

О влиянии тканевой совместимости по HLA и некоторых других факторов на выживаемость аллотрансплантата (по результатам трансплантации трупной почки за 25 лет)

Ю.М. Зарецкая¹, В.Ю. Абрамов^{1,2}, Я.Г. Мойсюк^{1,2}, А.Г. Долбин³

¹ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России; ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; ³Московский координационный центр органного донорства департамента здравоохранения Москвы

Контакты: Владимир Юрьевич Абрамов v_abramov@list.ru

Анализируются результаты проспективного наблюдения за исходом 729 трансплантаций трупной почки, осуществленных на протяжении более 25 лет: с апреля 1983 до конца 2009 г. Показана зависимость выживаемости аллотрансплантата от влияния иммунных (тканевая совместимость по HLA, сенсибилизация реципиента) и неиммунных факторов. Обсуждены доступные в настоящее время возможности дальнейшего повышения эффективности пересадки трупной почки за счет продления выживаемости трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, выживаемость трансплантата, тканевая совместимость

The influence of HLA tissue compatibility and some other factors on allograft survival (according to the results of cadaveric kidney transplantation for 25 years)

Yu.M. Zaretskaya¹, V.Yu. Abramov^{1,2}, Ya.G. Moisyuk^{1,2}, A.G. Dolbin³

¹Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; ²I.M. Sechenov Moscow State Medical University; ³Moscow Coordinating Center of Organ Donation, Moscow Healthcare Department

The paper analyzes the results of a prospective survey of the outcomes of 729 cadaveric kidney transplantations for 25 years: from April 1983 to later 2009. It shows that allograft survival is related to the influence of immune (HLA tissue compatibility, a recipient's sensitization) and non-immune factors. The currently accessible possibilities for further enhancing the efficiency of cadaveric kidney transplantation, by prolonging graft survival, are discussed.

Key words: kidney transplantation, graft survival, tissue compatibility

Оценка успешного развития трансплантологии как медицинского направления основана на 2 показателях: количество пересадок в единицу времени (как правило, в год) и выживаемость пересаженного органа за определенный временной период, что является фактическим показателем эффективности воздействия.

В 1977 г. в практику работы НИИ трансплантологии и искусственных органов (ныне ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России) был введен метод оценки актуаральной выживаемости, позволяющий определять число функционирующих трансплантатов, пересаженных в разное время, в любой точке посттрансплантационного периода [1]. В начале 1980-х годов по инициативе В.И. Шумакова в НИИ трансплантологии и искусственных органов нами был создан научный реестр операций трансплантации трупной почки [2], к настоящему моменту включающий более 900 наблюдений. Метод расчета актуаральной выживаемости, принятый во всех странах, выполняющих трансплантацию солидных

органов (см. [3]), позволяет определять выживаемость в зависимости от любого фактора, участвующего в сложном процессе, именуемом «выживаемость трансплантата». В определенной мере такой подход условен, так как при выделении влияния одного фактора «отбрасывается» влияние других, однако иного пути на современном отрезке времени нет.

В исследовании рассмотрены результаты 729 трансплантаций трупной почки, осуществленных на протяжении более 25 лет: с апреля 1983 г. до конца 2009 г. Трансплантации в 1983–1985 гг. выполнены в клиниках Москвы: НИИ трансплантологии и искусственных органов, ВНЦХ и МОНИКИ, после 1985 г. — в первой из указанных клиник. Наблюдение за судьбой трансплантата проспективное; каждый трансплантат включен в исследование до истечения первого послеоперационного месяца. Трансплантат признан утраченным в случае трансплантатэктомии, возврата пациента к заместительной терапии диализом или смерти реципиента с функционирующим трансплантатом.

Проанализирована связь выживаемости аллотрансплантата трупной почки с совместимостью по HLA и рядом других факторов. Срок наблюдения за судьбой трансплантата ограничен 10 послеоперационными годами. Актуарияльная выживаемость трансплантата вычислена методом Каплана–Майера; статистические расчеты и графическое отображение результатов выполнены с помощью программного обеспечения на сайте CTS [3].

Результаты исследования представлены в виде рисунков и снабжены краткими комментариями и основными выводами.

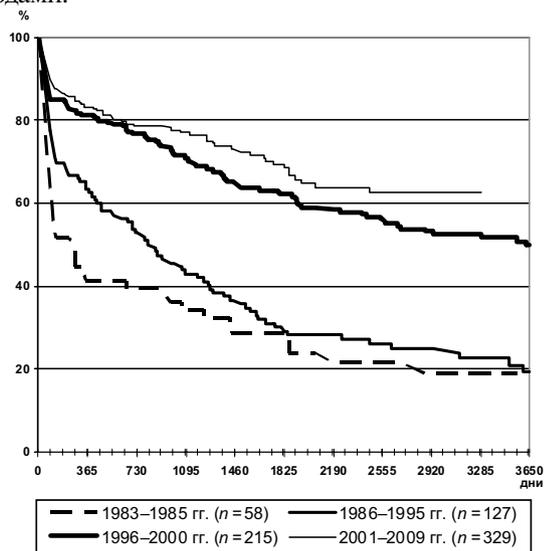


Рис. 1. Выживаемость трансплантата трупной почки в период с 1983 по 2009 г. Здесь и далее: по оси абсцисс – продолжительность наблюдения (в днях), по оси ординат – актуарияльная выживаемость трансплантата (в %).

