

Селекция пары «донор – реципиент» с учетом эпитопных несоответствий при трансплантации почки

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Степанов В.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, к. 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить потенциал селекции пары «донор – реципиент» с учетом количества эпитопных несоответствий.

Материалы и методы. Проведено обсервационное ретроспективное когортное исследование, в которое включено 824 совершеннолетних реципиента трупной почки, совместимых по группе крови. Конечной точкой считали утрату трансплантата. В случае смерти реципиента с функционирующим трансплантатом наблюдение подвергали цензурированию. Подсчет количества эпитопных несоответствий (ЕрММ) проводили с использованием информации из общедоступных ресурсов о популяционной частоте гаплотипов и репертуаре эпитопов с подтвержденной иммуногенностью. Составлялись все возможные сочетания генотипов донора и реципиента, подчитывали вероятность каждого сочетания. Затем для каждого сочетания с ненулевой вероятностью определяли количество эпитопов донора, отсутствующих у реципиента. После этого вычисляли взвешенное среднее ЕрММ, где весовым коэффициентом была нормированная вероятность появления каждого сочетания.

Результаты. Все пары «донор – реципиент» имели HLA несовместимости (HLA MM): 1,9% – 1 HLA MM, 6,7% – 2 HLA MM, 29,9% – 3 HLA MM, 38,5% – 4 HLA MM, 18,1% – 5 HLA MM, 4,9% – 6 HLA MM. Различия в HLA MM влияли на выживаемость трансплантатов: log-rank test $p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$. Медиана (Me) и интерквартильный размах [Q_1 ; Q_3] ЕрММ составили 6 [4; 7], 12 [7,74; 17,25], 18 [14; 22], 24 [20; 30], 30,5 [25; 37] и 36 [26,5; 44,5] для 1, 2, 3, 4, 5 и 6 HLA MM соответственно. Увеличение HLA MM было связано с ростом риска появления донор-специфических анти-HLA антител (ДСА). Отношение рисков (HR) = 1,21 [95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 0,7; 1,9], 1,71 [95%-й ДИ 1,22; 2,36], 2,04 [95%-й ДИ 1,42; 2,73], 2,25 [95%-й ДИ 1,63; 2,96], 2,59 [95%-й ДИ 2,03; 3,29] при 2, 3, 4, 5 и 6 HLA MM соответственно по отношению к HLA MM = 1. Увеличение ЕрММ также было связано с ростом риска появления ДСА. HR = 1,66 [95%-й ДИ 1,09; 2,47], 2,1 [95%-й ДИ 1,46; 2,91], 2,41 [95%-й ДИ 1,86; 3,03], 2,61 [95%-й ДИ 2,12; 3,12], 2,77 [95%-й ДИ 2,26; 3,33] при 10–19, 20–29, 30–39, 40–49 и >50 ЕрММ соответственно по отношению к ЕрММ < 10. Увеличение HLA MM было связано с ростом риска утраты трансплантата. HR = 1,24 [95%-й ДИ 0,7; 2,15], 1,48 [95%-й ДИ 0,86; 2,33], 1,88 [95%-й ДИ 1,32; 2,52], 2,41 [95%-й ДИ 2; 2,93], 2,98 [95%-й ДИ 2,59; 3,46] при 2, 3, 4, 5 и 6 HLA MM соответственно по отношению к HLA MM = 1. Для демонстрации эффективности учета ЕрММ мы проанализировали выживаемость трансплантатов у пациентов с HLA MM = 4. Выживаемость при 10–24 и 25–43 ЕрММ различалась статистически значимо, но только на поздних этапах посттрансплантационного периода: log-rank test $p = 0,0067$, Breslow test $p = 0,0982$. Медиана выживаемости для ЕрММ 10–24 составила 10,33 [95%-й ДИ 9,05; 11,61] лет, для ЕрММ 22–43 – 8,67 [95%-й ДИ 7,68; 9,66] лет, HR = 1,537 [95%-й ДИ 1,114; 2,12]. При этом главным образом увеличивалась не медиана выживаемости, а доля больных с функционирующим трансплантатом: при 10–24 ЕрММ через 15 лет 18,28% [95%-й ДИ 8,2; 31,67] трансплантатов функционировало, тогда как при 25–43 ЕрММ – только 4,75% [95%-й ДИ 0,94; 13,64].

Заключение. В рутинной практике трансплантационного центра с небольшим, обособленным листом ожидания учет эпитопных несоответствий может улучшить результаты трансплантации почки: снизить риск появления донор-специфических анти-HLA антител и повысить выживаемость трансплантатов. Применение этого метода позволяет дополнительно ранжировать кандидатов на трансплантацию в зависимости от количества эпитопных несоответствий в рамках фиксированного количества HLA несоответствий и выбрать

✉ Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, e-mail: 7059899@gmail.com.

