

© Т.Райниене, Е.Асакиене, А.Зелвис, 2005
УДК 616.61-089.843-036.8

Т. Райниене, Е. Асакиене, А.Зелвис

ВЛИЯНИЕ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

T.Rainiene, E.Asakiene, A.Zelvys

THE IMPACT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON GRAFT SURVIVAL ONE YEAR AFTER TRANSPLANTATION

Клиника нефрологии и урологии Вильнюсского университета, Литва

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оценить частоту ОФТ и её влияние на функцию и выживаемость трансплантата через год после трансплантации (ТП) трупной почки. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Данное сообщение является результатом 153 последовательных операций по трансплантации трупных почек с января 2000 по декабрь 2003 года. ОФТ наблюдалась в 16 % (26/153) ТП почек. Во всех 153 случаях были оценены частота эпизодов острого отторжения, выживаемость пациентов и их трансплантатов и функция трансплантата. Группа 1 включала 26 пациентов с ОФТ, а группа 2 (контрольная группа) – 127 больных с восстановлением функции трансплантата сразу после операции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не наблюдалось значимых отличий между группами по возрасту ($42,2 \pm 12,9$ vs $39,2 \pm 13,7$) и HLA типированию ($2,04$ vs $2,24$) реципиентов. Группы различались по числу повторно трансплантированных (1 vs 14) пациентов, HLA пресенсибилизации $PRA > 30\%$ ($3,8\%$ vs $10,2\%$) и по возрасту доноров ($41,9 \pm 13,9$ vs $32,0 \pm 15,9$). Значимые различия отмечены по числу доноров старше 50 лет ($8/26$ vs $17/127$, $\chi^2 = 4,7707$, $p < 0,05$; соответственно). Средняя длительность холодовой ишемии была одинаковой в обеих группах ($17,1 \pm 8,0$ ч и $16,3 \pm 5,7$ ч; соответственно). Средняя продолжительность лечения гемодиализом после ТП составила 20,46 дней, среднее число гемодиализов после ТП – 7,8 процедур на пациента. Частота эпизодов острого отторжения была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – $73,0\%$ ($19/26$) vs $37,8\%$ ($48/127$), $\chi^2 = 10,9142$, $p < 0,05$. Выживаемость пациентов и трансплантатов через год составила $93,0\%$, $89,0\%$ vs $94,0\%$, $86,4\%$, соответственно. Доля пациентов с хорошей функцией трансплантата (креатинин сыворотки < 130 мкмоль/л) была недостоверно выше в группе 2 ($70,2\%$ vs $60,0\%$, соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОФТ является фактором риска острого отторжения трансплантата, но не влияет на выживаемость пациентов и пересаженных органов. Полученные данные могут использоваться для выбора протоколов иммуносупрессии.

Ключевые слова: отсроченная функция трансплантата, острое отторжение (кризис отторжения), функция (алло)трансплантата, выживаемость пациентов и трансплантата.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to evaluate the incidence of delayed graft function (DGF) and its impact on the function and graft survival rate one year after transplantation of a cadaver kidney. **PATIENTS AND METHODS.** This communication is a result of 153 consecutive operations of transplantations of cadaver kidneys in the period from January 2000 through December 2003. DGF was observed in 16.9 % (26/153) of kidney transplantations. The frequency of episodes of acute rejection, the survival rate of the patients and their transplants and functions were evaluated in all 153 patients. Group 1 consisted of 26 patients with DGF and group 2 (as a control group) - of 127 patients with the graft function recovered immediately after transplantations. **RESULTS.** There were no significant differences between the age of the recipients (42.2 ± 12.9 vs 39.2 ± 13.7) as well as in HLA matching (2.04 vs 2.24) between those groups. The groups differed in the number of retransplanted patients (1 vs 14), HLA presensibilization $PRA > 30\%$ (3.8% vs 10.2%), and the age of the donors (41.9 ± 13.9 vs 32.0 ± 15.9). Significant differences were observed in the donors older than 50 years ($8/26$ vs $17/127$), $\chi^2 = 4.7707$, $p < 0.05$, respectively). Mean cold ischemic time was similar in both groups (17.1 ± 8.0 h and 16.3 ± 5.7 h, respectively). The mean duration of hemodialysis treatment after transplantations was 20.46 days. The mean number of hemodialysis procedures after transplantations was 7.8 procedures per patient. The occurrence of acute rejection episodes was higher in group 1 than in group 2, 73.0% ($19/26$) vs 37.8% ($48/127$), $\chi^2 = 10.9142$, $p < 0.05$. The survival rate of the patients and transplants within a year was 93.0% , 89.0% vs 94.0% , 86.4% respectively. The portion of the patients with a good function of the graft (serum creatinin < 130 mkmol/l) was unreliably higher in group 2 (70.2% vs 60.0% ; respectively). **CONCLUSION.** DGF is a risk factor for acute rejection, but it has no impact on the survival of the patients and grafts. The data might be used for a decision for the protocols of immunosuppression.