На протяжении всего срока наблюдения выживаемость трансплантата трупной почки улучшается. С 1983 по 1995 г. растет медиана выживаемости; в 1-й половине 1980-х годов она составляет 1 год, в следующем десятилетии – 2,5 года. Для этого периода характерно заметное улучшение ближайших результатов трансплантации, которое вместе с тем не сопровождается одновременным улучшением отдаленных результатов. Пятилетняя выживаемость трансплантата сохраняется в эти годы на рубеже 30 %.

Во 2-й половине 1990-х годов происходит кардинальное улучшение результатов трансплантации. Улучшается выживаемость трансплантатов не только в ближайшем, но и в отдаленном послеоперационном периоде. Медиана выживаемости достигает 10 лет. Это время служит началом современного этапа в трансплантации почки.

В 2000-е годы ближайшая выживаемость трансплантата стабилизируется на достигнутом ранее уровне; отдаленная выживаемость демонстрирует неяркую выраженную тенденцию к повышению.

Для дальнейшего анализа выживаемости трансплантата выбраны 2 примерно равных по продолжительности временных периода: 1983–1995 и 1996–2009 гг., характеризующихся принципиальными различиями в выживаемости трансплантата.

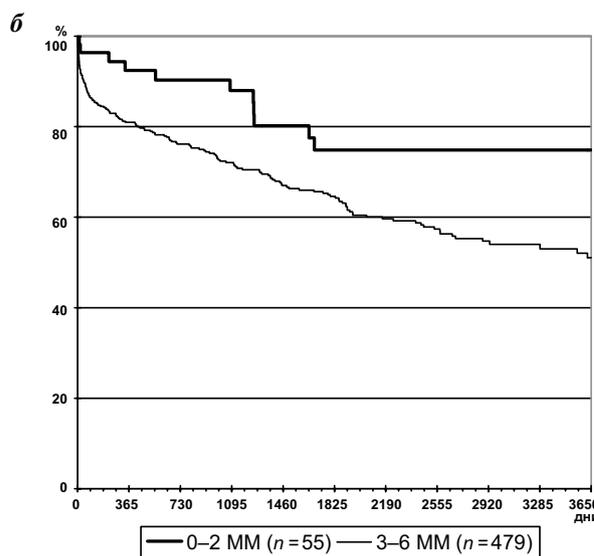
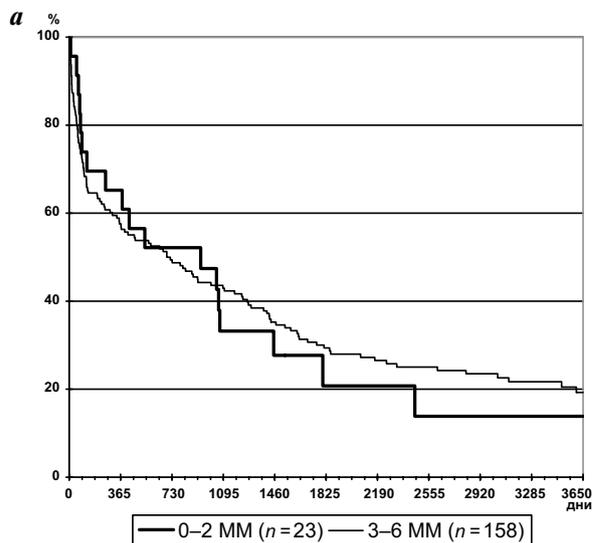


Рис. 2. Тканевая совместимость, HLA-A + B + DR: а – 1983–1995 гг.; б – 1996–2009 гг.

Здесь и ниже: MM (mismatch) – число антигенов HLA донора, не совпадающих с антигенами HLA реципиента

В 1983–1995 гг. выживаемость трансплантатов с высокой степенью тканевой совместимости с реципиентом по антигенам HLA класса I и II (не выше 2 суммарных различий по HLA-A + B + DR) не отличается от выживаемости трансплантатов с низкой степенью тканевой совместимости с реципиентом (от 3 до 6 суммарных различий по HLA-A + B + DR). Доля трансплантатов с высокой совместимостью по HLA составляет 13 %.

В 1996–2009 гг. выживаемость трансплантатов с высокой степенью тканевой совместимости с реципиентом по антигенам HLA класса I и II (не выше 2 суммарных различий по HLA-A + B + DR) существенно выше выживаемости трансплантатов с низкой степенью тканевой совместимости с реципиентом (от 3 до 6 суммарных различий по HLA-A + B + DR). Разница в выживаемости возникает почти сразу после трансплантации и сохраняется в течение всего периода наблюдения.