оптимального. Вместе с тем существует теоретическая возможность использования этого метода в качестве альтернативы традиционной оценке тканевой совместимости донора и реципиента. Необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: трансплантация почки, HLA, эпитоп, эплет, тканевая совместимость, выбор реципиента, донор-специфичные антитела, анти-HLA антитела.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работы были выполнены с использованием средств гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (№ МД-2253.2018.7). Данный источник финансирования не участвовал в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 12.10.2017).

Для цитирования: Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Степанов В.А. Селекция пары «донор – реципиент» с учетом эпитопных несоответствий при трансплантации почки. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (4): 21–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-21-29>.

Donor – recipient selection using epitope mismatches in kidney transplantation

Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Stepanov V.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Build. 6, 61/2, Schepkina Str., 129110, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the potential option of selecting donor–recipient pairs by using the number of epitope mismatches.

Materials and methods. An observational cohort study was carried out, which included 824 adult recipients of ABO compatible deceased donor kidneys. The end point was a transplant loss. If a recipient with a functioning graft died, the observation was censored. The number of epitope mismatches (EpMM) was calculated using open source information on the population frequency of haplotypes and the repertoire of epitopes with confirmed immunogenicity. All possible combinations of the donor and recipient genotypes were compiled, and the probability of each combination was calculated. After that, the number of donor epitopes absent in the recipient was calculated for each combination with a non-zero probability, whereupon the weighted mean EpMM was calculated, where the weight coefficient was the normalized probability of occurrence of each combination.

Results. All of the donor – recipient pairs had HLA-mismatches (HLA MM): 1.9% of recipients had 1 HLA MM, 6.7% had 2 HLA MM, 29.9% had 3 HLA MM, 38.5% had 4 HLA MM, 18.1% had 5 HLA MM, and 4.9% had 6 HLA MM. The HLA MM impacted graft survival was determined: log-rank test $p < 0.0001$, Breslow test $p < 0.0001$. The median values and the interquartile ranges of EpMM were 6 [4; 7], 12 [7.74; 17.25], 18 [14; 22], 24 [20; 30], 30.5 [25; 37] and 36 [26.5; 44.5] for the cases of 1, 2, 3, 4, 5 and 6 HLA MMs, respectively. An increase in HLA MM resulted in a higher risk of developing donor-specific anti-HLA antibodies (DSA). Hazard ratio (HR) = 1.21 [95% confidence interval (CI): 0.7; 1.9], 1.71 [95% CI: 1.22; 2.36], 2.04 [95% CI: 1.42; 2.73], 2.25 [95% CI: 1.63; 2.96], 2.59 [95% CI: 2.03; 3.29] for 2, 3, 4, 5, and 6 HLA MM, respectively, versus HLA MM = 1. An increase in EpMM also resulted in a higher risk of developing DSA. HR = 1.66 [95% CI: 1.09; 2.47], 2.1 [95% CI: 1.46; 2.91], 2.41 [95% CI: 1.86; 3.03], 2.61 [95% CI: 2.12; 3.12], 2.77 [95% CI: 2.26; 3.33] for 10–19, 20–29, 30–39, 40–49 and > 50 EpMM, respectively, versus EpMM < 10. An increase in HLA MM was associated with an increased risk of transplant loss. HR = 1.24 [95% CI 0.7; 2.15], 1.48 [95% CI 0.86; 2.33], 1.88 [95% CI 1.32; 2.52], 2.41 [95% CI 2; 2.93], 2.98 [95% CI 2.59; 3.46] at 2, 3, 4, 5, and 6 HLA MM, respectively, versus HLA MM = 1. An increase in EpMM also was associated with an increased risk of transplant loss. HR = 1.71 [95% CI 1.1; 2.49], 2.11 [95% CI 1.59; 2.68], 2.4 [95% CI 1.96; 2.86], 2.59 [95% CI 2.17; 3.04], 2.71 [95% CI 2.31; 3.15] at 10–19, 20–29, 30–39, 40–49 and > 50 EpMM, respectively, versus EpMM < 10. In order to demonstrate the effectiveness

of EpMM accounting, we analyzed graft survival among the patients with 4 HLA MM. With the number of EpMM in the range from 10 to 24 and from 25 to 43 the difference in survival rates was statistically significant, but only at the late stages of the post-transplant period: log-rank test $p = 0.0067$, Breslow test $p = 0.0982$. The median survival for EpMM 10–24 was 10.33 [95% CI 9.05; 11.61] years, for EpMM 22–43 – 8.67 [95% CI 7.68; 9.66] years, HR 1.537 [95% CI 1.114; 2.12]. At the same time, it was not the median of survival that increased, but the proportion of patients with a functioning graft: at 10–24 EpMM after 15 years, 18.28% [95% CI 8.2; 31.67] grafts functioned, while at 25–43 EpMM only 4.75% [95% CI 0.94; 13.64] functioned.

Conclusion. In the routine practice of a transplantation center with a short waiting list of its own, it might be possible to improve the kidney transplant survival as a result of considering epitope mismatches, thus reducing the risk of developing donor-specific anti-HLA antibodies and ensuring a higher graft survival rate. This method can be used for additional ranking of transplantation candidates depending on the number of epitope mismatches within the fixed number of HLA-mismatches and thus select the optimal one. Besides, it is theoretically possible to use this method as an alternative to the traditional donor/recipient histocompatibility evaluation. Additional research is required.

