ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПО HLA-A, HLA-B И HLA-DR НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Морозова В.В., Апанасенко Н.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

Для изучения влияния совместимости по HLA на выживаемость аллотрансплантата почки нами изучены отдаленные результаты 532 трансплантаций трупной почки. Все трансплантации выполнены в нашем Центре в 1996–2009 гг. и мониторированы проспективно на протяжении 1–14 лет. Мы установили, что выживаемость 58 почек, пересаженных с несовместимостью по 0–2 антигенам HLA-ABDR, была достоверно лучше ($P_{logrank}$ = 0,016) выживаемости почек, пересаженных с 3–6 несовместимостями по HLA-ABDR. Полная совместимость по HLA-A (n = 75) не влияла на длительную выживаемость ($P_{logrank}$ = 0,48). Нулевая несовместимость по HLA-DR улучшала выживаемость 68 почек ($P_{logrank}$ = 0,07). Восемнадцать почек, не имевших несовместимости по HLA-B с реципиентами, которым они были пересажены, продемонстрировали превосходную отдаленную выживаемость ($P_{logrank}$ = 0,007). В регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст донора и реципиента, уровень предсуществующих антител, повторную трансплантацию и схему иммуносупрессии совместимость по HLA-B достоверно влияла на выживаемость пересаженной почки (P = 0,042). Полученные результаты позволяют заключить, что совместимость по HLA должна быть одним из критериев распределения трупных почек.

Ключевые слова: трансплантация почки, выживаемость трансплантата, HLA-совместимость.

DIFFERENTIAL IMPACT OF HLA-A, HLA-B AND HLA-DR COMPATIBILITY ON THE RENAL ALLOGRAFT SURVIVAL

Abramov V.Y., Moysyuk Y.G., Kaluzhina N.N., Bogdanova N.B., Morozova V.V., Apanasenko N.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

We studied the long-term results of 532 deceased donor kidney transplantations to investigate the impact of HLA match on the survival of renal allograft. All transplants were performed in our center in 1996–2009 and monitored prospectively for 1–14 years. We found, the survival of 58 kidneys grafted with 0–2 mismatch for HLA-ABDR to be significantly better ($P_{logrank}$ = 0,016) than the survival of the kidneys grafted with 3–6 HLA-ABDR mismatch. The full compatibility for HLA-A (n = 75) did not influence the long-term survival ($P_{logrank}$ = 0,48). The absence of HLA-DR mismatch had a beneficial effect for survival of 68 kidneys ($P_{logrank}$ = 0,07). Eighteen cases with the full HLA-B compatibility between graft and recipient demonstrated excellent long-term survival ($P_{logrank}$ = 0,007). HLA-B compatibility influenced significantly (P = 0,042) the survival of transplanted kidney in the Cox regression model adjusted for donor and recipient age, panel-reactive antibody level, re-transplant, and immunosuppression protocol. The data obtained support the conclusion, that HLA compatibility should be one of the criteria of deceased donor kidney allocation.

Key words: kidney transplantation, graft survivat, HLA-compatibility.

Статья поступила в редакцию 28.05.12 г.

Контакты: *Абрамов Владимир Юрьевич, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии.*
Тел. *8 (499) 193-76-97,* ***e-mail:*** *v_abramov@list.ru.*

Дискуссия о значении тканевой совместимости реципиента и донора по HLA при трансплантации почки имеет долгую историю, но до сих пор не завершена. Несмотря на то что почти полвека тому назад J. van Rood и J. Dausset доказали ведущую роль комплекса HLA в трансплантации органов [3], а другие исследователи подтвердили их вывод [1, 2, 8], целесообразность использования HLA-совместимости в качестве критерия при выборе реципиента аллотрансплантата постоянно подвергается сомнению. Нередко аргументы противников достижения тканевой совместимости имеют яркую эмоциональную окраску и сводятся к сложностям решения неизбежно возникающих организационных задач при перемещении трансплантата к совместимому реципиенту, или *vice versa*, или же к тому, что влияние совместимости на результат трансплантации в современных условиях несущественно.

