

Гуморальное отторжение трансплантированного сердца

Л.К.Тхатль^{1,2}, Е.Д.Космачева^{1,2},
О.Г.Компаниец²

¹НИИ – Краевая клиническая больница №1
имени профессора С.В.Очаповского,
Краснодар

²Кубанский государственный медицинский
университет Минздрава РФ, Краснодар

В обзоре рассматриваются механизмы развития гуморального отторжения трансплантированного сердца. Антитела к лейкоцитарным антигенам донора (HLA) неблагоприятно влияют на прогноз, увеличивают риск потери трансплантата и участвуют в развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца. У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Этим обусловлена необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда. В то же время биопсия – это инвазивный метод диагностики, который сопряжен с осложнениями в виде гемоперикарда, тампонады сердца, пневмоторакса, инфекционных осложнений. В настоящее время отсутствует единый алгоритм скрининговых неинвазивных методов диагностики гуморального отторжения, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области. Поэтому в трансплантологии продолжается совершенствование неинвазивных методов диагностики с целью раннего выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения.

Ключевые слова: HLA антитела, DSA антитела, гуморальное отторжение, эндомиокардиальная биопсия, сердце.

Humoral Rejection of the Transplanted Heart

L.K.Thatl^{1,2}, E.D.Kosmacheva^{1,2},
O.G.Kompaniets²

¹Regional Clinical Hospital No. 1 named after
Professor S.V.Ochapovsky, Krasnodar

²Kuban State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation,
Krasnodar

This review examines the mechanisms of development of humoral rejection of the transplanted heart. Antibodies to HLA adversely affect the prognosis, increase the risk of graft loss, and are involved in the development of the disease of the coronary arteries of the transplanted heart. Rejection of the transplant in the early stages has no clinical manifestations in the majority of patients. This necessitates the need for regular scheduled biopsies of the myocardium. At the same time, a biopsy is an invasive method of diagnosis, which

is associated with complications in the form of hemopericardium, cardiac tamponade, pneumothorax, and infections. At present, there is no single algorithm for non-invasive screening methods for diagnosing humoral rejection, and in light of this further research is needed in this area. Therefore, transplantology continues to improve non-invasive diagnostic methods with the aim of early detection of signs of rejection and timely initiation of treatment.

Keywords: HLA antibodies, DSA antibodies, humoral rejection, endomyocardial biopsy, heart.

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) является золотым стандартом лечения терминальной сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности фармакотерапии и кардиохирургических методов лечения [1–3]. ОТС – уникальная и сложная процедура, требующая координированного ведения пациентов как до операции, так и в посттрансплантационном периоде. Трансплантация сердца увеличивает выживаемость пациентов с тяжелой ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни больных и позволяет большинству из них вернуться к активной деятельности [4]. По данным регистра Всемирного общества сердечно-легочных трансплантологов, в мире выполняется более 4000 ОТС в год, а их общее число с 1982 г. уже составляет более 110 тыс [5]. Внедрение в практику различных схем иммуносупрессивной терапии вывело ОТС на новый уровень, что привело к увеличению продолжительности жизни реципиентов. Годичная выживаемость реципиентов сердца достигла 85–90%, пятилетняя – 72%, более 10 лет – 23,9%, у 20% пациентов длительность наблюдения превышает 15–17 лет [6]. Широкое внедрение кардиотрансплантации ставит новые вопросы. Один из наиболее важных – реакции отторжения трансплантата, которые детерминируются механизмами клеточного и гуморального иммунного ответа.