Key words: kidney transplantation, HLA, epitope, eplet, tissue compatibility, recipient selection, donor-specific antibodies, anti-HLA antibodies.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The funds of the grant of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists (No. MD-2253.2018.7) were used for this study. This source of funding was not involved in determining the structure of the study, data collection, analysis and interpretation, as well as the decision to publish the results.

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Moscow Regional Research and Clinical Institute (Protocol No. 9 of 12.10.2017).

For citation: Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Stepanov V.A. Donor – recipient selection using epitope mismatches in kidney transplantation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 21–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-21-29>.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории клинической трансплантологии гистосовместимость донора и реципиента остается одним из главных факторов, определяющих выживаемость почечного аллотрансплантата (ПАТ). Известно, что чем меньше количество несовпадений по HLA (HLA-MM – HLA mismatch), тем лучше выживаемость ПАТ. Это было доказано и при трансплантации трупных почек [1], и при трансплантации почек, полученных от прижизненных доноров [2]. Несмотря на то, что с годами величина эффекта данного фактора постепенно снижалась, это актуально и для эры современной иммуносупрессивной терапии.

Каждый антиген HLA несет на себе уникальный репертуар эпитопов. При этом некоторые из них уникальны и свойственны только конкретному аллельному варианту молекулы (частные эпитопы), а некоторые являются общими для нескольких молекул HLA [3]. Факт наличия общих эпитопов определяет возможность использования этой информации при селекции пары «донор – реципиент».

Цель исследования – оценить потенциал селекции пары «донор – реципиент» с учетом количества эпитопных несовпадений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты. Проведено наблюдательное ретроспективное когортное исследование, в которое включено 824 совершеннолетних реципиента. Всем пациентам была выполнена трансплантация трупной почки, совместимой по группе крови. Конечной точкой считали утрату трансплантата. В случае смерти реципиента с функционирующим трансплантатом наблюдение подвергалось цензурированию.

Во всех случаях было проведено HLA-типирование по локусам A, B и DR. До 2003 г. типирование выполнялось серологическим методом (уровень сплит-антигенов), позднее – HLA-генотипирование на низком разрешении методами SSO или SSP (уровень аллельных групп). Перекрестная проба, реализуемая в виде комплемент-зависимого лимфоцитотоксического теста, была отрицательна во всех случаях. Скрининг на анти-HLA антитела проводили при помощи мультиплексной технологии на платформе Luminex с реактивами LIFECODES Lifescreen Deluxe (Immucor, США), идентификация антител с наборами LIFECODES LSA. Данные пациентов представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Характеристика пациентов	
Показатель	Значение
Пол реципиентов (М/Ж), %	58/42
Возраст реципиентов, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	43 [27; 50]
Время на диализе до АТП, мес, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	34 [14; 42]
Повторная трансплантация, %	9
Предсуществующие антитела (PRA* $\geq 10\%$)	12,8
Возраст доноров, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	38,1 [31,2; 51,8]
Донор со смертью головного мозга/ «асистолический» донор, %	46/54
Время консервации, ч, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	8,4 [6; 14]
Период наблюдения, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	8,1 [4,8; 10,4]

* panel-reactive antibody – панель-реактивные антитела.

Расчет количества эпитопных несоответствий на основе HLA-типирования на низком разрешении. Для подсчета количества эпитопных несоответствий (ЕрММ) на основе нефазированных генотипов донора и реципиента мы составляли все возможные варианты гаплотипов донора и реципиента, все возможные варианты их фазированных генотипов, а затем перекрестно – все возможные варианты их возможных сочетаний. Вероятность конкретного сочетания генотипов определяли путем каскадных вычислений, в основе которых лежали данные о популяционной частоте гаплотипов европеоидной популяции (european caucasian), полученные из общедоступных источников [4, 5]. Полученные оценки с ненулевой вероятностью нормировали на единицу. Для каждого сочетания генотипов определяли репертуар эпитопов с использованием общедоступной информации [6]. Затем подсчитывали сумму эпитопов донора, отсутствующих у реципиента для каж-

дого сочетания генотипов. После этого вычисляли взвешенное среднее, где весовым коэффициентом была нормированная вероятность появления каждого сочетания.

Статистический анализ. Нескорректированную выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричного 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Значимость различий оценивали при помощи критериев log-rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). Получали скорректированную оценку выживаемости и проводили анализ факторов риска при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингалов остатков (martingale residuals). Графики этих остатков анализировали на предмет выбросов (outliers) совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на коллинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы. Диагностика модели показала ее приемлемое качество. Статистическую обработку проводили в программах Stata v. 15 и GraphPad Prism v. 8. Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения *p*-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Реципиенты имели разную степень несовместимости с донорской почкой (рис. 1).