В принятых в разных странах схемах распределения трупных трансплантатов почки тканевая совместимость занимает подчас диаметрально противоположное место. Одним из последних изменений в OPTN (США) стал отказ от достижения частичной совместимости реципиента и донора по антигенам HLA класса I (HLA-A,B) при сохранении совместимости по HLA-DR [12]. В то же время в Евротрансплантe или в Великобритании достижение не только полной, но и частичной HLA-ABDR-совместимости выдвинуто на первый план [6, 7].

Для изучения роли тканевой совместимости по HLA при пересадке трупной почки в современных условиях мы проанализировали результаты 532 трансплантаций трупной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 532 операции трансплантации трупной почки. Все операции выполнены в нашем Центре в 1996–2009 гг. Основные характеристики исследованной выборки приведены в таблице.

Типирование антигенов HLA-A,B выполняли серологическим методом, типирование антигенов HLA-DR – серологическим или молекулярно-генетическим методом (PCR-SSP). Совместимость оценивали на уровне серологических специфичностей без разделения на сплиты или аллели. Антиген считали несовместимым, если он присутствовал в фенотипе донора, но отсутствовал в фенотипе реципиента.

Наблюдение за судьбой трансплантата было проспективным. Потерей трансплантата считали возврат пациента к хроническому гемодиализу или смерть реципиента с функционирующим трансплантатом. Актуариальную выживаемость трансплантата вычисляли методом моментов Каплана–Мейера. Для оценки достоверности различий в выживаемости использовали логранговый критерий. Многофакторный анализ влияния переменных на исход трансплантации выполняли, используя регрессионную модель пропорциональных рисков по Коксу.

Таблица

Основные характеристики исследованной выборки

Показатель	Величина доли в выборке, %
Донор моложе 45 лет	61
Реципиент моложе 45 лет	66
Реципиенты-мужчины	63
Доноры-мужчины	83
Повторная трансплантация	16
Предоперационный уровень предсуществующих цитотоксических антител > 0%	21
Максимальный зафиксированный уровень предсуществующих цитотоксических антител > 0%	50
Трансплантат поступил из другого донорского центра	81
Холодовая ишемия трансплантата свыше 24 ч	7
Иммуносупрессия	
Неорал	100
АЗА/ММФ	26/74
Кортикостероиды	99
Анти-CD25	26
HLA-несовместимость	
0	0,2
1	1,3
2	9
3	26
4	36
5	22
6	5

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку доля трансплантатов, пересаженных с полной совместимостью или с несовместимостью лишь по одному антигену HLA-A,B,DR, была ничтожно мала (табл.), что делало надежный анализ выживаемости таких трансплантатов невозможным, при исследовании влияния тканевой совместимости по HLA-A,B,DR на результат трансплантации к хорошо совместимым трансплантатам были отнесены также и трансплантаты с несовместимостью по 2 антигенам (n = 58). Выживаемость трансплантатов в этой группе была достоверно лучше ($P_{logrank}$ = 0,016) выживаемости трансплантатов, пересаженных с несовместимостью по 3–6 антигенам HLA (рис. 1). Медиана выживаемости трансплантатов с 3 и более несовместимостями составила 11 лет.

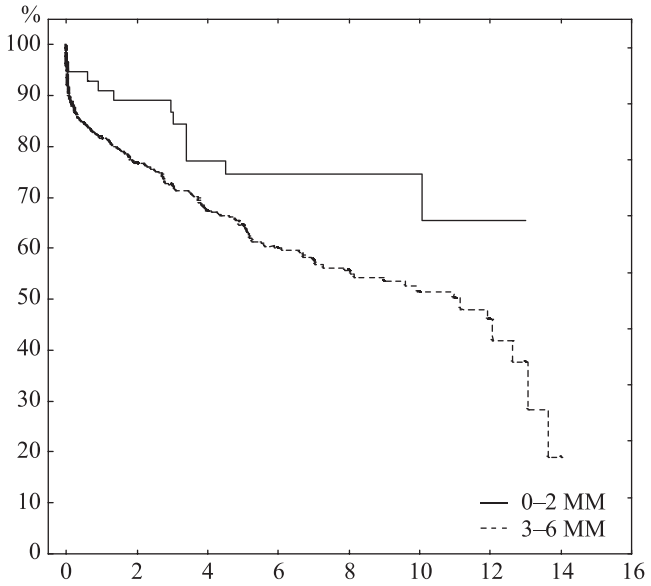

Рис. 1. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-A,B,DR. 0–2 MM – несовместимость по 0–2 антигенам HLA, 3–6 MM – несовместимость по 3–6 антигенам HLA. Здесь и далее: по оси абсцисс – срок в годах, по оси ординат – выживаемость, %