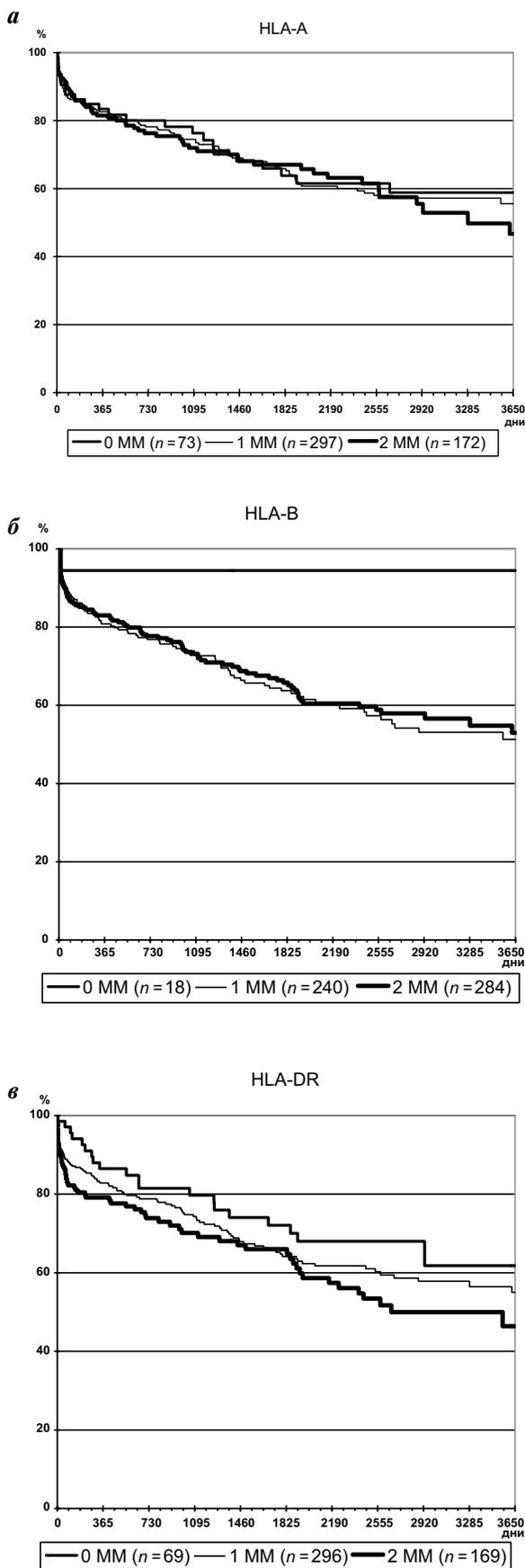


Рис. 3. Тканевая совместимость по отдельным локусам HLA, 1996–2009 гг.: а – по HLA-A; б – по HLA-B; в – по HLA-DR

Доля трансплантатов с высокой совместимостью по HLA составляет 10 %.

В период с 1996 по 2009 г. трансплантаты, полностью совместимые по HLA-A с реципиентом, не имеют преимуществ в выживаемости по сравнению с несовместимыми по HLA-A трансплантатами. Трансплантаты, полностью совместимые с реципиентом по HLA-B, демонстрируют чрезвычайно высокую выживаемость, намного превышающую выживаемость несовместимых трансплантатов. Различия возникают в ближайшем послеоперационном периоде и сохраняются в течение всего срока наблюдения. Доля трансплантатов, полностью совместимых по HLA-B, составляет 3 %. В эти же годы выявлена зависимость выживаемости трансплантатов от совместимости по HLA-DR. Заметна градация выживаемости в зависимости от степени совместимости. Различия возникают в ближайшем послеоперационном периоде и сохраняются в течение всего срока наблюдения. Наилучшая выживаемость присуща полностью совместимым по HLA-DR трансплантатам. Доля трансплантатов, полностью совместимых по HLA-DR, составляет 13 %.

В период с 1983 по 1995 г. наилучшую выживаемость демонстрируют трансплантаты, пересаженные реципиентам старше 50 лет (медиана выживаемости трансплантата достигает почти 5 лет) (см. рис. 4). Для молодых реципиентов и реципиентов среднего возраста характерна быстрая потеря трансплантата в первые годы после пересадки (медиана равна 2 годам).

В 1996–2009 гг. возраст реципиента не оказывает заметного влияния на выживаемость трансплантата в первые годы после пересадки. Для молодых реципиентов характерна несколько более быстрая потеря трансплантатов в отдаленном послеоперационном периоде.

За 25 лет результаты трансплантации пожилым реципиентам в отличие от пересадки почки молодым реципиентам улучшились незначительно.

В период 1983–1995 гг. выживаемость трансплантатов не зависит от возраста донора (см. рис. 5).

В 1996–2009 гг. радикально улучшается выживаемость трансплантатов от молодых или среднего возраста доноров. Выживаемость трансплантатов от пожилых доноров – вследствие катастрофического падения ее в отдаленном послеоперационном периоде – остается низкой (медиана выживаемости составляет 5 лет) и мало отличается от этого показателя в предыдущем временном периоде.

В 1983–1995 гг. хорошо выживают трансплантаты от доноров-мужчин, заметно хуже – трансплантаты от доноров-женщин, пересаженные мужчинам (см. рис. 6).

В 1996–2009 гг. выживаемость трансплантата слабо зависит от пола донора и реципиента или соотношения пола реципиента и донора. В целом трансплантаты от доноров-женщин выживают несколько хуже трансплантатов от доноров мужчин.