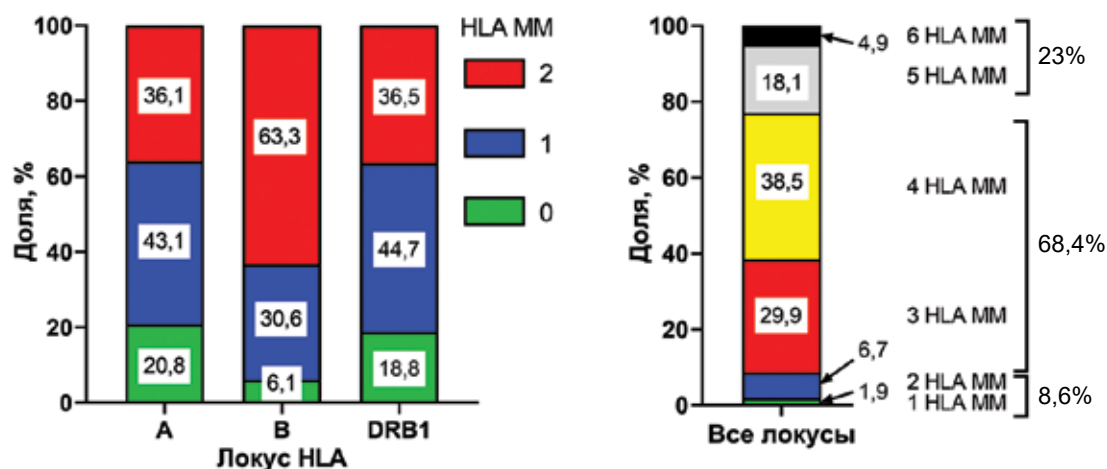


Рис. 1. Частота несовместимости по различным локусам HLA: HLA MM – количество антигенов донора, отсутствующих у реципиента (здесь и на рис. 3, 4)

При этом несовместимость по HLA остается важным параметром, определяющим долгосрочную выживаемость трансплантатов (рис. 2).

Различия в совместимости по А-локусу в целом значимо влияли на выживаемость трансплантатов: log-rank test $p = 0,0005$, Breslow test $p = 0,0049$.

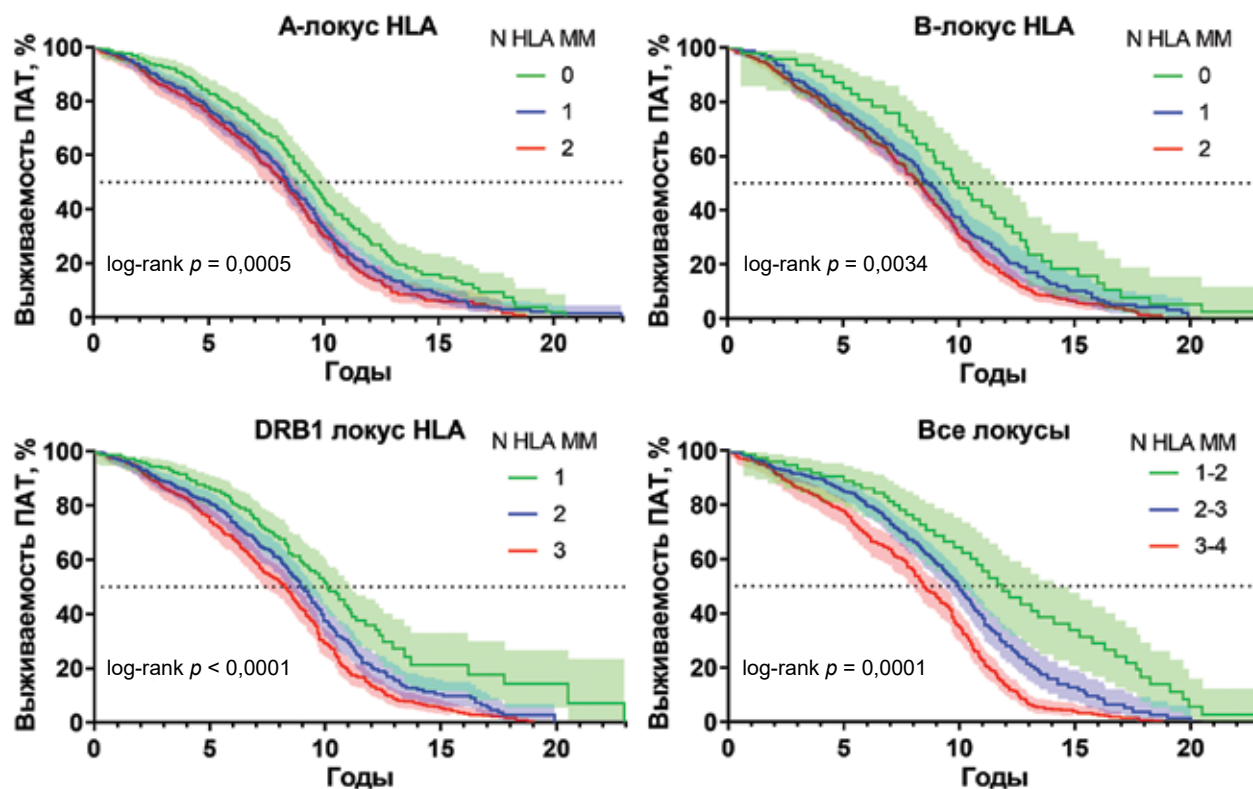


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов: в случае смерти реципиента с функционирующим трансплантатом наблюдение подвергалось цензурированию; указаны оценки различий по критерию log-rank для трех кривых