Key words: delayed graft function, acute rejection, allograft function, patients and graft survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастающее несоответствие между потребностью и обеспеченностью органами для трансплантации (ТП) требует рассмотрения альтернативных источников органов (почки от пожилых доноров, почки от доноров с остановкой сердца (non-heart-

beating donors), почки после продолжительной холодовой ишемии, почки с острой почечной недостаточностью, почки от доноров с гипертензией). Среди ряда факторов, связанных с проблемой доноров, ишемическое/реперфузионное повреждение, возможно, является наиболее важным. Недостат-

ком таких органов является повышенная частота отсроченного восстановления функции трансплантата (delayed graft function – отсроченная функция трансплантата – ОФТ). Согласно таким авторам, как N.L. Tilney и соавт., ОФТ встречается примерно у 20–30% трупных донорских почек, и это число может быть значительно выше в ряде центров [1]. Существуют противоречивые представления о влиянии ОФТ на отдаленный прогноз в отношении состояния почки. На развитие иммунного и ишемического повреждений, ведущих к ОФТ, могут оказывать влияние факторы, обусловленные как донором, так и реципиентом [2]. Ряд авторов считают, что ОФТ в сочетании с острым отторжением значительно уменьшают отдаленную выживаемость трансплантата [3]. ОФТ после ТП почки до сих пор является значимой проблемой и для снижения её частоты и тяжести необходимо использовать все возможные методы [4]. Упомянутое влияние ОФТ на функцию трансплантата через длительное время после операции не перестаёт быть предметом дискуссии. Мы поставили задачу оценить частоту ОФТ и её влияние на функцию и выживаемость пересаженной почки через год после трансплантации трупного органа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Сообщение основано на опыте 153 последовательных пересадок трупных почек, произведенных с января 2000 по декабрь 2003 года в нашем институте. Исследуемую популяцию мы разделили на две группы в соответствии с функцией трансплантата. Группа 1 состояла из 26 пациентов с ОФТ;

группа 2 (контрольная группа) – из 127 пациентов с восстановлением функции пересаженной почки сразу после ТП. Демографические показатели доноров и реципиентов продемонстрированы в таблице. ОФТ определялась как показание для диализа в течение первой недели после ТП. У всех 153 пациентов были оценены частота острого отторжения, выживаемость пациентов, выживаемость трансплантатов, функция трансплантата. Острое отторжение оценивалось по наличию дисфункции трансплантата и другим клиническим симптомам. Биопсия трансплантата производилась, если повышение сывороточного креатинина не объяснялось высоким уровнем циклоспорина или другими клиническими причинами. У всех реципиентов была использована поддерживающая тройная терапия (циклоспорин А, микофенолат мофетил и преднизолон). Для лечения острого отторжения вначале использовали пульстерапию метилпреднизолоном внутривенно в течение трех дней. При наличии стероидной резистентности применяли поликлональные антитела (ATG). Пациенты с более высоким иммунологическим риском получали предварительную терапию моноклональными антителами (basiliximab или daclizumab). Подбор реципиентов производился на основе ABO совместимости, HLA-A, B, DR-типирования, иммунизации HLA и времени ожидания. Выживаемость трансплантата рассчитывалась с помощью метода Каплана-Мейера (Kaplan-Meier). Состояние функции трансплантата определялось по уровню креатинина сыворотки и оценивалось по методу комплексного исследования трансплантата (collaborative transplant study – CTS) – клинической схеме оценки, рекомендованной профессором G.Opelz.

Эпизоды острого отторжения регистрировались в течение первых трех месяцев. Данные представлены как среднее $\pm$ SD. Статистические различия между группами рассчитывались по критерию t Стьюдента, значение $p < 0,05$ рассматривалось как достоверное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОФТ отмечена в 16,9% (26/153) пересадок почек. Средняя продолжительность ОФТ составила 20,5 сут (интервал 2–62 сут). На одного пациента в среднем требовалось после трансплантации 7,8 процедур гемодиализа.