Донорские лейкоцитарные антигены (HLA) являются главной мишенью иммунного ответа. HLA кодируются генами главного комплекса гистосовместимости (МНС), расположенного на коротком плече 6-й хромосомы. Выделяют 2 класса системы HLA: HLA I класса – HLA-A, HLA-B и HLA-C, которые обнаруживаются на всех ядерных клетках организма, включая ткани почек, сердца, легких, печени, а также на поверхности тромбоцитов. HLA II класса – HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP в норме присутствуют на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, а также активированные Т-лимфоциты и клетки эндотелия. Несоответствие между тканевым типом донора и реципиента ведет к развитию иммунной реакции отторжения пересаженного органа. В зависимости от пути аллораспознавания и продолжительности контакта с донорской тканью доминирует клеточный или гуморальный тип отторжения [8–10]. Гуморальное отторжение является процессом, сложным для диагностики. В настоящее время отсутствуют специфические клинические признаки начала отторжения трансплантата [10]. Традиционно в рутинной клинической практике применяется эндомиокардиальная биопсия, которая относится к инвазивным методам и, соответственно, сопровождается большим количеством осложнений в виде гемоперикарда, тампонады сердца, пневмоторакса, инфекционных процессов. Поэтому актуальным направлением научных исследований является совершен-

ствование неинвазивных методик прогнозирования и диагностики отторжения [11–13].

В идеальной ситуации, если бы органы пересаживались со 100% совпадением по антигенам, реакция иммунологического отторжения практически была бы сведена к нулю. Однако в практике такое не достижимо и 95% всех пересадок происходят с той или иной степенью генетического несоответствия между антигенами донора и реципиента. К антигенам системы HLA вырабатываются антитела. Антитела к HLA могут быть у реципиента как до ОТС, так и после ОТС. По своей специфичности к антигенам донора они могут быть донор-специфичными (DSA) и не донор-специфичными (не-DSA). Вероятность появления DSA и не-DSA связано с переливаниями крови, беременностями в анамнезе или неудавшейся предшествующей трансплантацией любого органа. У некоторых пациентов имеются «естественные» антитела к HLA, а также антитела к HLA, индуцированные инфекцией. При пересадке реципиенту органа, несущего антигены HLA, к которым у него уже имеются ранее синтезированные активные циркулирующие антитела, риски потери органа в связи со сверхострым или острым отторжением существенно увеличиваются. Существуют также не-HLA антитела расположенные вблизи локуса 6-й хромосомы HLA I класса, которые опосредованно влияют на развитие гуморального отторжения.

После ОТС в ответ на чужеродные человеческие лейкоцитарные антигены в организме реципиента вырабатываются антитела к HLA, появление DSA после трансплантации сердца, по данным ряда авторов, увеличивают риск неблагоприятных исходов. Результаты многочисленных исследований, проведенных в центрах трансплантологии, свидетельствуют, что DSA прогностически неблагоприятно влияют на прогноз после трансплантации сердца, приводя к развитию васкулопатии трансплантата и болезни коронарных артерий пересаженного сердца с последующей дисфункцией трансплантата сердца. Поэтому в современной трансплантологии одним из важных этапов обследования реципиентов является исследование сыворотки крови на наличие циркулирующих антител к HLA как до, так и после трансплантации. Необходимо отметить, что, по данным большинства авторов, присутствие DSA не является противопоказанием к ОТС, а рассматривается как фактор риска. При этом снизить риск гибели трансплантата можно или выбрав донора без DSA, или удалив их в ходе протоколов десенсибилизации [14, 15]. Общеизвестная необходимость определения антител к HLA и, в частности, к DSA обуславливает интерес к оптимизации иммунологических методов лабораторного контроля.

В последние годы появились иммунопатологические и серологические методы идентификации комплимента и антител к HLA, которые обеспечивают иммунный ответ распознаванием антигенов HLA донора лимфоцитами реципиента. Идентификация антител к HLA способствует раннему выявлению и поиску предикторов гуморального отторжения. Консенсусная конференция международного общества по трансплантации сердца, легких (ISHLT) по результатам своей работы в 2013 г. опубликовала формулировку для стандартизации диагностики гуморального отторжения при трансплантации сердца [16–18], однако в последние годы появились новые факты о роли различных антител и необходимости уточнения оптимальных сроков определения их титров. Существуют попытки использовать различные диагностические методы в качестве предик-