Медиана выживаемости для HLA MM 0, 1 и 2 составила 9,5 [95%-й ДИ 8,77; 10,23], 8,42 [95%-й ДИ 8; 8,87] и 8,33 [95%-й ДИ 7,71; 8,96] лет соответственно. Парные сравнения: 0–1 – log-rank $p = 0,0092$, Breslow test $p = 0,0107$, HR = 1,32 [95%-й ДИ 1,079; 1,615]; 1–2 – log-rank $p = 0,2157$, Breslow test $p = 0,3156$, HR = 1,114 [95%-й ДИ 0,936; 1,326]; 0–2 log-rank $p = 0,0003$, Breslow test $p = 0,0012$, HR = 1,485 [95%-й ДИ 1,204; 1,831].

Различия в совместимости по В-локусу в целом значимо влияли на выживаемость трансплантатов: log-rank test $p = 0,0034$, Breslow test $p = 0,0008$. Медиана выживаемости для HLA MM 0, 1 и 2 составила 9,99 [95%-й ДИ 8,38; 11,6], 8,67 [95%-й ДИ 8,1; 9,26] и 8,25 [95%-й ДИ 7,81; 8,69] лет соответственно. Парные сравнения: 0–1 – log-rank $p = 0,0656$, Breslow test $p = 0,0632$, HR = 1,353 [95%-й ДИ 0,997; 1,836]; 1–2 – log-rank $p = 0,0424$, Breslow test $p = 0,1363$, HR = 1,19 [95%-й ДИ 1,009; 1,404]; 0–2 log-rank $p = 0,0031$, Breslow test $p = 0,0076$, HR = 1,582 [95%-й ДИ 1,213; 2,062].

Различия в совместимости по DRB1-локусу в целом значимо влияли на выживаемость трансплантатов: log-rank test $p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$. Медиана выживаемости для HLA MM 0, 1 и 2 составила 10,08 [95%-й ДИ 9,15; 11,02], 9 [95%-й ДИ 8,47; 9,53] и 8,25 [95%-й ДИ 7,58; 8,92] лет соответственно. Парные сравнения: 0–1 – log-rank $p = 0,0021$, Breslow test $p = 0,0152$, HR = 1,472 [95%-й ДИ 1,166; 1,858]; 1–2 – log-rank $p = 0,0038$, Breslow test $p = 0,0146$, HR = 1,283 [95%-й ДИ 1,084; 1,52]; 0–2 log-rank $p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$, HR = 1,888 [95%-й ДИ 1,532; 2,237].

Различия в совместимости по всем локусам в целом значимо влияли на выживаемость трансплантатов: log-rank test $p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$. Медиана выживаемости для HLA MM 1–2, 3–4 и 5–6 составила 11,85 [95%-й ДИ 9,93; 13,78], 10 [95%-й ДИ 9,4; 10,6] и 8,42 [95%-й ДИ 7,82; 9,02] лет соответственно. Парные сравнения: 1–2 и 3–4 – log-rank $p = 0,001$, Breslow test $p = 0,041$, HR = 1,617 [95%-й ДИ 1,233; 2,121]; 3–4 и 5–6 – log-rank

$p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$, HR = 1,531 [95%-й ДИ 1,286; 1,824]; 1–2 и 5–6 log-rank $p < 0,0001$, Breslow test $p < 0,0001$, HR = 2,365 [95%-й ДИ 1,863; 3,002].

Мы подсчитали среднее количество эпитопных несоответствий при каждом количестве несоответствий по HLA (рис. 3). Увеличение количества HLA несоответствий и эпитопных несоответствий зна-

чительно увеличивает риск появления антидонорских анти-HLA антител, а также утраты трансплантата (рис. 4). Для демонстрации возможности практического применения метода селекции пары «донор – реципиент» с учетом эпитопных несоответствий мы проанализировали выживаемость трансплантатов при четырех несоответствиях по HLA (самый распространенный вариант в нашем центре), рис. 5.

