

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-118-125

Значение антител к донорским лейкоцитарным антигенам в развитии гуморального отторжения сердца

Л.К. Тхатль^{1,2}, И.А. Пашкова^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}¹ ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края,
350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167;² ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» МЗ РФ,
350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4Контактная информация: Лаура Каплановна Тхатль, врач-кардиолог кардиологического отделения № 3
НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, e-mail: laura_namitokova@mail.ru

Дата поступления статьи: 18.01.2018

Принята в печать: 22.03.2018

Гуморальное отторжение относится к тяжелым осложнениям посттрансплантационного периода. Механизмы гуморального отторжения протекают через антителообразование. Антитела к лейкоцитарным донорским антигенам повреждают ткани трансплантата путем активации системы комплемента, приводя к дисфункции и потере пересаженного органа. В данной статье описывается клинический случай развития гуморального отторжения с идентификацией антител к лейкоцитарным антигенам донора, их влияние на риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и потерю трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, гуморальное отторжение, антитела к лейкоцитарным антигенам донора

Тхатль Л.К., Пашкова И.А., Космачева Е.Д. Значение антител к донорским лейкоцитарным антигенам в развитии гуморального отторжения сердца. Трансплантология. 2018;10(2):118–125. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-118-125

The role of donor-specific anti-HLA antibodies in the development of humoral rejection

L.K. Tkhatl^{1,2}, I.A. Pashkova^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}¹ Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1. n.a. prof. S.V. Ochapovsky,
167, 1 May str., Krasnodar 350086 Russia;² Kuban State Medical University,
4, Sedin str., Krasnodar 350063 Russia

Correspondence to: Laura K. Tkhatl, Cardiologist, Cardiology Department № 3

at Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1. n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, e-mail: laura_namitokova@mail.ru

Received: 18 January 2018

Accepted for publication: 22 March 2018

Humoral rejection belongs to severe complications of the post-transplant period. Mechanisms of humoral rejection proceed through antibody formation. Donor specific anti-HLA antibodies (anti-HLA DSAs) damage transplant tissues by activating the complement system, leading to the dysfunction and loss of the transplanted organ. This article describes the clinical case of humoral rejection development with the identification of anti-HLA DSAs, their impact on the risk of coronary artery disease of the transplanted heart, and the graft loss.

Keywords: transplantation of heart, humoral rejection, donor specific anti-HLA antibodies

Tkhatl L.K., Pashkova I.A., Kosmacheva E.D. The role of donor-specific anti-HLA antibodies in the development of humoral rejection. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):118–125. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-2-118-125

Ао	– аорта
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ДСА	– донор-специфические антитела
ЗС ЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИГХ	– иммуногистохимия
КА	– коронарные артерии
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
ЛА	– легочная артерия
ЛГ САД	– расчетное давление в легочной артерии
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛСС	– легочно-сосудистое сопротивление
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МК	– митральный клапан

не-ДСА	– не-донор-специфические антитела
ПЖ	– правый желудочек
СИ	– сердечный индекс
ТПГ	– транспульмональный градиент
ТС	– трансплантация сердца
ФВ	– фракция выброса
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦГХ	– Центр грудной хирургии
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
Эхо-КГ	– эхокардиография
C4b, C4d	– компоненты комплемента
МНС	– главный комплекс гистосовместимости
ISHLT	– международное общество по сердечно-легочной трансплантации
HLA	– Human Leucocyte Antigens

Трансплантация сердца (ТС) является радикальным методом лечения пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Однако успех оперативного лечения ограничивается рядом осложнений послеоперационного периода [3]. Реакции отторжения трансплантата, приводящие к потере пересаженного органа, являются грозным осложнением посттрансплантационного периода. Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной терапии, проводимой реципиентам сердца, продолжают активно протекать иммунные реакции против чужеродных клеток трансплантата, приводя к запуску клеточных и гуморальных механизмов отторжения пересаженного органа. Одной из мишеней иммунного ответа являются донорские лейкоцитарные антигены (Human Leucocyte Antigens – HLA) [4]. Антигены системы HLA кодируются генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Эти гены отвечают за координацию клеточного и гуморального иммунитета. В трансплантологии солидных органов значение имеют гены HLA-A, HLA-B, относящиеся к I классу, и HLA-DR II класса. В зависимости от пути распознавания антигена доминирует тот или иной тип отторжения. Механизмы гуморального ответа протекают через антителообразование, опосредуемое В-лимфоцитами, которые трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в свою очередь повреждающие ткани трансплантата путем активации системы комплемента или антителозависимой клеточной цитотоксичности [4]. Белки системы комплемента сами по себе не распознают специфические антигены, однако для осуществления активации каскада комплемента необходимо образование комплекса антиген-антитело, в результате чего запускается классический путь активации комплемента, опосредующего большинство биологических реакций