торов гуморального отторжения. Внедрение метода Люминекс и развитие мультиплексных технологий позволило точнее определять наличие DSA, особенно у высокосенсибилизированных больных [19]. В настоящее время проводятся попытки использовать динамику титров DSA для обоснования решения относительно принятия органа и выбора иммуносупрессии [20]. Показано, что не-HLA-антитела также играют роль как в качестве первичных инициаторов, так и в качестве модификаторов гуморального отторжения и БКАПС [21–24]. В своих исследованиях ряд авторов показали повышенную вероятность появления не-HLA антител после трансплантации сердца. Образование не-HLA антител нередко связано с активацией цитомегаловирусной инфекции в ранний посттрансплантационный период [25, 26]. M.J.O'Connor, B.C.Keeshan и соавт. заключили, что наличие не-DSA связано с высоким риском смерти, ранней неудачей трансплантации и поздним опосредованным клеточным и гуморальным отторжением [27]. В ряде других исследований выявлено, что обнаружение DSA I класса перед ОТС можно оценивать как предиктор краткосрочной, но не долгосрочной выживаемости по сравнению с выявленными не донор-специфическими антителами [28, 29]. Исследование ограничивалось определением антител к HLA реципиентов до трансплантации сердца и не отслеживало DSA, появляющиеся *de novo* после ОТС, их влияние на клинические исходы. Появление DSA после трансплантации сердца на фоне полной иммуносупрессивной терапии свидетельствует об активном протекании иммунных реакций, повышающих риск отторжения трансплантата. В последнее десятилетие активно проводятся исследования по определению положительной комплементарно зависимой цитотоксичности, выявлению C1q комплимента, связи с DSA и влиянии на развитие раннего и позднего гуморального отторжения [30, 31], выявляется осаждение компонента комплементов C4d и C3d, их корреляция с выявлением HLA антител, дисфункцией трансплантата сердца и риском смерти [32]. Пациенты с DSA имели значимо высокие показатели, тяжелую васкулопатию и более короткое среднее время перед развитием БКАПС, чем реципиенты сердца без DSA [33–36].

Перспективно направление исследований, основанное на расчете рисков неблагоприятных исходов после трансплантации сердца. Риски выявляются с помощью процентного соотношения группового реактивного антитела (PRA), отражающего частоту доноров, которые считаются несовместимыми для реципиента на основе определяемых антител. Обнаружено, что более высокое PRA связано со снижением выживаемости аллотрансплантата в основном из-за причин, связанных с иммунной системой, опосредованно гуморальным отторжением и развитием болезни коронарных артерий пересаженного сердца [37–41]. Кроме того, среди исследований активно рассматриваются вопросы, связанные с половым различием реципиентов и риском развития гуморального отторжения. Avishay Grupper и соавт. установили, что женщины с беременностями в анамнезе более склонны к развитию антител против HLA [42]. Женский пол идентифицирован как фактор повышенного риска отторжения трансплантата [43, 44].

Неоспорима негативная роль появления антител к трансплантату, что доказано фактами, полученными в различных лабораториях. J.D.Smith, N.R.Banner и соавт. [45] показали, что в наблюдаемой группе реципиентов сердца *de-novo* DSA ассоциировалась с плохой выживаемостью пациентов (HR=3,198).

A.M.Hodges, H.Lyster и соавт. доказали, что пациенты с *de-novo* антителами, главным образом, DQ-специфичностью DSA класса II, имели худшую выживаемость [46]. В своем исследовании A.R.Tambur и соавт. продемонстрировали, что *de-novo* HLA-антитела в течение первого года после пересадки ассоциированы с клеточным отторжением и коррелировали со смертельным исходом, развитием васкулопатии трансплантата [47]. В проведенных исследованиях доказано, что DSA антитела связаны не только с гуморальным отторжением, механизмы которого приводят к развитию васкулопатии трансплантата, но и с процессами клеточного отторжения [48–51]. R.T.Cole, J.Gandhi и соавт. исследовали роль DSA для конкретных антигенов HLA в прогнозе неблагоприятных исходов. Пациенты были разделены на группы: образующие в посттрансплантационном периоде *de-novo* DSA-DQ, с DSA не-DQ и не образующие DSA. Группа пациентов с *de-novo* DSA-DQ имела повышенный риск смерти и дисфункции трансплантата [52].