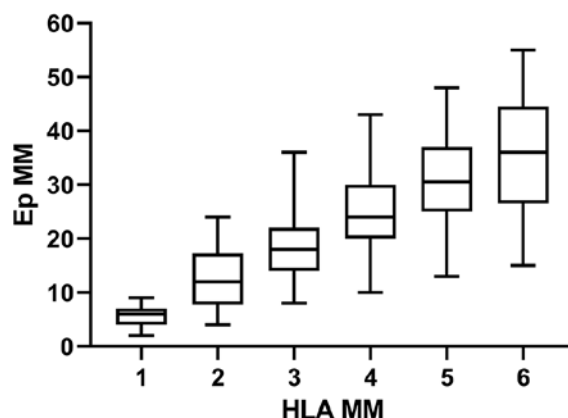


Рис. 3. Соответствие HLA MM и расчетного количества EpMM: EpMM – количество эпитопов донора, отсутствующих у реципиента (здесь и на рис. 4, 5), Me [Q₁; Q₃], Min–Max

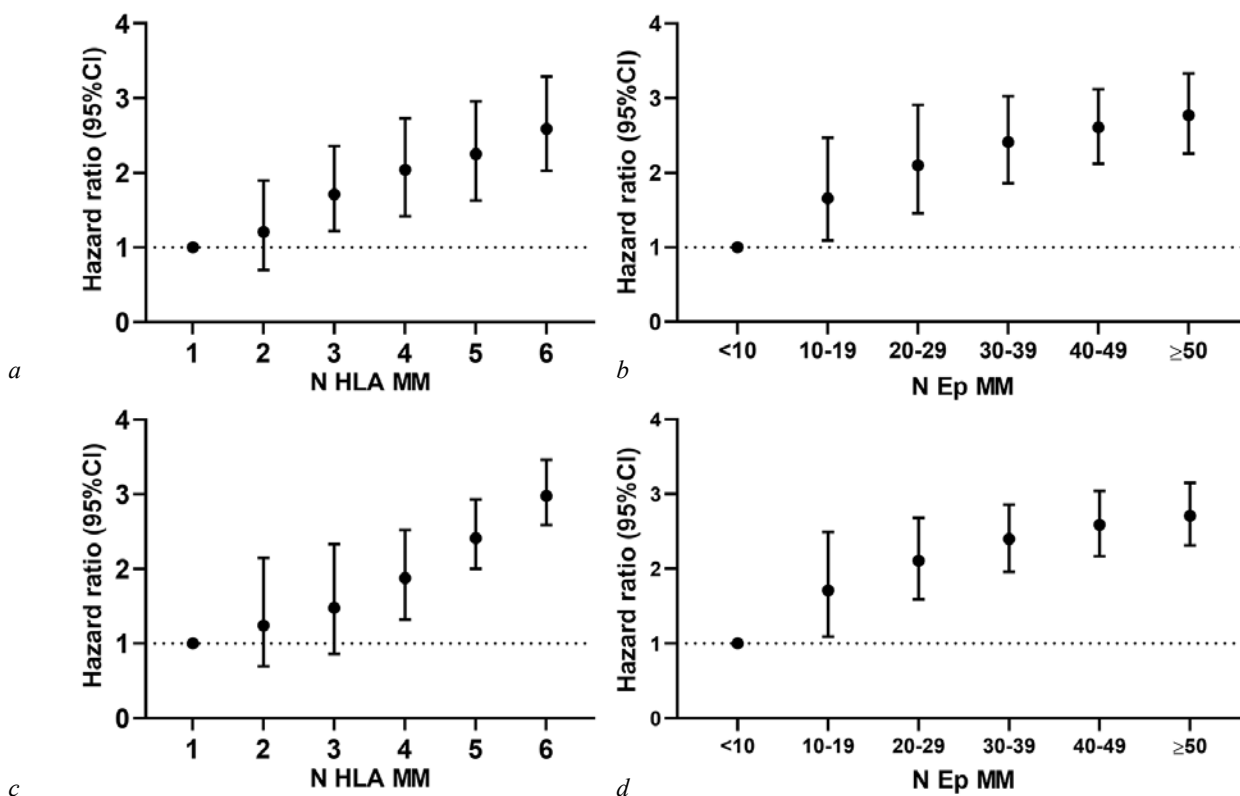


Рис. 4. Зависимость риска: появления донор-специфичных анти-HLA антител (ДСА) от HLA MM (a) и EpMM (b), утраты трансплантата от HLA MM (c) и EpMM (d)

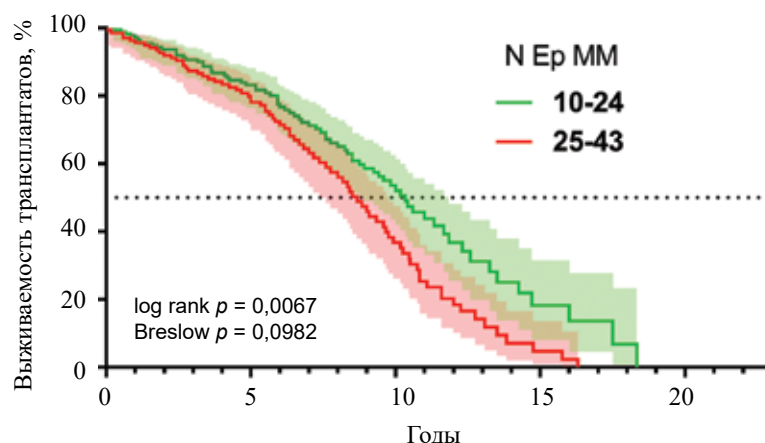


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов у пациентов с четырьмя HLA-несовпадениями: в случае смерти реципиента с функционирующим трансплантатом наблюдение подвергалось цензурированию; *Me* EpMM при уровне HLA MM, равном 4, составила 24

Пациентов разделили на две группы: меньше или равно среднему количеству (медиане) EpMM и больше этого значения.