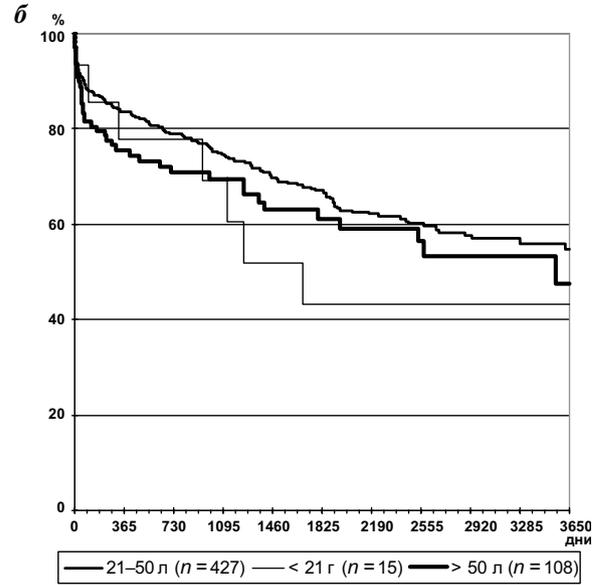
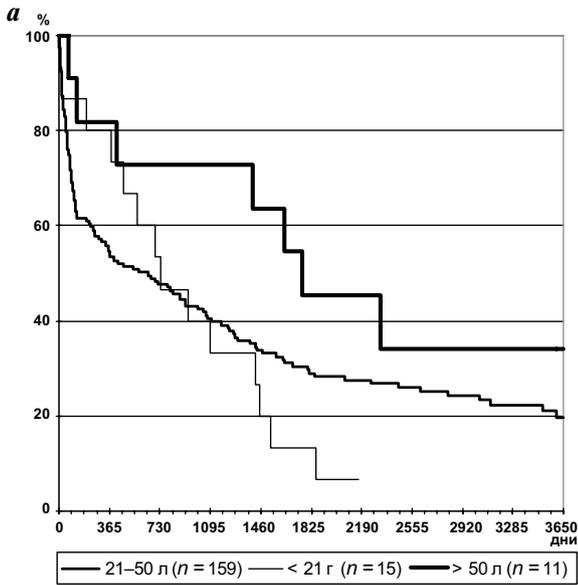


Рис. 4. Выживаемость трансплантата в зависимости от возраста реципиента: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

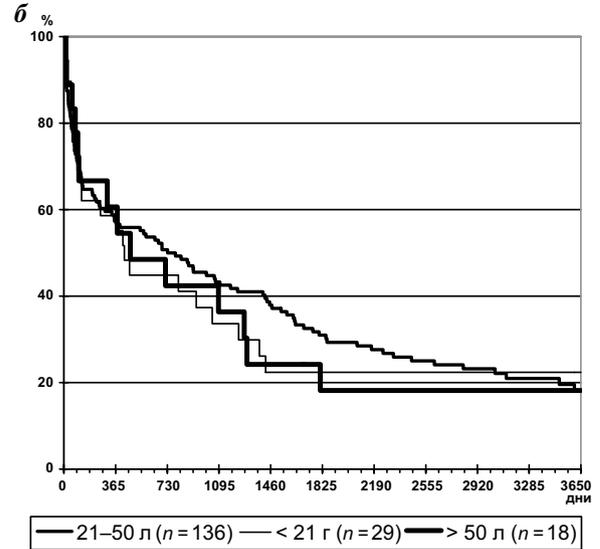
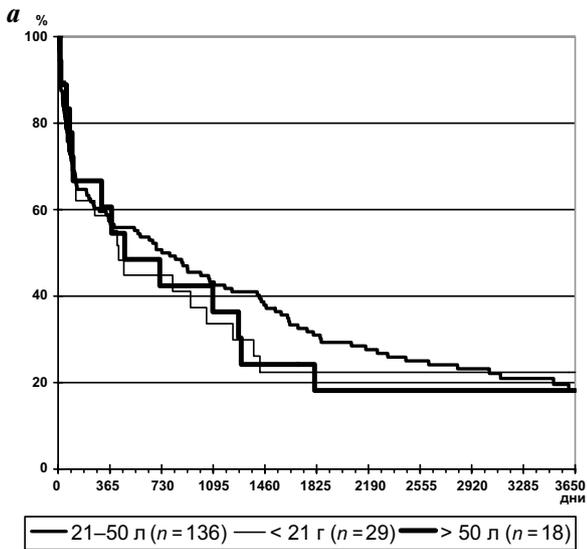


Рис. 5. Зависимость выживаемости трансплантата от возраста донора: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