гуморального иммунного ответа. В результате каскада реакций образуется C4b, фрагментом которого является C4d. Уже в течение 10 лет остается дискуссионной роль C4d-компонента комплемента в развитии гуморального отторжения и взаимосвязи с антителами к лейкоцитарным донорским антигенам (анти-HLA) [5, 6]. Использование иммунофлюоресценции при проведении эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) для диагностики гуморального отторжения позволило лучше представить морфологическую картину ранних стадий этого процесса, при которых основной мишенью для антител являются сосуды микроциркуляторного русла. Благодаря широкому внедрению иммуногистохимической (ИГХ) методики выявления фиксации C4d на эндотелий капилляров были дополнены критерии гуморального отторжения в пересмотре классификации 2015 г. Руководство Международного общества по сердечно-легочной трансплантации (ISHLT) рекомендует рутинное выявление C4d после ТС. В настоящее время диагноз гуморального отторжения ставится при наличии гистологических признаков отторжения, ИГХ, наличии антител к антигенам донорского органа у реципиента и дисфункции пересаженного органа [7]. Однако ЭМБ, являясь инвазивным методом диагностики, сопряжена с рядом осложнений, в связи с чем проводится активный поиск методов неинвазивной диагностики отторжения трансплантата. В современной трансплантологии большой интерес вызывает определение анти-HLA в сыворотке крови. Скрининг анти-HLA до трансплантации, идентификация донор-специфических антител (ДСА) в послеоперационном периоде относятся к перспективным неинвазивным методам диагностики и прогнозирования риска развития гуморального отторжения [8–10]. В ряде исследований указывается, что появление ДСА после ТС (de novo) увеличивает риск неблагоприятных

исходов, связанных с потерей трансплантата. Пациенты с наличием ДСА имеют более высокие показатели неблагоприятных исходов, тяжелую васкулопатию и раннее развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), чем реципиенты без ДСА [11–15]. M.J. O'Connor, B.C. Keeshan et al. также описывают неблагоприятное влияние на прогноз не-донор-специфических антител (не-ДСА), их связь с высоким риском смерти и поздним клеточным и гуморальным отторжением [9]. По имеющимся данным, связь анти-HLA de novo, в частности ДСА, с клиническими результатами еще недостаточно доказана и поэтому необходимо продолжение дальнейших исследований [16–18]. Мы сочли целесообразным представить клинический случай развития гуморального отторжения с идентифицированными de novo ДСА, наблюдавшийся в НИИ – ККБ № 1 Краснодара.

Клинический случай

Пациент А., 43 лет, в июле 2010 г. обратился в поликлинику Центра грудной хирургии НИИ – ККБ № 1 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, усиливающуюся в горизонтальном положении, сухой кашель, прожилки крови в мокроте, приступы удушья по ночам, увеличение живота, отеки на ногах, сердцебиение и слабость. Вышеперечисленные жалобы появились в марте 2010 г., по поводу чего пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «ишемическая болезнь сердца; перенесенный инфаркт миокарда (без даты уточнения)». На фоне проводимой терапии (бета-блокаторы, диуретики, антиагреганты) состояние пациента без существенной положительной динамики. Для дообследования и уточнения диагноза больной был направлен в Центр грудной хирургии ККБ № 1 (ЦГХ НИИ – ККБ № 1) с последующей госпитализацией. При стационарном обследовании диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), назначена симптоматическая терапия сердечной недостаточности, включающая: диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы и альдостерон в терапевтических дозах. Пациент был выписан для продолжения амбулаторного лечения и наблюдения. Проводимая терапия оказалась неэффективной, состояние больного прогрессивно ухудшалось, усилилась одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. В октябре 2010 г. пациент повторно госпитализирован в ЦГХ НИИ – ККБ № 1 с целью проведения обследования по программе подготовки к ТС.