Для реципиентов разных органов время обнаружения антител к HLA может существенно отличаться [53]. В ряде работ подчеркивается необходимость усовершенствования методов диагностики выявления DSA в посттрансплантационном периоде, в частности, уточнения сроков мониторинга антител, сопоставления титров и динамики выявленных антител с клинической картиной и данными эндомиокардиальной биопсии [54–56]. K.L.Wong и T.Taner с 2009 по 2013-й гг. исследовали реципиентов сердца, которым проводился регулярный мониторинг антител к HLA по протоколу: до ТС, через 1 нед, 4 мес и 1 год посттрансплантационного периода. Рассматривалось значение *de-novo*-DSA после трансплантации сердца, их влияние на острое клеточное отторжение, гуморальное отторжение и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Авторы выявили прогностический высокий риск развития неблагоприятных исходов у реципиентов с DSA, роль DSA в развитии клеточного отторжения и связь гуморального отторжения с развитием болезни коронарных артерий пересаженного сердца [57]. В настоящее время установлена связь раннего появления антител к HLA с неблагоприятным прогнозом и риском развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [58]. У реципиентов, у которых ни разу не обнаруживались DSA, 15-летняя выживаемость оказалась самой высокой в сравнении с теми, у которых появлялись DSA после трансплантации сердца (70 против 47%, соответственно), а пациенты с *de-novo* DSA, появляющимися в позднем периоде, более 1 года после трансплантации сердца, имели самую низкую выживаемость [59]. Таким образом, определение наличия антител к HLA перед трансплантацией и *de-novo* образующихся DSA в разные сроки посттрансплантационного периода, может дать информацию для клинической оценки возможного отторжения трансплантата [60]. В последних национальных клинических рекомендациях «Трансплантация сердца» (2013 г.) описан алгоритм ведения пациентов в посттрансплантационном периоде, определен примерный график проведения эндомиокардиальных биопсий, но не сформулирован алгоритм рутинного исследования антител к HLA после трансплантации сердца. В настоящее время имеются противоречивые данные о сроках и периодичности выявления антител к HLA, в клинических рекомендациях разных стран нет единых подходов по определению антител и ведению пациентов с HLA антителами. В последних Европейских и Американских

рекомендациях по трансплантации сердца, также как и в национальных клинических рекомендациях, определение *de novo* антител включено в послеоперационное обследование реципиентов, но не определена частота определения антител [61–63].

Таким образом, внедрение новых неинвазивных методов диагностики улучшило выявление антител к HLA, неблагоприятно влияющих на прогноз, увеличивающих риск потери трансплантата и приводящих к развитию болезни коронарных артерий пересаженного сердца. В то же время, несмотря на огромную практическую значимость и научный интерес к проблеме диагностики отторжения трансплантата, в практической трансплантологии нет четких критериев начала этого процесса и коррелятов клинических симптомов с наличием и титрами антител к HLA. Поэтому врачам любой специальности необходимо быть крайне внимательным к любому ухудшению состояния пациентов, т.к. не существует жалоб и симптомов со 100% специфичностью процессам отторжения донорского сердца. К клиническим проявлениям относят неспецифические симптомы: общее недомогание, утомляемость, слабость, одышку, отеки. Пациент может предъявлять жалобы на озноб, диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области. Появляются нарушения ритма сердца как брадиаритмии (блокады, брадикардии и др.), так и тахикардии (фибрилляция предсердий, другие суправентрикулярные тахикардии, желудочковые тахикардии), возможны синкопальные состояния. В настоящее время отсутствие единого алгоритма скрининговых неинвазивных методов диагностики гуморального отторжения обуславливает продолжение исследований в этом направлении во многих трансплантационных центрах. Установление сроков появления антител к HLA после трансплантации и выяснение их клинической значимости внесет существенный вклад для стратификации риска развития гуморального отторжения, улучшения неинвазивной диагностики и оптимизации прогноза реципиентов сердца.

Литература

1. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 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: e240–e327.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14 (8): 803–869.
3. Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Сайдгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 15 (2): 70–73. / Got'e S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ja., Popcov V.N., Saitgareev R.Sh., Shumakov D.V., Zakharevich V.M. Tri desjatiletija transplantacii serdca v FNC TIO imeni akademika V.I. Shumakova: otdalennye rezul'taty. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 15 (2): 70–73. [In Russian]
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1787–1847.
5. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report 2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32 (10): 951–964.

