

А.И. Цыркунов

**ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АНТИГЕНЫ И ИХ
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ В КОНТЕКСТЕ РАННЕГО
ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА 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

**HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS AND THEIR
PROGNOSTIC VALUE IN THE CONTEXT OF EARLY
ACUTE CARDIAC TRANSPLANT REJECTION**

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 неpolиморфной 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- на наличие криза отторжения у реципиентов.

Задачи:

- 1) Изучить данные на наличие несовместимостей по I и II класс МНС;
- 2) Определить, имеется ли связь несовпадений по HLA и развития кризов отторжения.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование стационарных карт и протоколов трансплантаций сердца, проведенных в периоде с 2009 по 2023 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 1054 образцов (527 реципиентов, 527 доноров 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. Основными для оценки были выбраны следующие антигены I класса МНС (HLA-A, HLA-B) и II класса МНС (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Типирование реципиентов и доноров по антигену HLA-DQA1 не проводилось на

протяжении всего периода проведения трансплантации сердца в нашем центре. Антигены HLA-C и HLA-DRB3 не анализировались ввиду отсутствия их влияния по данным ряда исследований. [5]

Из исследования были исключены реципиенты:

- 1) С неполным типированием по HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1;
- 2) Не достигшие 18 лет;
- 3) После ретрансплантации;
- 4) После трансплантации комплекса сердце-легкие;
- 5) Реципиенты с развившимся острым кризом отторжения, верифицированным эндомиокардиальной биопсией, в течении 7 дней после снижения иммуносупрессивной терапии из-за развития инфекционного процесса;
- 6) Реципиенты, у которых в связи с тяжестью их состояния и последующим летальным исходом в госпитальный период диагностика острого криза отторжения была затруднена.

Итоговый анализ включал 264 реципиента и 264 соответствующих им донора. Исследуя каждый класс, выборка была поделена на две подгруппы: 0-1 и 2-4 несовпадения; изучая гены DRB1 и DQB1 выборка была разделена на две подгруппы: 0 и 1-2 несовпадения. В исследуемой группе были выделены два вида исхода: реципиенты с наличием криза отторжения и без.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ JAMOV. 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. В структуре реципиентов 207 (78,4%) человек являлись представителями белорусской национальности и 57 (21,6%) человек иной национальности.

Было установлено, что по I МНС классу наличие 0-1 несовпадения с донором наблюдалось у 5 реципиентов (1,9%), 2-4 несовпадения – у 259 реципиентов (98,1%).

В свою очередь по II МНС классу наличие 0-1 несовпадения с донором было выявлено у 33 реципиентов (12,5%), 2-4 несовпадения – у 231 реципиентов (87,5%). Наличие 0 несовпадений по антигенам DRB1 и DQB1 обнаружено у 14 (5,3%) и 39 (14,8%) реципиентов соответственно, 1-2 несовпадения – у 250 (94,7%) и 225 (85,2%) реципиентов соответственно.

Анализируя влияние наличия несовпадений по МНС-классам на клинический исход, было выявлено следующее: наличие несовпадений по I классу МНС достоверно не влияет на наличие острого криза отторжения ($\chi^2=0,0499$; $df=1$; $p=0,823$). При рассмотрении II классу МНС получена достоверная значимость во влиянии наличия несовпадений на повышенный шанс развития острого криза отторжения ($\chi^2=6,790$; $df=1$; $p=0,009$), значительно увеличивая процент отторжений с 6,1% до 26,8%, отношение шансов (далее ОШ) составляет 5,69 (ДИ 95% 1,32 – 24,50) (рисунок 1,2).

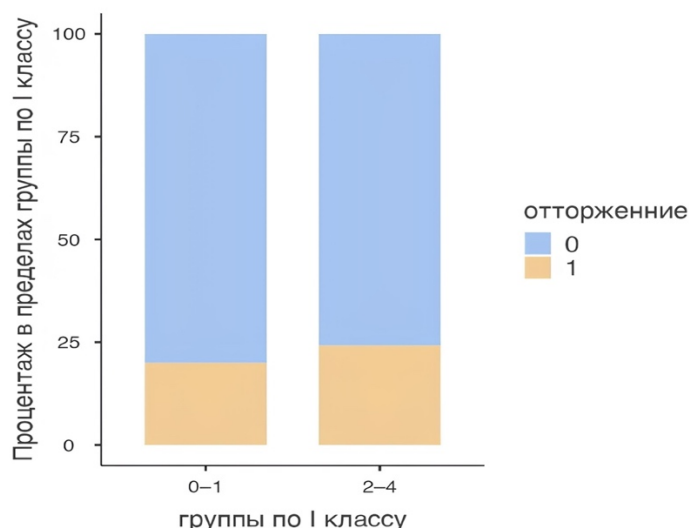


Рис. 1 – Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по I классу

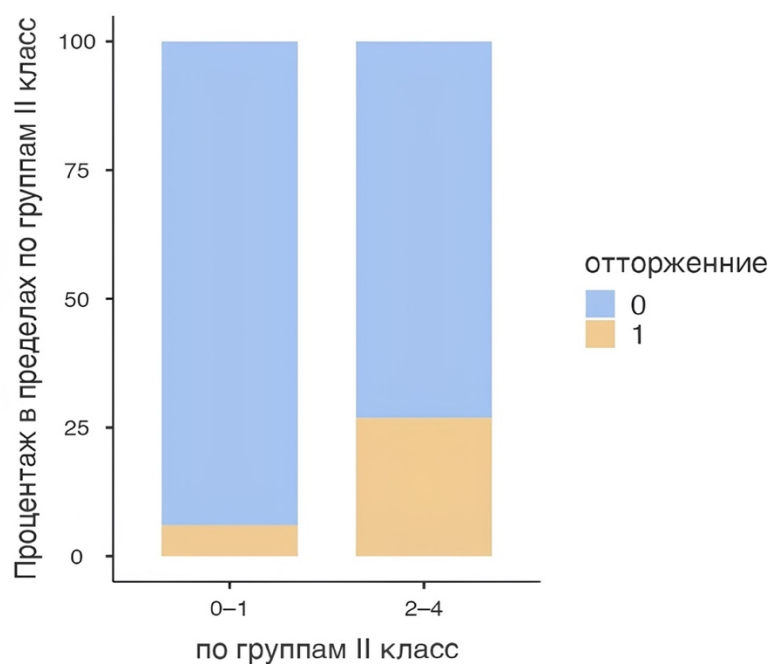


Рис. 2 – Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по II классу

При анализе генов HLA-DRB1 и HLA-DQB1 по отдельности было установлено, что количество несовместимостей не влияет на развитие криза отторжения, ($\chi^2=2,35$; $df=1$; $p=0,125$) и ($\chi^2=3,25$; $df=1$; $p=0,071$) соответственно.

Выводы:

1) Несовместимость донора и реципиента по I классу МНС (HLA-A, B) не влияет на развитие криза отторжения;

2) Несовместимость донора и реципиента по II классу МНС (HLA-DRB1, DQB1) достоверно влияет на развитие криза отторжения.

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).