Состояние при поступлении тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледные. Отеки голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, в нижних

отделах единичные сухие хрипы. Частота дыхательных движений – 24–26 в минуту. Границы относительной тупости сердца расширены влево на 2 см. Тоны сердца глухие, I тон на верхушке ослаблен, II тон на легочной артерии расщеплен, ритм правильный. Выявлен систолический шум на верхушке и в области митрального клапана. Артериальное давление – 85/65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 95 в минуту. Печень увеличена на 4 см, плотная, безболезненная при пальпации. Дизурических симптомов не отмечено. Из проведенного обследования: данные электрокардиографии – синусовая тахикардия с ЧСС 95 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси. Блокада левой ножки пучка Гиса. Нарушение внутрисердечной проводимости. Признаки увеличения обоих предсердий и желудочков. Спирография: слабые обструктивные изменения. Тест с 6-минутной ходьбой – 210 м. По данным проведенной трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) выявлена дилатация полостей сердца: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) – 78 мм, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 369 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 10%, левое предсердие (ЛП) – 55 мм, правый желудочек (ПЖ) – 37 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 9 мм, задняя стенка ЛЖ (ЗС ЛЖ) – 9 мм, диффузный гипокинез стенок ЛЖ, расчетное давление в легочной артерии (ЛГ САД) – 42 мм рт.ст., регургитация на митральном клапане 2–3-й степени – МК ++/+++ (табл. 1).

Таблица 1. Трансторакальная эхокардиография
Table 1. Transthoracic echocardiography

КДР, мм	78 ↑
КДО, мл	369 ↑
ФВ, %	10 ↑
ЛП, мм	55 ↑
ПЖ, мм	37 ↑
МЖП, мм	9
ЗСЛЖ, мм	9
ЛГ САД, мм рт.ст.	42 ↑
Регургитация на МК	++/+++
Нарушение сократимости	Диффузный гипокинез

По данным коронароангиографии (КАГ): гемодинамически значимых препятствий кровотоку в левой и правой коронарных артериях (КА) и их магистральных ветвях не выявлено. Одномоментно проведена левая вентрикулография с зондированием полостей и измерением давления: ФВ – 15,1%, КДО – 479,2 мл, полость ЛЖ дилатирована, общая сократимость снижена за счет диффузного гипокинеза, давление в ЛЖ – 120/65/20 мм рт.ст., в аорте (Ао) – 110/95/86 мм рт.ст., в легочной артерии (ЛА) повышенное – 55/44/36 мм рт.ст. (табл. 2).

Таблица 2. Левая вентрикулография и зондирование полостей сердца

Table 2. Left ventriculography and cardiac catheterization

КДО, мл	479,2 ↑
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт.ст.	120
Диастолическое давление в ЛЖ, мм рт.ст.	62 ↑
Среднее давление в ЛЖ, мм рт.ст.	20 ↓
Систолическое давление в Ао, мм рт.ст.	110
Диастолическое давление в Ао, мм рт.ст.	95 ↑
Среднее давление в Ао, мм рт.ст.	86
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	55 ↑
Диастолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	44 ↑
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	36 ↑

Также была проведена оценка параметров центральной гемодинамики катетером Свана-Ганца (табл. 3).

Таблица 3. Параметры центральной гемодинамики

Table 3. Central hemodynamics parameters

Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	41 ↑
Среднее давление в ЛА после оксида азота	46 ↑
ДЗЛА, мм рт.ст.	34 ↑
ТПГ, мм рт.ст.	7
СИ, л/м ² × мин	1,7 ↓
ЛСС, ед. Вуда	165
Реакция на оксид азота	Положительная

Примечания: ДЗЛА – давление заклинивания ЛА; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент.