6. Medical treatment in peritransplant period In. «Heart transplantation». National clinical guidelines Moscow. 2013.
7. С.В.Готье. Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 г. Тверь: Триада, 2013; 304. / S.V.Got'e. Transplantologija: itogi i perspektivy. Tom IV. 2012 g. Tver': Triada, 2013; 304. [in Russian]
8. Беркос А.С., Николаев Г.В. Механизм развития гуморального иммунного ответа на аллогенную трансплантацию органов. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19 (2): 139–151. / Berkos A.S., Nikolaev G.V. Mekhanizm razvitiya gumoral'nogo immunnogo otveta na allogennuju transplantaciju organov. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2017; 19 (2): 139–151. [in Russian]
9. 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. / Berkos A.S., Nikolaev G.V. Puti raspoznavaniya chuzherodnykh antigenov pri adaptivnom immunnom otvete na allogennuju transplantaciju organov. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015; 17 (4): 104–117. [in Russian]
10. Руководство по диагностическому лабораторному обеспечению трансплантации солидных органов 2013. Практическое руководство. Биохиммак. 2013. / Rukovodstvo po diagnosticheskomu laboratornomu obespecheniju transplantacii solidnykh organov 2013. Prakticheskoe rukovodstvo. Biokhimmak. 2013. [in Russian]
11. С.В.Готье. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 г. Тверь: Триада, 2017; 367. / S.V.Got'e. Transplantologija: itogi i perspektivy. Tom VIII. 2016 g. Tver': Triada, 2017; 367.
12. Хубутия М.Ш. Трансплантология органов и тканей в многопрофильном научном центре. Москва: 2011; 420. / Khubutiya M.Sh. Transplantologija organov i tkanej v mnogoprofil'nom nauchnom centre. Moskva: 2011; 420. [in Russian]
13. Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Ибрагимова О. С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2010; 1 (1): 56–60. / Got'e S. V., Mojsjuk Ja. G., Ibragimova O. S. Organnoe donorstvo i transplantacija v Rossijskoj Federacii v 2009 godu. II soobshhenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov 2010; 1 (1): 56–60. [in Russian]
14. Picascia A., Grimaldi V., Casamassimi A., De Pascale M.R., Schiano C., Napoli C. Human leukocyte antigens and alloimmunization in heart transplantation: an open debate. J Cardiovasc Transl Res. 2014; 7: 664–75. 10.1007/s12265-014-9587-z
15. O'Connor M.J., Keeshan B.C., Lin K.Y., Monos D., Lind C., Paridon S.M., 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; 9: 842–50. 10.1111/ctr.12590
16. 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 May 5; 131 (18): 1608–39. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
17. Kobashigawa J., Crespo-Leiro M.G., Ensminger S.M., et al; Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 252–269.
18. 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: 601–611.
19. 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: 1078–1094.
20. Avishay Grupper, Emilija M., 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; 10: 106. doi: 10.1097/TXD.0000000000000616PMCID: PMC5068197.
21. Gates K.V., Pereira N.L., Griffiths L.G. Cardiac Non-Human Leukocyte Antigen Identification: Techniques and Troubles. Front Immunol. 2017 Oct 18; 8: 1332. doi: 10.3389/fimmu.2017.01332.