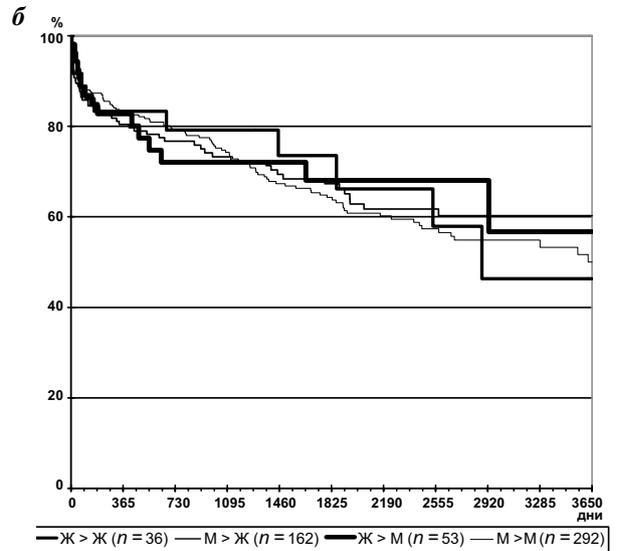
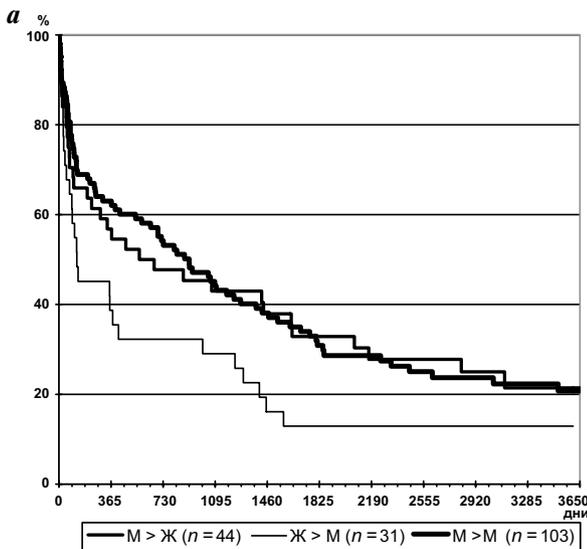


Рис. 6. Зависимость выживаемости трансплантата от пола донора: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

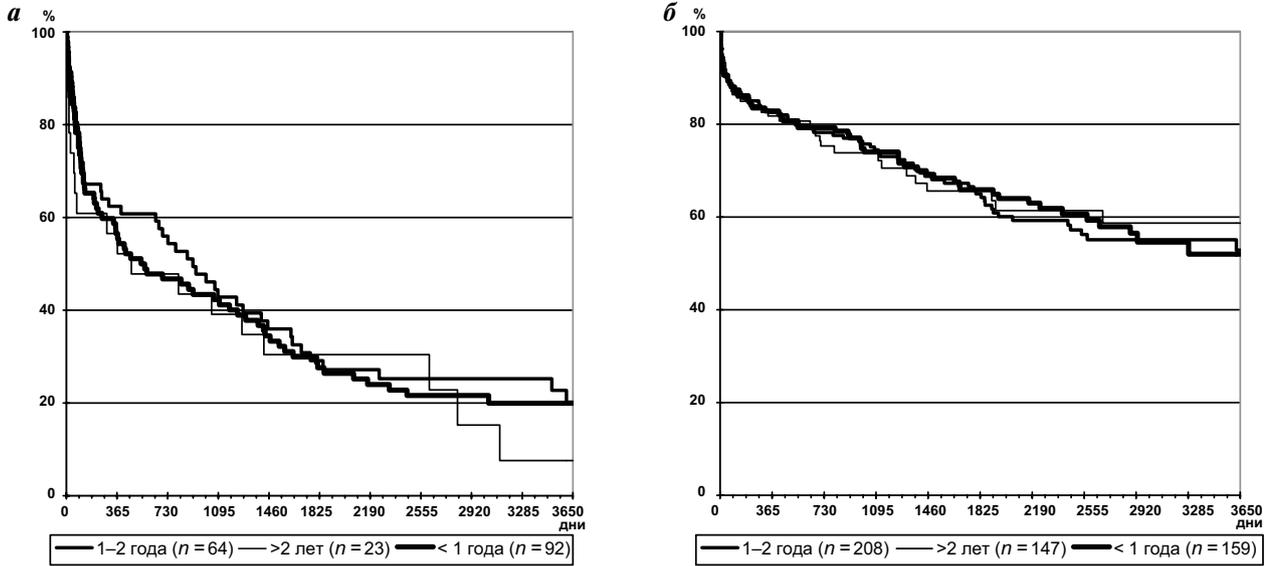


Рис. 7. Зависимость выживаемости трансплантата от продолжительности заместительной терапии гемодиализом: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