Выживаемость при 10–24 и 25–43 EpMM различалась статистически значимо, но только на поздних этапах посттрансплантационного периода: log-rank test $p = 0,0067$, Breslow test $p = 0,0982$. Медиана выживаемости для EpMM 10–24 составила 10,33 [95%-й ДИ 9,05; 11,61] лет, для EpMM 25–43 – 8,67 [95%-й ДИ 7,68; 9,66] лет, HR = 1,537 [95%-й ДИ 1,114; 2,12].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время (по данным на август 2019 г.) современная номенклатура HLA включает 28 серологически идентифицируемых антигенов А-локуса, 62 антигена В-локуса, 24 антигена DRB1-локуса [7]. Если принять во внимание огромное количество потенциально возможных сочетаний, становится очевидно, что для выбора оптимального реципиента лист ожидания должен включать тысячи или десятки тысяч кандидатов на трансплантацию. Формирование общего листа ожидания реализовано в Европе (Eurotransplant) и США (United Network for Organ Sharing). В России каждый трансплантологический центр имеет собственный обособленный лист ожидания, что в значительной степени препятствует подбору оптимального (с точки зрения тканевой совместимости) реципиента. Большая доля реципиентов (по данным нашего центра – 68,4%) получает трансплантат, несущий 3–4 несовпадающих антигена, а ожидание лучшего «совпадения» может значительно увеличивать срок ожидания. Как мы показали ранее [8], длительное ожидание трансплантации на диализе сопровождается ухудшением

коморбидного фона, что в свою очередь снижает вероятность трансплантации и увеличивает риск смерти. Однако вопрос об относительной значимости таких факторов, как коморбидный фон и тканевая совместимость на различных сроках ожидания, не решен. Вместе с тем актуальность гистосовместимости остается высокой. Мы показали, что чем меньше количество HLA несовместимостей, тем лучше выживаемость трансплантатов и зависимость эта статистически значима.

Тем не менее примечательно, что даже с учетом общего количества несовпадений по трем локусам медиана выживаемости увеличивается, но в небольших пределах (11,85 [95%-й ДИ 9,93; 13,78] лет при 1–2 несовпадениях и 8,42 [95%-й ДИ 7,82; 9,02] лет при 5–6 несовпадениях). Клиническая интерпретация этого факта неоднозначна. С одной стороны, это может свидетельствовать об эффективности иммуносупрессивной терапии, что приводит к уменьшению значимости тканей совместимости. С другой – о ее недостаточной эффективности на поздних сроках посттрансплантационного периода. Хорошая тканевая совместимость сопровождается скорее не увеличением среднего срока функционирования трансплантата, а значительным увеличением доли больных с функционирующим трансплантатом в позднем периоде. Так, через 15 лет у 33,8% [95%-й ДИ 20,6; 47,41] пациентов с 1–2 HLA трансплантат функционировал. При 3–4 несовпадениях трансплантат функционировал у 12,8% [95%-й ДИ 7,76; 19,2] пациентов, а при 5–6 несовпадениях – только у 3,6% [95%-й ДИ 1,84; 6,21].

Большая часть реципиентов получает трансплантаты, имеющие четыре HLA несовместимости (с учетом только А, В и DRB1 локусов). При этом

каждый из них рассматривается как абсолютно эквивалентный кандидат на трансплантацию с точки зрения тканевой совместимости. Возможность дополнительно ранжировать кандидатов в рамках фиксированного значения HLA несопадений с учетом ЕрММ представляется нам перспективной. Одним из основных вопросов остается целесообразность применения такого подхода к селекции пары «донор – реципиент».

Одной из основных причин утраты трансплантата в позднем периоде является гуморальное отторжение: на его долю приходится примерно 50% [9]. При этом известно, что увеличение количества HLA несопадений сопряжено с увеличением риска появления *de novo* ДСА [10]. Мы также получили убедительные свидетельства в пользу этого факта (рис. 4, а). И увеличение HLA ММ, и увеличение ЕрММ значимо повышало риск появления *de novo* ДСА. При этом интенсивность увеличения риска несколько различалась: увеличение риска по мере увеличения HLA ММ линейно ($r^2 = 0,9873$). В то же время связь риска и ЕрММ достаточно хорошо описывается логарифмической аппроксимацией ($r^2 = 0,9991$).