22. Ferry B.L., Welsh K.I., Dunn M.J., et al. Anti-cell surface endothelial antibodies in sera from cardiac and kidney transplant recipients: association with chronic rejection. Transpl Immunol. 1997; 5: 17–24.
23. Fredrich R., Toyoda M., Czer L., Galfayan K., et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. Transplantation. 1999; 67: 385–391.
24. Faulk W.P., Rose M., Meroni P.L., Del Papa N., et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. Hum Immunol. 1999; 60: 826–832.
25. Jurcevic S., Ainsworth M.E., Pomerance A., Smith J.D., et al. Anti-vimentin antibodies are an independent predictor of transplant-associated coronary artery disease after cardiac transplantation. Transplantation. 2001; 71: 886–892.
26. Carter V., Shenton B.K., Jaques B., Turner D., et al. Vimentin antibodies: a non-HLA antibody as a potential risk factor in renal transplantation. Transplant Proc. 2005; 37: 654–657.
27. Medical treatment in peritransplant period In. «Heart transplantation». National Clinical Guidelines Moscow. 2013.
28. Raess M., Fröhlich G., Roos M., Rüsi B., Wilhelm M.J., Noll G., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies detected by Luminex: predictive for short-term but not long-term survival after heart transplantation. Transpl Int. 2013; 26 (11): 1097–107. 10.1111/tri.12170
29. O'Connor M.J., Keeshan B.C., Lin K.Y., Monos D., Lind C., Paridon S.M., 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; 9: 842–50. 10.1111/ctr.12590
30. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., et al. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. Transplantation. 2000; 70: 1055–1059.
31. Farrero Torres M., Pando M.J., Luo C., Luikart H., Valentine H., Khush K. The role of complement-fixing donor-specific antibodies identified by a C1q assay after heart transplantation. Clin Transplant. 2017 Nov; 31 (11). doi: 10.1111/ctr.13121.
32. Tan C.D., Sokos G.G., Pidwell D.J., Smedira N.G., Gonzalez-Stawinski G.V., Taylor D.O., Starling R.C., Rodriguez E.R. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9: 2075–2084.
33. Arora S., Gullestad L. The challenge of allograft vasculopathy in cardiac transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2014; 19 (5): 508–14. doi: 10.1097/Mot.000000000000112
34. Solé-González E., Mirabet S., Brossa V., López-López L., Rivas-Lasarte M., Capellades-Olivella H., Ginel-Iglesias A.J., Martorell-Pons J., Roig E. De Novo Anti-HLA Antibodies After Heart Transplantation Are Associated With Adverse Events in the Long-term Follow-up of Cardiac Transplant Recipients. Transplant Proc. 2016 Nov; 48 (9): 3030–3032. doi: 10.1016/j
35. Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18 (4): 4639. 10.1097/MOT.0b013e3283636c71
36. 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: 1078–1094. 39. 10.1097/MOT.0b013e3283636c71
37. 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: 60–65.
38. Soleimani B., Lechler R.I., Hornick P.I., et al. Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. Am J Transplant. 2006; 6: 1781–1785.