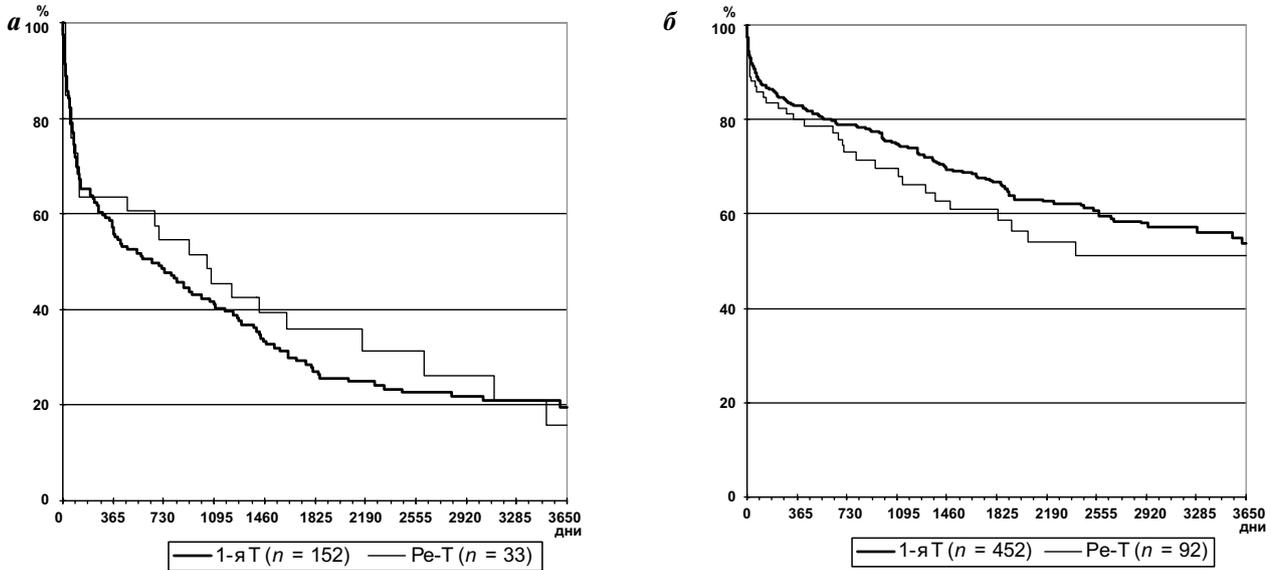


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов после выполненных впервые трансплантаций и после повторных: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг. Т – трансплантация, ре-Т – ретрансплантация

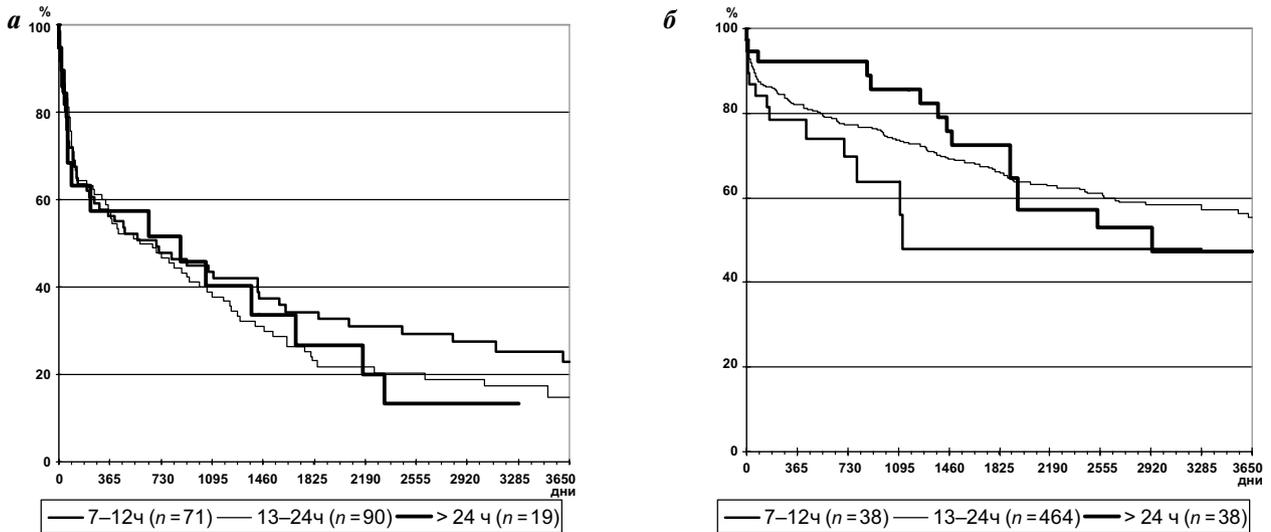


Рис. 9. Зависимость выживаемости трансплантата от продолжительности холодной ишемии трансплантата: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

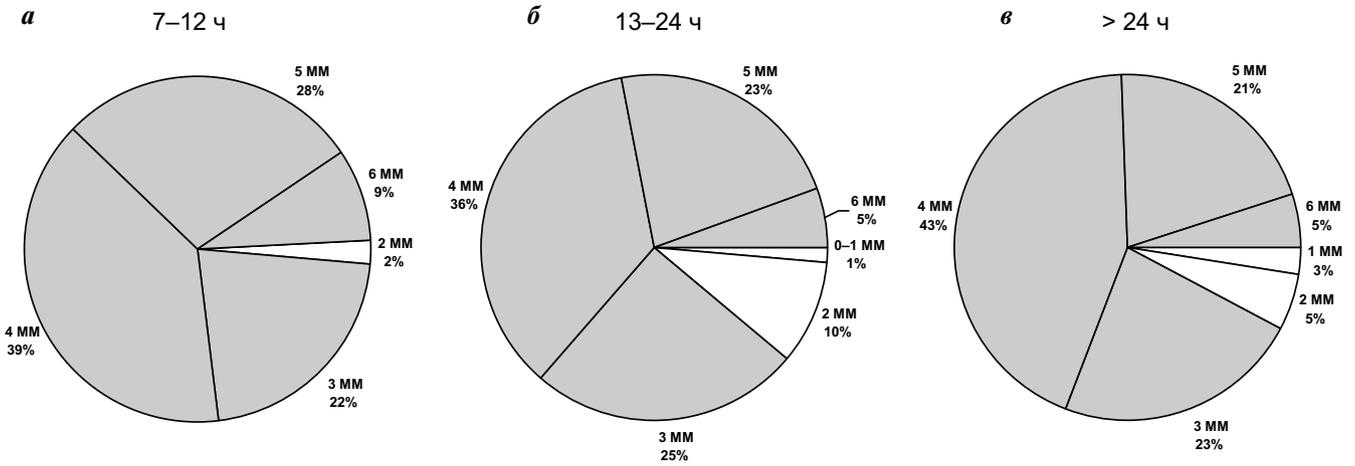


Рис. 10. Холодовая ишемия трансплантата и совместимость по HLA-A + B + DR, 1996–2009 гг.: при продолжительности ишемии 7–12 ч (а), 13–24 ч (б), > 24 ч (в)