Не отмечено значительных различий между группами реципиентов по возрасту ($42,2 \pm 12,9$ vs $39,2 \pm 13,7$) и HLA типирова-

Характеристики обследованных больных

Характеристики	Группа 1 n=26	Группа 2 n=127
Средний возраст реципиентов, лет	42.2 $\pm$ 12.9	41.2 $\pm$ 13.1
Средний возраст доноров, лет	41.96 $\pm$ 13.97	35.0 $\pm$ 15.2
Длительность лечения гемодиализом до трансплантации, мес.	20.96 $\pm$ 14.96	24.1 $\pm$ 18.9
HLA несовпадение	2.04 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.0
HLA пресенсибилизация PRA>30%	3.8%	4.8%
Время холодовой ишемии, ч	17.11 $\pm$ 8.04	16.3 $\pm$ 6.2
Первая трансплантация	15 (96.2%)	124 (88.2%)
Вторая трансплантация	1 (3.8%)	15 (11.8%)
Иммуносуппрессия моноклональными антителами	38.46%	3.7%
Исходное заболевание:		
Гломерулонефрит	63%	62.2%
Сахарный диабет	12%	13.4%
Интерстициальный нефрит	7%	6.3%
Нефросклероз	3%	10.2%
Поликистозная болезнь почек	8%	6.3%
Нефролитиаз	4%	0.8%
Пиелонефрит	-	11.1%
Подагра	-	2.4%
Синдром Альпорта	-	1.6%
Гипертензия	-	3.3%

нию (2,04 vs 2,24). Среднее время холодовой ишемии в обеих группах было сравнимо (17,1±8,0 ч и 16,3±5,7 ч, соответственно, см. таблицу). Пациенты получали тройную схему иммуносупрессии, включавшую циклоспорин, преднизолон и микофенолат мофетил. Антитело-зависимая иммуносупрессия использовалась у 38,5% пациентов группы ОФТ и у 30,7% пациентов контрольной группы. Выборки различались по числу больных с повторными трансплантациями (1 vs 14), по HLA пресенсибилизации PRA>30% (3,8% vs 10,2%) и возрасту доноров (41,9±13,9 vs 32,0±15,9). Значительные различия отмечены по числу доноров старше 50 лет (8/26 vs 17/127, $\chi^2=4,7707$, $p<0,05$ соответственно). В изучаемой выборке доля почек от доноров, которые умерли не от травмы (сердечно-сосудистые причины), была значительно больше по сравнению с контролем (42,3% vs 15,7%, $\chi^2=9,4230$ $p<0,05$).

Встречаемость эпизодов острого отторжения была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – 73,0% (19/26) vs 37,8% (48/127), $\chi^2=10,9142$, $p<0,05$. Выживаемость пациентов и трансплантата через год была 93,0%, 89,0% vs 94,0%, 86,4% соответственно. Процент больных с хорошей функцией трансплантата (креатинин сыворотки <130 мкмоль/л) был ниже в группе с ОФТ (60,0% vs 70,2 %), но эти различия оказались незначимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что встречаемость ОФТ (16,9%) в нашем институте сравнима с таковой в других центрах. К примеру, Р.Н. Morel и соавт. сообщили о 19% пациентов с ОФТ [5]. Другие авторы считают, что немедленное восстановление функции трансплантата зависит от длительности холодовой ишемии, и частота ОФТ может возрастать на 23% каждые 6 ч продолжительности этого состояния [6]. ОФТ является одним из многих факторов риска, влияющих на длительную выживаемость почечного трансплантата [7]. Целью данного исследования было изучение состояния функции почек в течение первого года после трансплантации у пациентов после ОФТ. Это важная клиническая проблема и разные исследования демонстрируют противоречивые результаты. В ряде работ не было доказано, что ОФТ ухудшает долгосрочный прогноз трупного аллотрансплантата [8, 9], однако другие исследователи, такие как Н.И. Feldman и соавт. и А.О. Ожо и соавт., расценивают ОФТ как фактор риска снижения выживаемости почечного аллотрансплантата независимо от наличия острого отторжения [10, 4].

В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с ОФТ чаще встречаются эпизоды острого

отторжения, являющегося важным предиктором поздней несостоятельности пересаженной почки [11]. Анализ больных с ОФТ в нашем центре показал, что эпизоды острого отторжения в течение первых трех месяцев после операции отмечены у них в 73% случаев. Эта величина почти в два раза больше, чем в контроле. Различия между выборками были статистически значимыми, несмотря на сходство таких важных параметров, как HLA типирование и время холодовой ишемии. Более того, процент сенсibilизированных и ретрансплантационных пациентов был выше в контрольной группе. Наши результаты сравнимы с данными М. Perez Fontan и соавт. [12]. Таким образом, влияние ОФТ на острое отторжение представляется очевидным. Данное наблюдение предполагает, что ОФТ связана с частотой острого отторжения. Этот аллоантиген-независимый фактор риска можно рассматривать как причину, способствующую усилению аллоантиген-зависимого ответа. Усиление иммуногенности поврежденного органа расширяет континуум между антиген-независимыми и антиген-зависимыми событиями и может объяснить очевидный синергизм между острым тубулярным некрозом и острым отторжением почечного аллотрансплантата, которые вместе дают худшие как краткосрочные, так и долгосрочные результаты, по сравнению с оценкой каждого повреждения в отдельности [1]. Таким образом, появление ОФТ и эпизодов острого отторжения во время или после ОФТ является серьезным клиническим осложнением, которое может быть нивелировано применением режимов иммуносупрессии для предотвращения отторжения и снижения нефротоксичности.