39. 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: 1078–1094.
40. Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.H.J., et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1): 19–47. 10.1097/TP.0b013e31827a19cc
41. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., et al. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. *Transplantation.* 2000; 70: 1055–1059.
42. AvishayGrupper, EmilijaM., 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; 10: 106. doi: 10.1097/TXD.0000000000000616PMCID: PMC5068197
43. Reed E.F., Demetris A.J., Hammond E., et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant.* 2006 ;25: 153–159.
44. Grupper A., Nestorovic E.M., Daly R.C., Milic N.M., Joyce L.D., Stulak J.M., Joyce D.L., Edwards B.S., Pereira N.L., Kushwaha S.S. Sex Related Differences in the Risk of Antibody-Mediated Rejection and Subsequent Allograft Vasculopathy Post-Heart Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Direct.* 2016 Sep 13; 2 (10): e106. DOI:10.1097/TXD.0000000000000616
45. Picascia A., Grimaldi V., Casamassimi A., De Pascale MR, Schiano C., Napoli C. Human leukocyte antigens and alloimmunization in heart transplantation: an open debate. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014; 7: 664–75. 10.1007/s12265-014-9587-z
46. Gandhi M.J., DeGoey S.R., Bundy K., et al. Effect of pretransplant human leukocyte antigen antibodies detected by solid-phase assay on heart transplant outcomes. *Transplant Proc.* 2011; 43: 3840–3846.
47. Tambur A.R., Leventhal J., Kaufman D.B., Friedewald J., Miller J., Abecassis M.M. Tailoring antibody testing and how to use it in the calculated panel reactive antibody era: the Northwestern University experience. *Transplantation.* 2008; 86: 1052–1059.
48. Smith J.D., Danskin A.J., Rose M.L., Yacoub M.H. Specificity of lymphocytotoxic antibodies formed after cardiac transplantation and correlation with rejection episodes. *Transplantation.* 1992; 53: 1358–1362.
49. Kaczmarek I., Deutsch M., Kauke T., Beiras-Fernandez A., Schmoekel M., Vicol C., Sodian R., Reichart B., Spannagl M., Ueberfuhr P. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant.* 2008; 6: 229–235.
50. George J.F., Kirklın J.K., Shroyer T.W., Naftel D.C., Bourge R.C., McGiffin D.C., White-Williams C., Noreuil T. Utility of posttransplantation panel-reactive antibody measurements for the prediction of rejection frequency and survival of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 856–864.
51. Leech S., Mather P., Eisen H., Pina I., Margulies K., Bove A., Jeevanandam V. Donor-specific HLA antibodies after transplantation are associated with deterioration in cardiac function. *Clin Transplant.* 1996; 10: 639–645.
52. Cole R.T., Gandhi J., Bray R.A., Gebel H.M., Morris A., McCue A., Yin M., Laskar S.R., Book W., Jokhadar M., Smith A., Nguyen D., Vega J.D., Gupta D, De novo DQ donor-specific antibodies are associated with worse outcomes compared to non-DQ de novo donor-specific antibodies following heart transplantation. *Clin Transplant.* 2017 Apr; 31 (4). doi: 10.1111/ctr.12924.
53. Федоренко Т.В., Пашкова И.А., Буряк О.В., Порханов В.А. Актуальность HLA антител до и после трансплантации солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18: 234. / Fedorenko T.V., Pashkova I.A., Burjak O.V., Porokhanov V.A. Aktual'nost' HLA antitel do i posle transplantacii solidnykh organov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18: 234. [in Russian]
54. Gandhi M.J., DeGoey S.R., Bundy K., et al. Effect of pretransplant human leukocyte antigen antibodies detected by solid-phase assay on heart transplant outcomes. *Transplant Proc.* 2011; 43: 3840–3846.
55. Frank R., Molina M.R., Goldberg L.R., Wald J.W., Kamoun M., Lal P. Circulating donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and complement C4d deposition are associated with the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J ClinPathol.* 2014; 142 (6): 809–15. 10.1309
56. O'Connor M.J., Keeshan B.C., Lin K.Y., Monos D., Lind C., Paridon S.M., 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; 842–50. 10.1111/ctr.12590
57. Wong K.L., Taner T., Smith B.H., Kushwaha S.S., Edwards B.S., Gandhi M.J., Kremers W.K., Daly R.C., Pereira N.L. Importance of Routine Antihuman/Leukocyte Antibody Monitoring: De Novo Donor Specific Antibodies Are Associated With Rejection and Allograft Vasculopathy After Heart Transplantation. *Circulation.* 2017 Oct; 4: 435–485.
58. Reed E.F., Hong B., Ho E., Harris P.E., Weinberger J., Suciufoca N. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation.* 1996; 61: 566–572.
59. Gandhi M.J., DeGoey S.R., Bundy K., et al. Effect of pretransplant human leukocyte antigen antibodies detected by solid-phase assay on heart transplant outcomes. *Transplant Proc.* 2011; 43: 3840–3846.
60. Clerkin K.J., Farr M.A., Restaino S.W., Zorn E., Latif F, Vasilescu ER, Marboe CC, Colombo PC, Mancini DM. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017 May; 36 (5): 540–545. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.016.
61. Medical treatment in peritransplant period In. «Heart transplantation». National clinical guidelines Moscow. 2013.
62. Российское трансплантологическое общество. Методические руководства: Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения. 2016. / Rossijskoe transplantologicheskoe obshhestvo. Metodicheskie rukovodstva: Transplantacija serdca i mekhanicheskaja podderzhka krovoobrashhenija. 2016. [in Russian]
63. Geneugelijk Kn., Thus K.A., Spierings E. Predicting Alloreactivity in Transplantation. *Journal of Immunology Research.* 2014; ID 159479: 1–12. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/159479>

Сведения об авторах:

Тхатль Лаура Каплановна – ГБУЗ «Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

Космачева Е.Д. – ГБУЗ «Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

Компаниец О.Г. – ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар