

РОЛЬ СИСТЕМЫ HLA В ОТТОРЖЕНИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, Н.Г. Дмитриева, О.Н. Яковчик, В.А. Федулкина

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Известно, что количество совпадений по антигенам главного комплекса гистосовместимости имеет прямую связь с длительностью функционирования почечного трансплантата. В статье анализируется роль совпадения по HLA в предсенсбилизации реципиентов почечного трансплантата и в продукции антител de novo, а также уделяется внимание не-HLA-антителам.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, лейкоцитарные антигены человека, отторжение, антитела, трансплантация почки.

ROLE OF HLA IN RENAL TRANSPLANT REJECTION

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnayev, N.G. Dmitrieva, O.N. Jakovchik, V.A. Fedulkina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

It is known that the number of matches of the major histocompatibility complex antigens has a direct relationship with the duration of a renal transplant functioning. The lecture examines the role of HLA matching in presensitization of renal transplant recipients and de novo production of antibodies. Attention is also paid to non-HLA antibodies.

Key words: major histocompatibility complex, human leukocyte antigens, rejection, antibodies, renal transplantation.

В настоящее время во всем мире выполняется около 30 тыс. трансплантаций почки в год. Такому широкому распространению этого метода заместительной почечной терапии способствовал тот факт, что в результате этой операции по сравнению с другими методами обеспечивается наиболее полная медицинская и социальная реабилитация больных с терминальной стадией хронической болезни почек [2, 7].

В ходе развития науки значительно улучшились результаты аллотрансплантации почки (АТП). В российских трансплантационных центрах в 2009 г. средняя годовичная выживаемость почечных аллотрансплантатов (ПАТ), полученных от трупных доноров, составила 91,5%, двухлетняя – 88,2, трехлетняя – 86,6, четырехлетняя – 81,3%, пятилетняя – 84,4, а при родственной трансплантации – 96,9, 95,6, 93,5, 89,7 и 84,4% соответственно [2].

Важнейшую роль в распознавании чужеродного биологического материала играет главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) – большая группа тесно сцепленных генов, обладающих крайне выраженным полиморфизмом. Эти гены кодируют специфические мембранные белки –

главные человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigens, HLA).

В крупном ретроспективном исследовании установлено, что совместимость по HLA – важнейший фактор, определяющий долгосрочную выживаемость ПАТ [13]. В США проведено фундаментальное исследование [7], в котором проанализированы результаты 159 119 трансплантаций почки от трупного донора и 83 471 от живого за 20-летний период (1988-2007 гг.). Отмечено, что период полужизни ПАТ вырос с 8 до 10 лет при трансплантации трупных почек и с 12 до 18 лет при пересадке от живого донора. Оценивались также результаты трансплантаций в зависимости от совместимости по HLA. Разница в 10-летней выживаемости ПАТ между 6 совпадениями и без совпадений составила 10% с длительностью полужизни ПАТ 11,6 и 8,6 лет соответственно, причем почти треть аллотрансплантатов в период с 1996 по 2005 г. была пересажена с полным несовпадением по HLA, а 15% – с полным совпадением. Все это подчеркивает важность понимания иммунологических аспектов трансплантации почки для увеличения выживаемости трансплантатов путем снижения риска развития и повышения эффективности лечения отторжения ПАТ.

Даже в эпоху современной иммуносупрессии несовпадение по HLA ухудшает прогноз выживания ПАТ. В уже ставшем классическим руководстве G.M. Danovich и соавт. [3] отмечено, что 10-летняя выживаемость при трансплантации почки между HLA-идентичными людьми составляет 77%, тогда как при отсутствии совпадений – 46%. W.H. Lim и соавт. [23] также считают, что несовпадение по HLA ухудшает прогноз для долгосрочного функционирования ПАТ: увеличение количества несовпадений по HLA-A, -B и -DR связано со статистически значимым более высоким риском развития отторжения. В более современных исследованиях [1, 11, 12] авторы подчеркивают, что наибольшее влияние на выживаемость ПАТ оказывает количество совпадений по HLA-DR. Так, В.Ю. Абрамов и соавт. сообщают, что при полном совпадении по этому антигену трехмесячная выживаемость ПАТ составила 98%, при несовпадении по одному антигену – 86%, по двум – 81% [1].

Формально несовпадение по HLA может создавать предпосылки для ухудшения выживаемости реципиентов, поскольку даже современная противокризовая терапия значительно повышает риск развития инфекций. С широким внедрением валганцикловира, вальцита для профилактики и лечения вирусных инфекций результаты несколько улучшились. Однако при развитии серьезных грибковых и бактериальных инфекций у реципиентов ПАТ отмечаются быстрое прогрессирование инфекционного процесса и высокая летальность.

Антитела de novo. Известно, что несовпадение по HLA, особенно II класса, способствует образованию донорспецифических антител de novo, что значительно повышает риск развития антителоопосредованного острого отторжения и утраты ПАТ [32]. При этом гуморальные кризы – самый неблагоприятный тип острого отторжения, часто приводящий к хронической нефропатии ПАТ и значительно ухудшающий прогноз [30].

Образование антител de novo в результате несовпадения по антигенам HLA ухудшает прогноз при повторной АТП. Только 10% реципиентов, перенесших АТП от донора без несовпадений по HLA и ожидающих повторную трансплантацию в связи с утратой функции ПАТ, имеют предсуществующие антитела. При увеличении количества несовпадений доля пациентов с предсуществующими антителами увеличивается до 37% [31]. При этом сам процесс отторжения приводит к десенсибилизации даже изначально несенсибилизированных реципиентов. Так, M. ArnoI и соавт. сообщают, что если предыдущий ПАТ был утерян в связи с острым отторжением, то это вдвое повышает риск утраты ПАТ после повторной АТП [5].

Считается, что донорспецифические антитела de novo можно обнаружить примерно у половины реципиентов с острым отторжением и у 95% больных, в био-

птатах которых выявлены депозиты C4d [30], причем в большинстве случаев антитела образуются в течение первых трех месяцев после АТП [4]. Несовпадение по HLA-DQ – антигену, который, как правило, не учитывается при рутинном подборе пары «донор–реципиент», – предрасполагающий фактор для образования антител de novo, что значительно ухудшает прогноз [9, 28]. По данным M. Willicombe и соавт. [32], у 18% реципиентов ПАТ в сроки до 5 лет после АТП были обнаружены донорспецифические HLA-антитела, причем у половины из них – к антигену DQ. Эти больные имели значительно более высокий риск развития острого отторжения, трансплантационной гломерулопатии и утраты ПАТ. Несовпадение по DR и DQ выражено способствовало развитию антител de novo. При этом сочетание HLA-A, -B или -DR антител с HLA-DQ может еще больше ухудшить прогноз выживаемости ПАТ [9].

J.M. Devos и соавт. обнаружили через два года после АТП донорспецифические антитела у 18% реципиентов, у 77% из которых имелись HLA-DQ-антитела: у 53% – изолированно, у 24% – в сочетании с HLA-A, -B или -DR антителами. В течение этого срока у 22% реципиентов с антителами de novo отмечены эпизоды острого отторжения, у реципиентов без антител – в 11%. Образование данных антител способствует статистически значимому повышению уровня креатинина в крови, протеинурии и снижению выживаемости ПАТ через три года после АТП [9], а также снижению 5-летней выживаемости [17]. HLA-DQ-антитела могут быть маркером хронического активного или субклинического острого отторжения [10].

Среди исходно несенсибилизированных реципиентов доля больных с антителами de novo достигает 12 случаев на 100 реципиентов через год после АТП и ежегодно возрастает. Образование антител наиболее выражено происходит в течение именно первого года после операции, в дальнейшем встречаемость антител de novo увеличивается на 4-5 случаев на 100 реципиентов в год. Обнаружено, что несовпадение по HLA-DQ – предрасполагающий фактор для образования антител. Очевидна важность послеоперационного мониторинга в связи с тем, что каждый год после АТП доля больных с наличием антител de novo возрастает примерно на 5% даже среди исходно несенсибилизированных реципиентов [28]. Эти результаты согласуются и с современными исследованиями других авторов. По данным A.I. Sánchez-Fructuosо и соавт., через три года 15% исходно несенсибилизированных реципиентов ПАТ имели HLA-антитела de novo [29]. Другие авторы отмечают, что доля больных, имеющих донорспецифические антитела de novo через три года после АТП, достигает 25%. При этом практически все исследователи признают тот факт, что появление данных антител – признак высокого риска развития криза отторжения, ухудшения функции и утраты ПАТ [10].

Таким образом, в результате как увеличения числа сенсibilизированных реципиентов, так и нарастания титра антител с удлинением срока после трансплантации значительно возрастает риск не только развития криза отторжения, но и полной утраты функции ПАТ. Это связано с тем, что поздние кризы отторжения в наибольшей степени ухудшают прогноз выживаемости ПАТ: при развитии ранних (до года после АТП) кризов 5- и 8-летняя выживаемость составляет 91,5 и 70,2%, при поздних – 54,1 и 30% соответственно [33].

Предсенсibilизация. Особую проблему представляет собой АТП у предсенсibilизированных реципиентов, имеющих в крови предсуществующие антитела. Несмотря на оптимизацию протоколов иммуносупрессии, такие пациенты имеют значительно более высокий риск развития антителоопосредованного острого отторжения [19]. Установлено, что титр предсуществующих антител (как правило, класса IgG) имеет прямую связь с риском развития острого отторжения и обратную с выживаемостью ПАТ [20, 24]. До 25% больных, находящихся в листе ожидания в США, имеют панель реактивных антител (panel-reactive antibodies, PRA) более 5%, в Европе – до 14%. По данным других авторов, в зависимости от метода определения антител до 20-40% больных, находящихся в листе ожидания, имеют предсуществующие антитела к различным донорским антигенам. В России такая обобщающая статистика, к сожалению, отсутствует, в связи с чем высокосенсibilизированным пациентам приходится длительно ожидать донорскую почку [15, 31].

Сенсibilизация, как правило, происходит в результате переливаний крови и предшествующих трансплантаций, а также в ходе беременности. Приблизительно 15-25% женщин имеют предсуществующие антитела после первой беременности и 50-60% – после второй. Цитотоксическая В-клеточная реактивность обнаруживается в листе ожидания у 20% пациентов, которые перенесли переливание крови, у 40% после 10 переливаний и у 70% – после 20.

Важным для трансплантологии аспектом является возможность сенсibilизации при АТП, что значительно ухудшает прогноз при повторной операции. Антитела класса IgG определяются примерно у 64% пациентов, ожидающих повторную АТП, у 84%, ожидающих третью, и у 92% – четвертую [31]. По данным же отечественных авторов, больше половины больных, ожидающих повторную АТП, одновременно имеют антитела к HLA как I, так и II класса [4]. Чем меньше было несовпадений по HLA при первой трансплантации, тем ниже будет сенсibilизация реципиента при повторной АТП [11, 12]. При этом количество несовпадений по HLA имеет прямую и статистически значимую связь с ухудшением выживаемости ПАТ также у предсенсibilизированных пациентов (PRA>80%) даже при отсутствии донорспецифичности [27].

Приоритет: совпадения по HLA или продолжительность ишемии? Нет единого мнения относительно того, что оказывает большее влияние на выживаемость ПАТ: совпадение по HLA или продолжительность консервации почек. Так, R.J. Johnson и соавт., проведя ретроспективное исследование, пришли к выводу, что количество совпадений по HLA наравне со временем консервации остается одним из ключевых факторов, определяющих долгосрочный прогноз выживания ПАТ [16].

I.I. Doxiadis и соавт. рассматривают время «холодовой» ишемии как один из основных факторов, повреждающих ПАТ, причем более важный, чем количество совпадений по HLA I класса. Авторы предполагают, что распределение донорских почек преимущественно с учетом максимального совпадения по HLA-DR и совпадений по HLA-A и -B как дополнительных факторов может улучшить результаты АТП. Это позволит уменьшить время «холодовой» ишемии благодаря тому, что можно будет более эффективно распределять органы по территориальному принципу и не транспортировать их в отдаленные районы [11, 12]. W.J. Burlingham и соавт., напротив, установили, что при отсутствии несовпадений по HLA наблюдается увеличение 8-летней выживаемости по сравнению с результатами АТП при полном несовпадении даже при увеличении времени «холодовой» ишемии [6].

Не-HLA-антитела. Даже полное совпадение по основным HLA I и II классов не гарантирует отсутствия эпизодов острого отторжения в послеоперационном периоде. Интересно исследование G. Opelz, в котором автор проанализировал результаты АТП при отсутствии HLA-несоответствий. У реципиентов без предсуществующих антител 10-летняя выживаемость ПАТ была значительно выше, чем у реципиентов с их наличием (72 против 55-63% соответственно). Это доказывает, что в отторжении принимают участие не только HLA-антитела [25]. Оно может быть также обусловлено антителами к минорным антигенам гистосовместимости – крайне полиморфным по функции и строению белкам, которые различаются даже у монозиготных близнецов. Связываясь с лигандом, они способны активировать клетки CD4 и CD8, инициируя иммунный ответ, проявляющийся в виде реакции отторжения даже при отсутствии HLA-антител [26].

Примером минорных антигенов могут быть антигены, кодируемые цепью высокополиморфных генов, расположенных рядом с локусами MHC класса I: HLA-A и -B (MHC class I chain-related antigen A, B – MICA, MICB). MICA (-B) являются стресс-индуцированными антигенами и представлены на эндотелиальных клетках, моноцитах, кератоцитах, фибробластах и клетках эпителия кишечника, но в отличие от «канонических» не участвуют в презентации антигенов Т-клеткам. Лигандом для MICA (-B) являются молекулы NKG2D

– активирующий рецептор клеток NK и CD8. Взаимодействие MICA (-B) с лигандом может активировать клеточную цитотоксичность. Имеются современные данные литературы, что MICA-антитела у пациентов с острым или сверхострым отторжением встречаются значительно чаще, чем у больных без признаков отторжения [35].

Несовпадение по этим антигенам также способствует образованию специфических MICA (-B) антител de novo, что негативно сказывается на долгосрочной выживаемости ПАТ. В крупном современном исследовании, проведенном Y. Zou и соавт., установлено, что MICA-антитела были обнаружены у 11% реципиентов, что ассоциировалось с высоким риском развития отторжения. При этом влияние наличия данных антител на снижение выживаемости ПАТ было наиболее очевидно при 5-6 совпадениях по фенотипу основных HLA [8, 36]. Наличие MICA-антител сопряжено с ухудшением функции ПАТ в долгосрочной перспективе (более 10 лет наблюдения) [22].

Роль MICA-антител в развитии острого отторжения также подтверждает тот факт, что они весьма часто обнаруживаются у пациентов с C4d-позитивным отторжением [34]. К появлению предсуществующих MICA-антител предрасполагают предсуществующие АТП, гемотрансфузии и беременности [21].

Особенности пары «донор–реципиент». Установлено, что гендерное несоответствие в паре «донор–реципиент» повышает риск развития отторжения. Это может быть обусловлено наличием минорных антигенов, кодируемых генами Y-хромосомы (т.н. H-Y антиген, H-Y-эффект). Однако при АТП H-Y-антиген все же, по-видимому, не играет ключевой роли, поскольку на клетках ПАТ он экспрессируется слабее, чем в кровеносной ткани [26].

Гипотеза о влиянии гендерных различий пары «донор–реципиент» подтверждена также и рядом других исследований [14, 18]. Очевидно, что при АТП в пределах одного пола результаты выживаемости ПАТ несколько лучше. Тем не менее подобные различия статистически значимы лишь в крупных исследованиях, что свидетельствует о второстепенной роли минорных антигенов в развитии реакции отторжения. При этом следует учитывать, что помимо основных HLA существует множество других антигенных систем, способных инициировать данную реакцию.

Таким образом, несовпадение по HLA, а также другим антигенам является фактором риска развития реакции отторжения, однако степень этого влияния остается предметом дискуссий, особенно в условиях применения современных протоколов иммуносупрессии. В то же время иммунологическая совместимость, главным образом, по HLA, – один из важнейших иммунологических факторов, определяющих долгосрочную выживаемость ПАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В.Ю., Тарабарко Н.В., Мойсюк Я.Г. и др.* Совместимость по общим HLA-DR-антигенам эффективно предупреждает раннюю утрату трансплантата почки // *Вестн. транспл. искусств. органов.* 2006. №5. С.12-17.
2. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрол. диал.* 2011. №3. С.150-264.
3. *Данович Г.М.* Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. А.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С.54-138.
4. *Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.* Роль предсуществующих и de novo антидонорских антител при трансплантации почки // *Вестн. транспл. искусств. органов.* 2012. №1. С.84-91.
5. *Arnol M., Prather J.C., Mittalhenkle A. et al.* Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center // *Transplantation.* 2008. V.86, No.8. P.1084-1089.
6. *Burlingham W.J., Muñoz del Rio A., Lorentzen D. et al.* HLA-A, -B, and -DR zero-mismatched kidneys shipped to the University of Wisconsin, Madison, 1993-2006: superior graft survival despite longer preservation time // *Transplantation.* 2010. V.90, No.3. P.312-318.
7. *Cecka J.M.* Kidney transplantation in the United States // *Clin. Transpl.* 2008. P.1-18.
8. *Cox S.T., Stephens H.A., Fernando R. et al.* Major histocompatibility complex class I-related chain A allele mismatching, antibodies, and rejection in renal transplantation // *Hum. Immunol.* 2011. V.72, No.10. P.827-834.
9. *Devos J.M., Gaber A.O., Knight R.J.* Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation // *Kidney Int.* 2012. V.82, No.5. P.598-604.
10. *Devos J.M., Patel S.J., Burns K.M. et al.* De novo donor specific antibodies and patient outcomes in renal transplantation // *Clin. Transpl.* 2011. P.351-358.
11. *Doxiadis I.I.* Compatibility and kidney transplantation: the way to go // *Front Immunol.* 2012. V.3. P.111.
12. *Doxiadis I.I., Rahmel A., Claas F.H.* Towards kidney allocation on basis of HLA-DR compatibility // *Clin. Transpl.* 2010. P.61-64.
13. *Freitas M.C.* Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry // *Clin. Transpl.* 2011. P.1-16.
14. *Gratwohl A., Döhler B., Stern M., Opelz G.* H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2008. V.372, No.9632. P.49-53.
15. *Huber L., Lachmann N., Dürr M. et al.* Identification and therapeutic management of highly sensitized patients undergoing renal transplantation // *Drugs.* 2012. V.72, No.10. P.1335-1354.
16. *Johnson R.J., Fuggle S.V., O'Neill J. et al.* Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy // *Transplantation.* 2010. V.89, No.4. P.379-386.
17. *Kanter Berga J., Pallardo Mateu L.M., Beltran Catalan S. et al.* Donor-specific HLA antibodies: risk factors and outcomes after kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2011. V.43, No.6. P.2154-2156.

18. Kim S.J., Gill J.S. H-Y incompatibility predicts short-term outcomes for kidney transplant recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V.20, No.9. P.2025-2033.
19. Lee K.W., Kim S.J., Lee D.S. et al. Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2004. V.36, No.7. P.2009-2010.
20. Lefaucheur C., Loupy A., Hill G.S. et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. V.21, No.8. P.1398-1406.
21. Lemy A., Andrien M., Wissing K.M. et al. Major histocompatibility complex class I chain-related antigen and antibodies: sensitizing events and impact on renal graft outcomes // *Transplantation.* 2010. V.90, No.2. P.168-174.
22. Li Z., Luo M., Qiu J. et al. Detection of antibodies against major histocompatibility complex class I-related chain A in long-term renal graft recipients // *Exp. Clin. Transplant.* 2012. V.10, No.3. P.239-242.
23. Lim W.H., Chadban S.J., Clayton P. et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients // *Clin. Transplant.* 2012. V.26, No.4. E428-E437.
24. Meng H.L., Jin X.B., Li X.T. et al. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. V.122, No.4. P.420-426.
25. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies // *Lancet.* 2005. V.365, No.9470. P.1570-1576.
26. Pabón M.A., Navarro C.E., Martín R. et al. Minor histocompatibility antigens as risk factor for poor prognosis in kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2011. V.43, No.9. P.3319-3323.
27. Paramesh A.S., Zhang R., Baber J. et al. The effect of HLA mismatch on highly sensitized renal allograft recipients // *Clin. Transplant.* 2010. V.24, No.6. E247-E252.
28. Rebellato L.M., Everly M.J., Haisch C.E. et al. A report of the epidemiology of de novo donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in «low-risk» renal transplant recipients // *Clin. Transpl.* 2011. P.337-340.
29. Sánchez-Fructuoso A.I., Santiago J.L., Pérez-Flores I. et al. De novo anti-HLA antibodies in renal allograft recipients: a cross-section study // *Transplant. Proc.* 2010. V.42, No.8. P.2874-2876.
30. Sureshkumar K.K., Hussain S.M., Carpenter B.J. et al. Antibody-mediated rejection following renal transplantation // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007. V.8, No.7. P.913-921.
31. Süsal C., Morath C. Current approaches to the management of highly sensitized kidney transplant patients // *Tissue Antigens.* 2011. V.77, No.3. P.177-186.
32. Willicombe M., Brookes P., Sergeant R. et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy // *Transplantation.* 2012. V.94, No.2. P.172-177.
33. Wu J., Chen J., Wang Y. et al. Impact of acute rejection episodes on long-term renal allograft survival // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2003. V.116, No.11. P.1741-1745.
34. Zhang M., Lu F.M., Qu L.X. et al. Serum major-histocompatibility-complex class I-related chain A antibody detection for the evaluation of graft dysfunction in renal allograft recipients // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2011. V.124, No.14. P.2127-2131.
35. Zou Y., Stastny P. Antibodies against major histocompatibility complex class I-related chain A in transplant recipients // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2011. V.124, No.5. P.764-770.
36. Zou Y., Stastny P., Süsal C. et al. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection // *N. Engl. J. Med.* 2007. V.357, No.13. P.1293-1300.