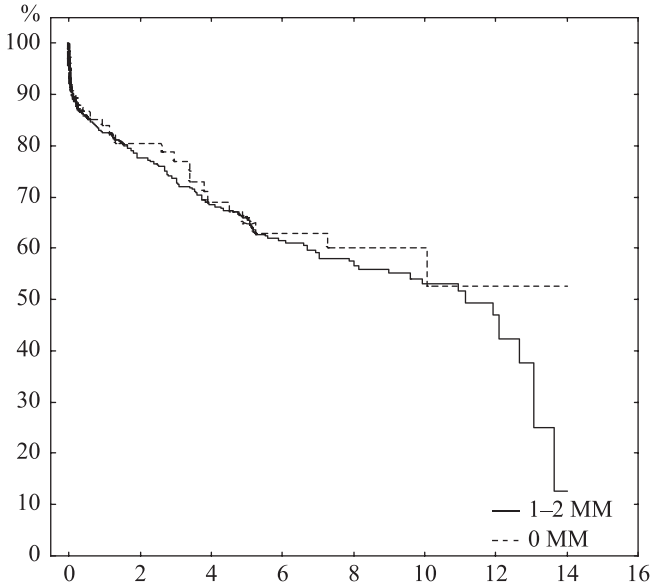

Рис. 2. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-A. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-A, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-A

Семьдесят пять трансплантатов (14%) были пересажены в отсутствие несовместимости по антигенам HLA-A (рис. 2). Достоверных различий в выживаемости полностью совместимых по HLA-A и несовместимых по 1–2 антигенам HLA-A трансплантатов обнаружено не было ($P_{logrank}$ = 0,48).

Восемнадцать трансплантатов (3%) были пересажены в отсутствие несовместимости по антигенам HLA-B (рис. 3). Выживаемость совместимых по HLA-B трансплантатов была достоверно выше ($P_{logrank}$ = 0,007) выживаемости трансплантатов, не совместимых по 1–2 антигенам HLA-B.

Шестьдесят восемь трансплантатов (13%) не имели отличий от реципиента по антигенам HLA-DR (рис. 4). Выживаемость совместимых по HLA-DR трансплантатов превышала выживаемость

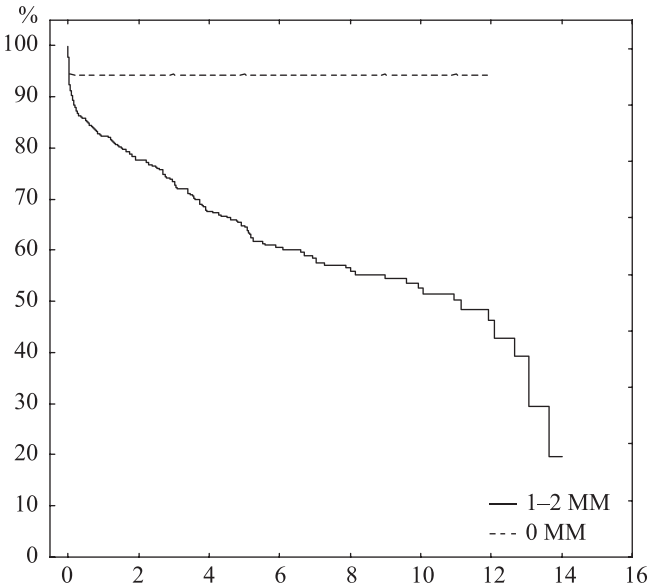

Рис. 3. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-B. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-B, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-B

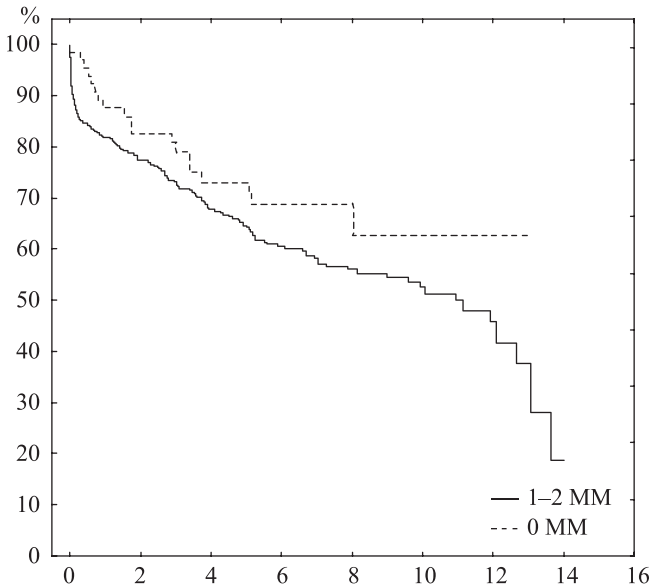

Рис. 4. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-DR. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-DR, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-DR

трансплантатов, не совместимых по 1–2 антигенам HLA-DR, однако различия не были достоверными ($P_{logrank}$ = 0,07).

В многофакторной регрессионной модели выживаемости по Коксу с введением поправки на возраст реципиента и донора, максимальный и предоперационный уровень предсуществующих антител, повторную трансплантацию, место заготовки трансплантата, применение АЗА/ММФ, индукцию анти-CD25 моноклональными антителами (табл.) совместимость по HLA-B оказывала выраженное достоверное (P = 0,042) влияние на выживаемость трансплантата, тогда как влияние совместимости по HLA-DR и HLA-A не было достоверным (соответственно P = 0,072 и P = 0,57).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты проспективного исследования выживаемости 532 аллотрансплантатов трупной почки, пересаженных в клинике нашего Центра в 1996–2009 гг., убедительно свидетельствуют о том, что в современных условиях тканевая совместимость по HLA продолжает оказывать существенное влияние на выживаемость пересаженного органа. Достоверно более высокая выживаемость трансплантатов, даже не идеально совместимых, но отличающихся от реципиента по малому числу антигенов HLA (рис. 1), свидетельствует, с одной стороны, о том, что современная иммуносупрессия не способна эффективно подавить аллораспознавание, и, с другой стороны, о том, что развитие иммунного ответа на антигены несовместимого трансплантата зависит от «дозы» аллоантигенов. Половина трансплантатов, отличающихся от реципиента по трем и более антигенам HLA, будет, по нашим данным, утрачена в течение 11 лет.

Наряду с хорошо известным «дозозависимым» эффектом тканевой несовместимости мы обнаружили, что несовместимость по антигенам разных локусов (HLA-A, HLA-B и HLA-DR) оказывает дифференцированное влияние на длительность сохранения функции трансплантата. Оказалось, что выживаемость пересаженной почки не зависит от совместимости по антигенам HLA-A (рис. 2). Совместимость по HLA-DR улучшает выживаемость аллотрансплантата прежде всего в ближайшем посттрансплантационном периоде, однако позднее это влияние ослабевает (рис. 4) и в нашем исследовании не проявляется как достоверное. Существенно более выраженное и при этом достоверное влияние на длительность функционирования трансплантата оказывает совместимость по HLA-B. Полностью совместимые по HLA-B трансплантаты демонстрируют, по сути, идеальную выживаемость (рис. 3). Полученные нами результаты полностью совпадают с выводами опубликованного ранее глубокого исследования голландских ученых [10].