Представлялось интересным проанализировать влияние ОФТ на функцию и выживаемость почечного аллотрансплантата через год после ТП в сравнении с контрольной группой. Результаты оказались до некоторой степени неожиданными: годовая выживаемость и пациентов и трансплантата в группе ОФТ была аналогична таковой у пациентов с немедленным восстановлением функции пересаженного органа. В нашем исследовании не выявлено статистически достоверных различий между обеими группами. Возможно, что наблюдение в течение одного года не является достаточным для объяснения этого позднего эффекта, тем более что на данный период времени процент пациентов с хорошей функцией трансплантата был меньше в группе с ОФТ.

Постоянная нехватка органов привела к попыткам расширить пул доноров. Доноры старшего возраста, гипертензивные, перенесшие острую почечную недостаточность на фоне терминально-

го заболевания (субоптимальные доноры) в настоящее время используются при трупной трансплантации. В больших исследованиях продемонстрировано, что реципиенты почечных трансплантатов от доноров старшего возраста имеют большую частоту ОФТ, что ассоциируется с повышенной встречаемостью острого отторжения [13]. J.M. Grinyo сообщил, что за последнее время частота пересадок от доноров старше 50 лет выросла до 45% [14]. По нашим данным, в исследованной группе 30,8% пациентов получили трансплантат от доноров старше 50 лет. Более того, процент доноров, умерших от цереброваскулярных осложнений, был значительно выше в анализируемой группе по сравнению с контрольной (42,3% vs 5,7%). Аналогичные данные были получены другими авторами [15]. В ряде исследований показано, что почки от доноров, погибших от травмы, имеют более высокую выживаемость, в сравнении с донорами, умершими от других причин [16]. Представленные нами наблюдения и данные многих авторов позволяют предположить, что оба фактора риска (возраст донора и причина смерти) связаны с риском ОФТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало, что частота отсроченной функции трансплантата встречается в 16,9% трансплантации точки.

Отсроченная функция трансплантата является фактором риска развития острого отторжения.

Годичная выживаемость пациентов и трансплантата не отличалась при ОФТ и в контрольной группе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tilney NL, Paz D, Ames J, Gasser M, Laskowski I, and Hancock WW. Ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2001; 33: 843-844
2. Boom H, Mallat MJK, Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function but not survival. *Transplant Proc* 2001 33: 1291-1301
3. Shoskes DA, Cecka JM. Effect of preservation and recipient immune factors on delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2967-2977
4. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974
5. Morel PH, Troppmann C, Almond PS, Schlumpf R, Gillingham KJ, Sutherland DFR, Dunn DL et al. Multiorgan procurement does not affect the immediate outcome of kidney transplants. *Clin Transplantation* 1991;5:381-385
6. Bugge JF, Hartmann A, Osnes S et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 389-393
7. Shoskes DA, Ceska JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697-1701
8. Marcen R, Orofino L, Pascual J et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. *Transplantation* 1998; 66: 461-466
9. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1331-1337
10. Feldman HI, Gayner R, Berlin JA et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1306-1313
11. Humar A, Johnson EM, Payne WD et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant* 1997; 11: 623-627
12. Perez Fontan M, Rodrigues-Carmona A, Garcia Falcon T et al. The consequences of long-lasting delayed graft function (LLOFT) after renal transplantation (RT). Abstract in the *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6) 6: A 283
13. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 219-223
14. Grinyo JM Borderline kidney graft donors-what are the problems? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:950-952
15. Salvadori M, Bertoni E, Zanazzi M et al. Causes and effects of delayed graft function in cadaveric renal transplantation: analysis of 229 transplants performed in a single organization. Abstract in the *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6): A 285
16. Barbari A, Stephan A, Masri MA et al. Chronic graft dysfunction: donor factors. *Transplant Proc* 2001; 33: 2698-2698

Перевод с английского И.И.Трофименко

Поступила в редакцию 06.06.2005 г.