С заключительным клиническим диагнозом «ДКМП. Недостаточность митрального, трикуспидального клапанов. Легочная гипертензия. ХСН: НК – 2Б–3, ФК – III–IV по NYHA. Приступы острой левожелудочковой недостаточности. Статус 1b по UNOS» 20 октября 2010 г. пациент внесен в лист ожидания трансплантации сердца. 26 ноября 2010 г. по жизненным показаниям выполнена ортотопическая ТС. Донором оказался 29-летний мужчина, умерший от полученных травм в результате дорожно-транспортного происшествия. Донор и реципиент имели АВ0-групповую совместимость. Перед ТС были проведены HLA-типирование, скрининг антител к HLA (антитела не выявлены), стандартный тест перекрестной совместимости по комплементзависимой цитотоксичности – cross-match (отрицательный cross-match). После ТС назначена стандартная иммуносупрессивная терапия: микофеноловая кислота – 1440 мг/сут, такролимус – 4 мг/сут с поддержанием концентрации 10–15 нг/мл, метилпреднизолон – 125 мг/сут со снижением дозы до 4 мг/сут. В первый месяц ЭМБ проводили каждую неделю, признаков гуморального отторжения не выявлено (AMR0). Контрольная Эхо-КГ: КДР –

48 мл, правое предсердие – 38 x 57 мм, ЛП – 44 мм, ПЖ – 24 мм, ФВ – 62%. Пациент был выписан через месяц после ТС в удовлетворительном состоянии. После выписки из стационара соблюдал все рекомендации. Через год после ТС выполнена первая КАГ, по данным которой признаков гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выявлено не было. Проводили скрининг антител к HLA (метод Люминекс, IMMUCOR, Lifecodes Deluxe) в 6 месяцев, 1 год, 1,5 года и 2 года, результаты исследования были отрицательными.

В декабре 2013 г. (3 года после ТС) появились жалобы на периодически возникающую одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам и перепады артериального давления. 02.12.2013 при плановом обследовании кардиологом НИИ – ККБ № 1, учитывая жалобы, больной госпитализирован для выполнения КАГ и ЭМБ. По результатам ЭМБ выявлены признаки гуморального отторжения (AMR1), ИГХ – экспрессия С4d, признаки клеточного отторжения первой степени (R1) по ISHLT. Параллельно проведено исследование сыворотки крови на наличие антител к HLA (метод Люминекс, IMMUCOR, Lifecodes LSA). Идентифицированы HLA-антитела I, II классов: PRAI – 4% (не-ДСА); PRAII – 20% (ДСА). Специфичность ДСА анти-DRB*07; DQA; DQB (табл. 4).

Таблица 4. Скрининг антител после трансплантации сердца

Table 4. Screening of antibodies after heart transplantation

Дата	I класс	II класс
06.12.2013–3 года	4% не-DSA	20% DSA
20.12.2013	7% не-DSA	27% DSA
27.12.2013	0%	1% DQB, DQA

Данные Эхо-КГ: утолщение МЖП до 19 мм (оценено как отек миокарда), ФВ сохранна – 63%. Результаты КАГ выявили незначимый стеноз огибающей артерии – 40% в среднем отделе. Учитывая нарастание отека миокарда (утолщение МЖП до 19 мм), появление стенозов в КА, наличие ДСА в высоких титрах (титры определяли методом Люминекс путем разведения сыворотки реципиента), выявлено гуморальное отторжение сердца. Пациенту проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут 3 суток и 5 сеансов плазмофильтрации, выполняемых через день (за 5 процедур эксфузированы 15 литров плазмы с замещением донорской свежезамороженной плазмой) под контролем титра антител к HLA и ЭМБ. На фоне терапии отмечались снижение титра антител к HLA: I класс не-ДСА PRA – 0%; II класс ДСА PRA – 1% (см. табл. 4), специфичность анти-HLA DQA; DQB. Проведенная контрольная ЭМБ признаков гуморального отторжения не выявила, остались признаки клеточного отторжения 1-й степени, не требующего терапии (R1, AMR0). Учитывая клинико-лабораторное улучшение, 31 декабря 2013 г.

пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение кардиолога ЦГХ.

В 2014–2015 гг. состояние пациента удовлетворительное, жалоб не было. Плановые КАГ выявили умеренное поражение коронарного русла (стеноз передней нисходящей артерии 50% в дистальном отделе), не требующее эндоваскулярного лечения (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ). При скрининге и идентификации антител обнаруживали PRA II класса HLA – 9%, специфичность анти-HLA DQA; DQB.