Для объяснения различий в выраженности влияния несовместимости по антигенам разных локусов HLA на выживаемость аллотрансплантата можно выдвинуть несколько не исключающих друг друга предположений. Прежде всего, если не все, то, по крайней мере, некоторые аллельные молекулы аллоантигенов HLA-B экспрессируют больше, нежели молекулы HLA-A или HLA-DR, аллоэпитопов, способных взаимодействовать с предсуществующими или продуцируемыми *de novo* анти-HLA антителами [5]. Нельзя исключить, что часть подобных полиморфных аллоэпитопов принадлежит также деривативным пептидам, презентируемым при непрямом иммунном аллораспознавании антигенов несовместимого трансплантата. Если это допущение справедливо, то при несовместимости по HLA-B можно ожидать активации большего, нежели при несовместимости, например по HLA-A, числа клонопродуцирующих Т-хелперов, чем объясняется развитие более мощной иммунной реакции отторжения. Возможно также, что молекулы HLA-B более эффективно стимулируют клонообразование цитотоксических Т-лимфоцитов, поскольку клетки-предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих специфичностью против молекул HLA-B, имеют в крови потенциальных реципиентов аллотрансплантата почки более высокую частоту по сравнению с таковыми против молекул HLA-A [11]. Преимущественное влияние на исход трансплантации совместимости по HLA-B может зависеть и от того, что специфические по отношению к молекулам HLA-B клетки-предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов более резистентны к действию циклоспорина А [9]. Наконец, можно высказать осторожное предположение о том, что клетки не совместимого по HLA-B (и при этом, возможно, не совместимого вследствие генетического сцепления, и по HLA-C) трансплантата не способны ингибировать NK-клетки реципиента посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами, вследствие чего NK-клетки получают возможность оказывать на клетки трансплантата прямое цитолитическое действие, а также вырабатывать провоспалительные цитокины [4].

Подводя итог обсуждению полученных результатов, следует заключить, что тканевая совместимость по HLA по-прежнему является условием достижения хорошего результата трансплантации трупной почки. В силу того что совместимость по антигенам разных локусов оказывает дифференцированное во времени влияние на судьбу трансплантата, для поддержания долговременного эффекта трансплантации следует стремиться к достижению совместимости реципиента и донора по антигенам HLA-B.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Долбин А.Г. и др.* Тканевая совместимость донора и реципиента при трансплантации органов – Необходимость или фантом? // Иммунология. 2011. № 4. С. 172–177.
2. *Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Долбин А.Г.* О влиянии тканевой совместимости по HLA и некоторых других факторов на выживаемость аллотрансплантата (по результатам трансплантации трупной почки за 25 лет) // Трансплантология. 2011. № 2–3. С. 39–47.
3. *Снелл Дж., Доссе Ж., Нэтенсон С.* Совместимость тканей. М.: Мир, 1979. С. 276–303.
4. *Bromberg J.S., Heeger P.S., Li X.C.* Evolving paradigms that determine the fate of an allograft // Am. J. Transplantation. 2010. Vol. 10. № 5. P. 1143–1148.
5. *Cecka J.M., Reed E.F.* Histocompatibility testing, cross-matching, and allocation of kidney transplants // Handbook of kidney transplantation. Fourth edition. Danovitch G.M., ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005. P. 43–71.
6. *Collett D., Johnson R., Hudson A., Nueberger J.* Organ allocation in the United Kingdom // Clinical Transplants, 2010. Eds: Cecka J.M., Terasaki P.I. Terasaki Foundation Laboratory. P. 53–60.
7. *Doxiadis I.I.N., Rahmel A., Claas F.H.J.* Towards kidney allocation on basis of HLA-DR compatibility // Ibid. P. 61–64.
8. *Opelz G., Dohler B.* Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades // Transplantation. 2007. Vol. 84. № 2. P. 137–143.
9. *Roelen D.L., van Bree S.P., van Beelen E. et al.* Cytotoxic T lymphocytes against HLA-B antigens are less naïve than cytotoxic T lymphocytes against HLA-A antigens // Transplantation. 1994. Vol. 57. № 3. P. 446–449.
10. *Thorogood J., Persijn G.G., Schreuder G.M. et al.* The effect of HLA matchingon kidney graft survival in separate posttransplantationintervals // Transplantation. 1990. Vol. 50. № 1. P. 146–149.
11. *Zhang L., van Bree S., van Rood J.J. et al.* The effect of individual HLA-A and -B mismatches on the generation of cytotoxic T lymphocyte precursors // Transplantation. 1990. Vol. 50. № 6. P. 1008–1010.
12. www.optn.transplant.hrsa.gov (доступ 24 мая 2012 г.).