Иными словами, увеличение количества HLA ММ равномерно увеличивает «антигенную нагрузку» и риск появления антител, тогда как связь этого риска Ер ММ, по-видимому, более сложна. Мы не отметили значимого увеличения риска при двух HLA ММ по сравнению с одним HLA ММ. В связи с этим стремление к учету эпитопных несоответствий в рамках фиксированного значения HLA ММ (дополнение к традиционному подходу к селекции пары «донор – реципиент») представляется нам перспективным способом снижения «антигенной нагрузки». Увеличение ЕрММ с >10 до 10–19 значительно увеличивает риск появления ДСА. Это важный аспект в контексте нашего исследования, поскольку, как следует из рис. 3, количество ЕрММ 10–19 может соответствовать как 2, так и 6 HLA ММ. Это в свою очередь определяет потенциальную возможность использования селекции пары «донор – реципиент» с учетом эпитопных несопадений не в дополнение, а в качестве альтернативы традиционному подходу. Для оценки правомочности этой гипотезы требуются дополнительные исследования.

Четыре и более HLA ММ сопровождалось значительным риском утраты трансплантата. Учитывая это, нужно признать, что большинство наших реципиентов изначально имеют неблагоприятный «иммунологический фон», обусловленный плохой тканевой совместимостью доноров и реципиентов. Учитывая современную конъюнктуру трансплантологической помощи, надо полагать, что это актуально для абсо-

лютного большинства трансплантологических центров в нашей стране. Форма зависимости риска утраты трансплантата и HLA ММ хорошо описывается экспоненциальной аппроксимацией ($r^2 = 0,9978$). При этом увеличение ЕрММ более 10 сопряжено со значительным увеличением риска утраты трансплантата, при этом зависимость также хорошо описывается логарифмической аппроксимацией ($r^2 = 0,9976$). Вместе с тем преимущества использования селекции пары «донор – реципиент» становятся очевидны только при длительном наблюдении: мы отметили статистически значимые различия только в отдаленном периоде. При том, что данный способ приводит к умеренному увеличению медианы выживаемости (с 8,67 до 10,33 лет, см. рис. 5), он позволяет значительно увеличить долю реципиентов, не утративших функцию трансплантата в отдаленном периоде: при 10–24 ЕрММ через 15 лет 18,28% [95%-й ДИ 8,2; 31,67] трансплантатов функционировало, тогда как при 25–43 ЕрММ – только 4,75% [95%-й ДИ 0,94; 13,64].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно носило ретроспективный характер. Во-вторых, включало большой объем клинического материала, собранного в течение длительного периода времени (около 30 лет). В своем анализе мы не учитывали такой фактор, как иммуносупрессивная терапия. Вместе с тем очевидно, что подходы к иммуносупрессивной терапии за этот период значительно эволюционировали [1, 2]. В-третьих, знания о антигенности и иммуногенности эпитопов постоянно дополняются, мы использовали базу [10], актуальную на август 2019 г. Не исключено, что если провести расчеты по более поздней модифицированной базе, результаты будут несколько иные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, мы можем заключить, что в рутинной практике одного трансплантационного центра с небольшим, обособленным листом ожидания, учет эпитопных несоответствий может улучшить результаты трансплантации почки: снизить риск появления донор-специфичных анти-HLA антител и повысить выживаемость трансплантатов. Применение этого метода позволяет дополнительно ранжировать кандидатов на трансплантацию в зависимости от количества эпитопных несопадений в рамках фиксированного количества HLA несопадений и выбрать оптимального. Вместе с тем существует теоретическая возможность использования этого метода в качестве альтернативы традиционной оценке тканевой совместимости донора и реципиента. Необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shi X., Lv J., Han W., Zhong X., Xie X., Su B., Ding J. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 116. DOI: 10.1186/s12882-018-0908-3.
2. Williams R.C., Opelz G., Weil E.J., McGarvey C.J., Chakera H.A. The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney Allografts 2: living donors, summary, guide. *Transplant Direct.* 2017; 3 (5): e152. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000664.
3. Rodey G.E., Fuller T.C. Public epitopes and the antigenic structure of the HLA molecules. *Crit. Rev. Immunol.* 1987; 7 (3): 229–267.
4. The National Marrow Donor Program Database. URL: <https://bioinformatics.bethematchclinical.org/>
5. The Allele Frequency Net Database. URL: <http://www.allele-frequencies.net>
6. HLA Epitope Registry Database. URL: <https://www.epregistry.com.br/>
7. HLA nomenclature website. URL: <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>
8. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Степанов В.А. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (1): 35–45. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45.
9. Gaston R.S., Cecka J.M., Kasiske B.L. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010; 90 (1): 68–74. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e065de.
10. Campos A., Malheiro J., Tafulo S., Santos S., Dias L., Martins S., Almeida M., Pedroso S., Henriques A.C., Cabrita A. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia.* 2017; 37 (4): 397–405. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.11.020.

Сведения об авторах

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, хирургическое отделение трансплантации почки, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва. ORCID 0000-0001-8497-0693.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, хирургическое отделение трансплантации почки, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва. ORCID 0000-0001-5405-7887.

Степанов Вадим Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, хирургическое отделение трансплантации почки, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва. ORCID 0000-0002-0881-0599.

(✉) Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, e-mail: 7059899@gmail.com.

Поступила в редакцию 04.09.2019

Подписана в печать 25.12.2019