31 марта 2016 г. появились жалобы на одышку, отеки нижних конечностей. В экстренном порядке пациент госпитализирован в ЦГХ НИИ – ККБ № 1. По данным Эхо-КГ, отмечены снижение сократительной способности миокарда (ФВ – до 48%), отек стенок ЛЖ (толщина – до 20 мм). Проведенная ЭМБ оказалось безуспешной в связи с развитием фиброза ПЖ, ИГХ – экспрессия С4d в единичных капиллярах. Результаты иммунологического исследования антител к HLA ДСА I класса (PRA – 17%), специфичность анти-A*02; ДСА II класса (PRA – 34%), специфичность анти-DRB*07; DQA; DQB. Учитывая клиническую картину сердечной недостаточности, данные ИГХ и наличие антител к HLA, состояние расценено как криз гуморального отторжения, и пациенту начато проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 суток. Доза такролимуса увеличена с 5 до 6 мг/сут (концентрация такролимуса при поступлении выроста с 8,7 до 15 нг/мл). Проведены ежедневные сеансы плазмофильтрации под контролем титра анти-HLA. После 4 сеансов плазмофильтрации (каждый сеанс инфузии – 3400 мл донорской свежзамороженной плазмы, эксфузии – 3400 мл плазмы больного) титр анти-HLA (определяли разведением сыворотки на платформе Люминекс) без динамики – 1 : 32. 3 апреля 2016 г. введен тимоглобулин в дозе 2 мг/кг однократно. Контрольная ЭМБ выявила морфологические и ИГХ-признаки гуморального отторжения, признаков клеточного отторжения не обнаружено: R0, AMR1 (экспрессия С4d). Учитывая отсутствие значимого положительного эффекта от проводимой терапии, подтверждение гуморального отторжения, по данным ЭМБ, пациенту была проведена терапия анти-CD20 (ритуксимаб) в дозе 500 мг внутривенно 1 раз в неделю, дважды. По поводу прогрессирующей почечной недостаточности проведены 2 сеанса гемодиализа. На фоне терапии жалобы регрессировали, по данным обследования, выявлена положительная динамика Эхо-КГ: ФВ – 50%, уменьшение отека миокарда (уменьшение толщины МЖП с 20 до 16–17 мм, ЗС ЛЖ – с 18 до 14–15 мм). Тест с 6-минутной ходьбой – 480 м. Однако, несмотря на хорошую клиническую динамику, сохранялся высокий титр ДСА (1 : 32). Пациента неоднократно обсуждали на консилиуме в составе главных специалистов центра: было рекомендовано продолжить

консервативное лечение с использованием высоких доз глюкокортикостероидов и поддержанием высоких концентраций такролимуса (12 нг/мл), при необходимости – введение препаратов анти-CD20. Учитывая положительную клиническую динамику, больной выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

16 мая 2016 г. пациент вновь госпитализирован с жалобами на одышку в горизонтальном положении, «чувство нехватки воздуха», отеки до нижней трети бедра, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Эхо-КГ показала утолщенные МЖП – 22–23 мм, с сохранной сократительной способностью (ФВ – 63%). По данным КАГ: многососудистое поражение КА трансплантата сердца с вовлечением дистального русла, в связи с чем ЧКВ не показано. ЭМБ убедительных данных о клеточном и гуморальном отторжении не выявила. При повторной Эхо-КГ через 3 дня отмечено снижение сократительной способности миокарда (ФВ – 33–35%) с диффузным гипокинезом стенок и утолщением МЖП до 25 мм. Иммунологически выявлены высокие титры HLA-антител ДСА I класса – 1%, ДСА II класса – 26%. Пациенту выполнены 7 сеансов плазмафереза через день (общий объем замещенной плазмы – 21 литр), введен ритуксимаб 500 мг однократно. Клинически состояние улучшилось, жалоб на одышку нет, отеки регрессировали. Пациент был представлен на консилиуме с участием ведущих специалистов центра. Учитывая бесперспективность консервативного лечения, было рекомендовано оперативное лечение в объеме ретрансплантации сердца. Однако пациент отказался от дальнейшего лечения в стационаре (по семейным обстоятельствам) и был выписан 27 мая 2016 г. с рекомендациями и датой явки на контрольный осмотр. 16 июня 2016 г. его состояние резко ухудшилось, появились одышка в покое, асцит, гипертермия до 38,0 °С, в связи с чем потребовалась экстренная госпитализация в реанимационное отделение ЦГХ НИИ – ККБ № 1, где были начаты инотропная поддержка (адреналин, норадреналин) и сеансы гемодиализа. По данным Эхо-КГ: ФВ – 25% с диффузным гипокинезом стенок ЛЖ и дилатацией полостей сердца. На фоне проводимой комплексной терапии состояние пациента прогрессивно ухудшалось, в результате чего наступил смертельный исход. Выполнение сердечно-легочной реанимации в течение 40 минут оказалось безуспешным.