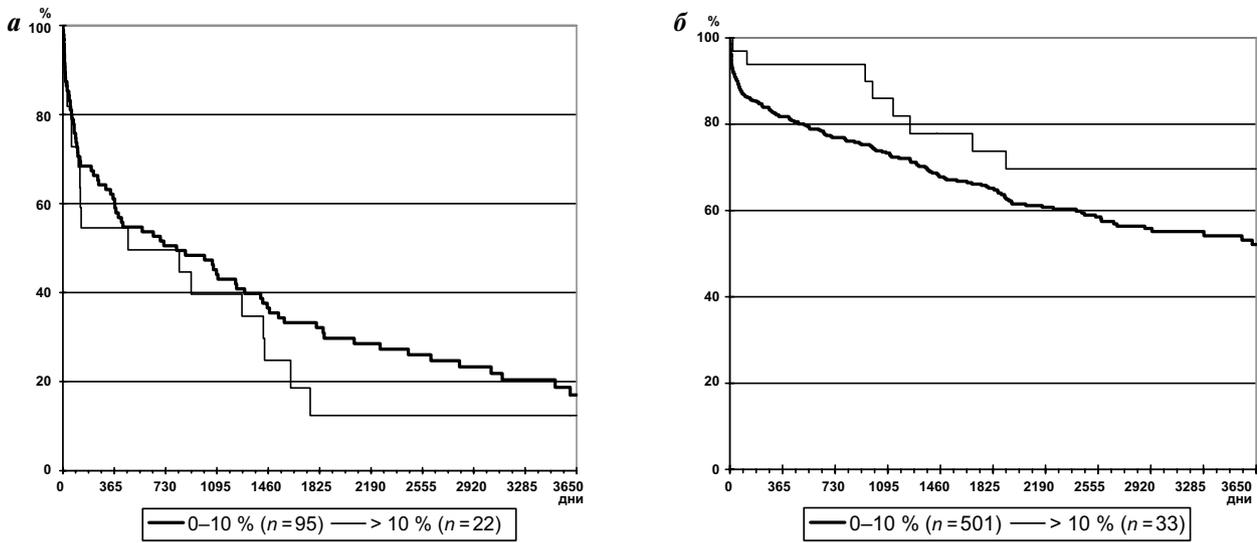


Рис. 11. Предоперационный уровень цитотоксических предсуществующих антител: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

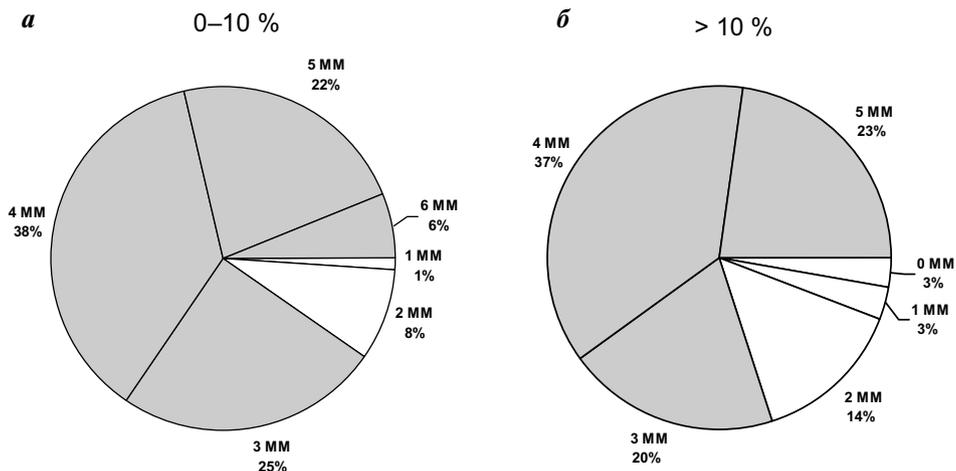


Рис. 12. Предоперационный уровень цитотоксических предсуществующих антител и совместимость по HLA-A + B + DR, 1996–2009 гг.: а – 0–10 %, б – > 10 %

Как в период с 1986 по 1995 г., так и в 1996–2009 гг. продолжительность заместительной терапии гемодиализом не влияет на выживаемость трансплантатов трупной почки (рис. 7).

В период с 1983 по 1995 г. результаты повторной трансплантации незначительно лучше результатов трансплантации, выполненной реципиенту впервые. Доля повторных трансплантаций – 18 % (рис. 8).

В 1996–2009 гг. результаты повторной трансплантации заметно хуже результатов трансплантации, выполненной реципиенту впервые. Доля повторных трансплантаций – 17 %.

