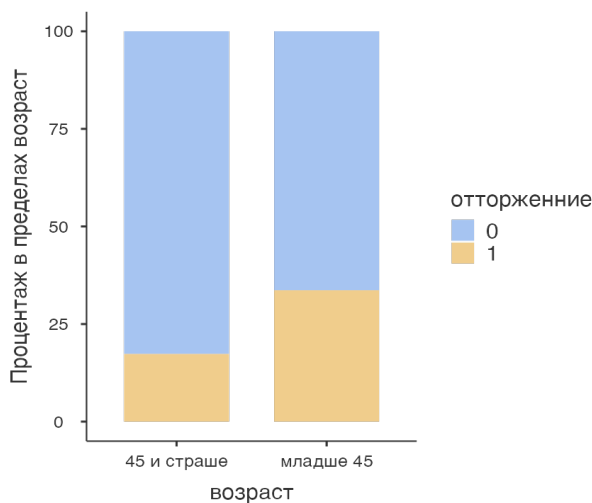


Рис. 3 – Распределение исходов в зависимости от возраста

При совмещении таких факторов, как наличие несовпадений по II МНС классу и возраст реципиентов, было получена достоверная разница в подгруппе реципиентов с возрастом менее 45 лет ($\chi^2=9,590$; $df=1$; $p=0,002$), так при наличие 0-1 несовпадения отторжение не развивалось, при 2-4 – 39,8%, а ОШ – 21,9 (ДИ 95% 1,27 – 376,8). В подгруппе реципиентов возрастом 45 и более достоверная разница отсутствует. Данные показатели указывают на то, что II МНС класс влияет в большей степени на развитие криза отторжения у молодых реципиентов (рисунок 4).

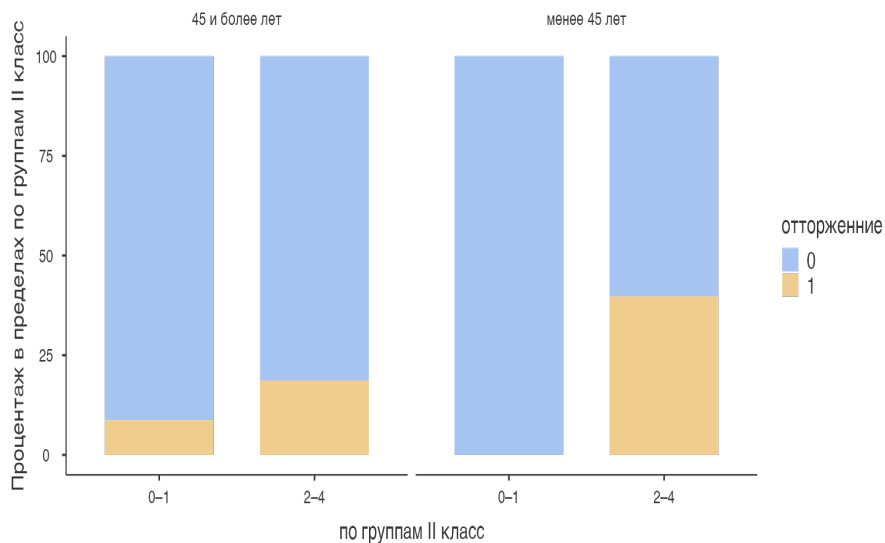


Рис. 4 – Распределение исходов в зависимости от наличия несовпадений и возраста

Выводы:

1. Несовпадения у донора и реципиента по I классу МНС (HLA-A, B) не влияет на развитие криза отторжения.
2. Несовпадения у донора и реципиента по II классу МНС (HLA-DRB1, DQB1) достоверно влияет на развитие криза отторжения.
3. Возраст младше 45 лет достоверно увеличивает шанс развития криза отторжения.
4. Достоверно установлено, что группой с повышенным риском развития криза отторжения донорского сердца являются реципиенты младше 45 лет с 2-4 несовпадениями по II МНС-классу.

Литература

1. Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей [Электронный ресурс] /Известия российской военно-медицинской академии. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep/article/view/81197> (дата обращения: 22.02.2024).
2. Classic and Current Opinions in Human Organ and Tissue Transplantation [Электронный ресурс] / Journal of Medical Science. Режим доступа: <https://www.cureus.com/articles/123080-classic-and-current-opinions-in-human-organ-and-tissue-transplantation#!/> (дата обращения: 22.02.2024).
3. The major histocompatibility complex and its functions [Электронный ресурс] / National Center for Biotechnology information. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>. (дата обращения: 25.02.24).
4. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection [Электронный ресурс] /Frontiers in Immunology. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252914/>. (дата обращения: 08.03.24).
5. Effect of HLA-C and DQ matching on Pediatric Heart Transplant Graft Survival [Электронный ресурс] / National Center for Biotechnology information. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252914/>. (дата обращения: 08.03.24).