По данным аутопсии, выявлены диффузный фиброз интимы КА без атероматозных бляшек, с полным фиброзным замещением средней оболочки и адвентиции в мелких эпикардиальных ветвях (проявления БКАПС) и ишемическое повреждение миокарда верхушки и задней стенки ЛЖ 7 x 5 см (инфаркт миокарда 2-го типа, давность – 10 суток, в фазе организации).

Обсуждение

Гуморальное отторжение встречается примерно у 10% реципиентов после ТС и сопровождается признаками декомпенсации ХСН, плохо поддающейся лечению [19]. Лечение острого гуморального отторжения предполагает удаление циркулирующих антител (плазмаферез) и подавление образования новых антител к антигенам системы HLA (иммуноглобулины, моноклональные антитела). Криз гуморального отторжения включает терапию с помощью высоких доз глюкокортикоидов, введение антилимфоцитарных антител, перевод пациентов с циклоспорина на ингибиторы кальциневрина, увеличение доз микофенолатов и ингибиторов кальциневрина. При выраженной токсичности ингибиторов кальциневрина, риске развития онкопатологии возможна конверсия на эверолимус, однако при этом имеется риск развития гиперлипидемии. Эффективность повторной ЭМБ пересаженного сердца с проведением ИГХ-исследования, а также мониторинга содержания в крови реципиента ДСА. При неэффективности терапии рекомендовано рассмотрение вопроса о ретрансплантации сердца.

В представленном нами клиническом случае показано, что идентификация *de novo* ДСА явилась прогностическим фактором потери трансплантата, что сопоставимо с данными ряда исследователей. Так, K.L. Wong et T. Taner с 2009 по 2013 г. исследовали реципиентов сердца, которым проводили регулярный мониторинг антител к HLA по протоколу: до ТС, через 1 неделю, 4 месяца и 1 год посттрансплантационного периода. Рассматривались значение *de novo* ДСА, их влияние на острое клеточное отторжение, гуморальное отторжение и БКАПС. Авторы выявили прогностически высокий риск развития неблагоприятных исходов у реципиентов с ДСА, роль ДСА в развитии клеточного отторжения и связь гуморального отторжения с развитием БКАПС [9, 20]. У реципиентов без ДСА 15-летняя выживаемость оказалась самой высокой по сравнению с теми, у которых после ТС появлялись ДСА (70% против 47% соответственно), а пациенты с *de novo*

ДСА, идентифицированными через год и более после ТС, имели самую низкую выживаемость [21]. Уже в течение 10 лет остаются дискуссионными роль С4d-компонента комплемента в развитии гуморального отторжения и взаимосвязи с анти-HLA, а также влияние на развитие БКАПС. A.N. Husain et al. [22] обследовали реципиентов сердца с 2004 по 2014 г. с проведением ИГХ, идентификацией антител и установлением взаимосвязи с дисфункцией трансплантата и выявили, что 33% С4d-положительных пациентов имели антитела к HLA, у 10% обнаружена БКАПС, причем у большей части больных С4d имел место в поздние сроки после трансплантации (год и более). Исследование показало связь С4d с развитием БКАПС и смертью (68%). Терапию гуморального отторжения мы проводили в рамках принятых Национальных клинических рекомендаций «Трансплантация сердца» от 2013 г.

Заключение

Возможно, у данного пациента продолжение плазмофильтрации, раннее назначение препаратов анти-CD20 и их еженедельное введение, а также добавление к терапии эверолимуса позволили бы достичь сопоставимых результатов и продлить время до ретрансплантации сердца. Перспектива выполнения ретрансплантации сердца у пациентов с гуморальным отторжением без существенного эффекта от проводимой терапии должна быть рассмотрена в максимально короткое время.

Необходимо продолжить изучение роли донор-специфических антител, идентифицированных у реципиентов сердца *de novo*, в развитии гуморального отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца в позднем периоде после трансплантации, определить тактику ведения пациентов с циркулирующими антителами к HLA без других клинических, морфологических и иммуногистохимических признаков дисфункции трансплантата и выявить корреляцию наличия антител к HLA с экспрессией С4d-комплемента с целью уменьшения частоты выполнения эндомикардиальной биопсии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327. PMID:23741058 DOI:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
2. Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я. и др. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦ ГИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):70–73. DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-70-73
3. Готье С.В. (ред.). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год. Тверь. Триада, 2017. 367 с.
4. Беркос А.С., Николаев Г.В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(4):104–117. DOI:10.15825/1995-1191-2015-4-104-117
5. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulation anti-HLA antibodies and the immunopathologic pattern of vascular rejection. *J. Heart Lung Transplant*. 2000;19(6):518–521. PMID:10867330
6. Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Куприянова А.Г. и др. С4d-компонент комплемента как один из маркеров отторжения гуморального типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2003;(4):72–77
7. Сушков А.И., Мойсюк Я.Г. Применение сывороточного иммуноглобулина для десенсибилизации перед трансплантацией почки и лечения гуморального отторжения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011;13(2):110–121. DOI:10.15825/1995-1191-2011-2-110-121
8. Picascia A., Grimaldi V., Casamassimi A., De Pascale M.R., et al. Human leukocyte antigens and alloimmunization in heart transplantation: an open debate. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2014;7:664–675. PMID:25190542 DOI:10.1007/s12265-014-9587-z
9. O'Connor M.J., Keeshan B.C., Lin K.Y., Monos D., et al. Changes in the methodology of pre-heart transplant human leukocyte antibody assessment: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Clin. Transplant*. 2015;29(9):842–850. PMID:26172275 DOI:10.1111/ctr.12590
10. Colvin M.M., Cook J.L., Chang P., et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608–1639. PMID:25838326 DOI:10.1161/CIR.0000000000000093
11. Kobashigawa J., Crespo-Leiro M.G., Ensminger S.M., et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):252–269. PMID:21300295 DOI:10.1016/j.healun.2010.11.003
12. Berry G.J., Angelini A., Burke M.M., et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J. Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):601–611. PMID:21555100 DOI:10.1016/j.healun.2011.02.015
13. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., 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(10):1078–1094. PMID:21962016 DOI:10.1016/j.healun.2011.08.003
14. Smith J.D., Danskin A.J., Laylor R.M., et al. The effect of panel reactive antibodies and the donor specific crossmatch on graft survival after heart and heart-lung transplantation. *Transpl. Immunol*. 1993;1(1):60–65. PMID:8081763
15. Soleimani B., Lechler R.I., Hornick P.I., George A.J. Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am. J. Transplant*. 2006;6(8):1781–1785. PMID:16771817 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01401.x
16. Smith J.D., Banner N., Hamour M., et al. 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. PMID:21219570 DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x
17. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin. Transpl*. 2011:311–318. PMID:22755424
18. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., et al. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum. Immunol*. 2013;74(11):1478–1485. PMID:23876679 DOI:10.1016/j.humimm.2013.07.002
19. Готье С.В. и др. Российское трансплантологическое общество. Трансплантация сердца: Национальные клинические рекомендации. М., 2013. 92 с. URL: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_serдца.pdf
20. Frank R., Molina M.R., Goldberg L.R., et al. Circulating donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and complement C4d deposition are associated with the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Clin. Pathol*. 2014;142(6):809–815. PMID:25389335 DOI:10.1309/AJCPTL-BEU5BQ8SHN
21. Российское трансплантологическое общество. Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения: методические руководства. М., 2016. 115 с. URL: <http://democenter.compilessoft.ru/clinrecalg6/Files/recomend/%D0%9C%D0%A035.PDF>
22. Husain A.N., Mirza K.M., Fedson S.E. Routine C4d immunohistochemistry in cardiac allografts: Long-term outcomes. *J. Heart Lung Transplant*. 2017;36(12):1329–1335. PMID:28988608 DOI:10.1016/j.healun.2017.09.004

References

1. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327. PMID:23741058 DOI:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
2. Gautier S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ya., et al. Three decades of heart transplantation in the Shumakov center: long-term outcomes. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):70–73. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-70-73
3. Gautier S.V., ed. *Transplantology: results and perspectives*. Volume VIII. 2016 year. Tver': Triada Publ., 2017. 367 p. (In Russian).
4. Berkos A.S., Nikolaev G.V. Pathways of recognition of foreign antigens in the adaptive immune response to allogeneic organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(4):104–117. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2015-4-104-117
5. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulation anti-HLA antibodies and the immunopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(6):518–521. PMID:10867330
6. Beletskaya L.V., Baranova F.S., Kupriyanova A.G., et al. The complement C4d component is one of the markers of rejection of the humoral type. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2003;(4):72–77. (In Russian).
7. Sushkov A.I., Moysyuk Ya.G. Intravenous immunoglobulin administration for desensitization before renal transplantation and managing antibody-mediated rejection. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2011;13(2):110–121. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2011-2-110-121
8. Picascia A., Grimaldi V., Casamassimi A., De Pascale M.R., et al. Human leukocyte antigens and alloimmunization in heart transplantation: an open debate. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:664–675. PMID:25190542 DOI:10.1007/s12265-014-9587-z
9. O'Connor M.J., Keeshan B.C., Lin K.Y., Monos D., et al. Changes in the methodology of pre-heart transplant human leukocyte antibody assessment: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Clin Transplant*. 2015;29(9):842–850. PMID:26172275 DOI:10.1111/ctr.12590
10. Colvin M.M., Cook J.L., Chang P., et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608–1639. PMID:25838326 DOI:10.1161/CIR.0000000000000093
11. Kobashigawa J., Crespo-Leiro M.G., Ensminger S.M., et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;(30):252–269. PMID:21300295 DOI:10.1016/j.healun.2010.11.003
12. Berry G.J., Angelini A., Burke M.M., et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):601–611. PMID:21555100 DOI:10.1016/j.healun.2011.02.015
13. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., 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(10):1078–1094. PMID:21962016 DOI:10.1016/j.healun.2011.08.003
14. Smith J.D., Danskin A.J., Laylor R.M., et al. The effect of panel reactive antibodies and the donor specific crossmatch on graft survival after heart and heart-lung transplantation. *Transpl Immunol*. 1993;1(1):60–65. PMID:8081763
15. Soleimani B., Lechler R.I., Hornick P.I., George A.J. Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1781–1785. PMID:16771817 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01401.x
16. Smith J.D., Banner N., Hamour M., et al. 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. PMID:21219570 DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x
17. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin Transpl*. 2011:311–318. PMID:22755424
18. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., et al. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol*. 2013;74(11):1478–1485. PMID:23876679 DOI:10.1016/j.humimm.2013.07.002
19. Gautier S.V., ed., et al. Russian Transplant Society. *Heart Transplantation: National Clinical Recommendations*. Moscow, 2013. 92 p. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_serdcu.pdf (In Russian).
20. Frank R., Molina M.R., Goldberg L.R., et al. Circulating donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and complement C4d deposition are associated with the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):809–815. PMID:25389335, DOI:10.1309/AJCPTLBEU5BQ8SHN
21. Russian Transplant Society. *Heart transplantation and mechanical support of blood circulation: methodical guidelines*. Moscow, 2016. 115 p. Available at: <http://democenter.compilesft.ru/clinrecalg6/Files/recomend/%D0%9C%D0%A035.PDF> (In Russian).
22. Husain A.N., Mirza K.M., Fedson S.E. Routine C4d immunohistochemistry in cardiac allografts: Long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(12):1329–1335. PMID:28988608 DOI:10.1016/j.healun.2017.09.004