В период с 1983 по 1995 г. продолжительность холодовой ишемии трансплантата сказывается на отдаленных результатах выживаемости пересаженного органа. Несколько более высокую выживаемость демонстрируют трансплантаты, претерпевшие непродолжительную (до 12 ч) холодовую ишемию (рис. 9).

В 1996–2009 гг. продолжительность холодовой ишемии трансплантата парадоксальным образом сказывается на выживаемости пересаженного органа. Для трансплантатов с непродолжительной (до 12 ч) холодовой ишемией характерно быстрое падение уровня выживаемости в раннем послеоперационном периоде. Трансплантаты, подвергавшиеся длительной холодовой ишемии (свыше 24 ч), демонстрируют в первые годы после пересадки наилучшую выживаемость.

В 1996–2009 гг. почти все трансплантаты с непродолжительной (до 12 ч) холодовой ишемией пересажены при низкой степени тканевой совместимости с реципиентом (рис. 10). Доля трансплантатов, имеющих не более 2 несовместимостей с реципиентом, составляет 2 %. При продолжительности холодовой ишемии от 13 до 24 ч доля подобных трансплантатов достигает 11 %, при продолжительности холодовой ишемии свыше 24 ч – 8 %.

В 1983–1995 гг. выживаемость трансплантата незначительно лучше у несенсибилизированных реципиентов с предоперационным уровнем цитотоксических предсуществующих антител < 10 % (рис. 11).

В 1996–2009 гг. выживаемость трансплантата заметно выше у сенсибилизированных реципиентов (предоперационный уровень цитотоксических предсуществующих антител > 10 %).

В 1996–2009 гг. доля трансплантатов, имеющих не более 2 несовместимостей с реципиентом и пересаженных несенсибилизированным реципиентам (уровень предсуществующих цитотоксических антител от 0 до 10 %), составляет 9 % (рис. 12). В то же время доля трансплантатов, имеющих не более 2 несовместимостей с реципиентом и пересаженных сенсибилизированным реципиентам (уровень предсуществующих цитотоксических антител > 10 %), составляет 20 %.

В период с 1983 по 1995 г. выживаемость трансплантатов несколько лучше у реципиентов, кото-

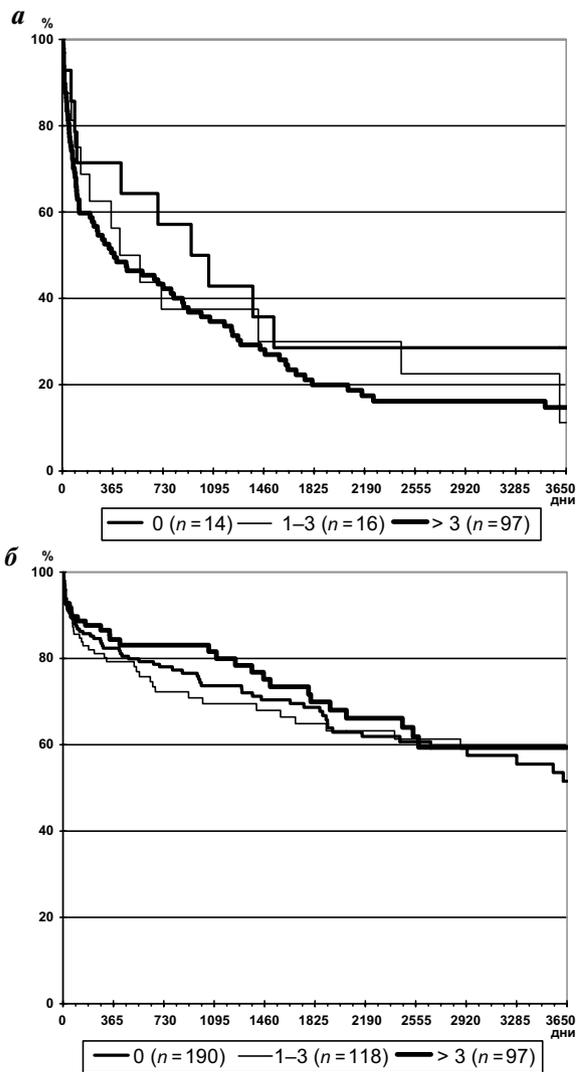


Рис. 13. Зависимость выживаемости трансплантата от предоперационных гемотрансфузий: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

рым не переливали кровь до трансплантации, по сравнению с реципиентами, которым кровь переливали (рис. 13).

В 1996–2009 гг. выживаемость трансплантатов не демонстрирует выраженной связи с числом предоперационных гемотрансфузий реципиенту.

В период с 1983 по 1995 г. двухкомпонентные схемы иммуносупрессии не обеспечивают высокой выживаемости трансплантата (медиана 1–2 года) (см.рис. 14). Трехкомпонентная схема повышает медиану выживаемости трансплантата до 4 лет и улучшает отдаленные результаты.

В 1996–2009 гг. ближайшая послеоперационная выживаемость трансплантата при применении любой трехкомпонентной схемы одинакова. Замена азатиоприна на производные микофеноловой кислоты приводит к некоторым улучшениям отдаленной выживаемости трансплантата (соответственно медиана выживаемости равна 8 и 10 годам).

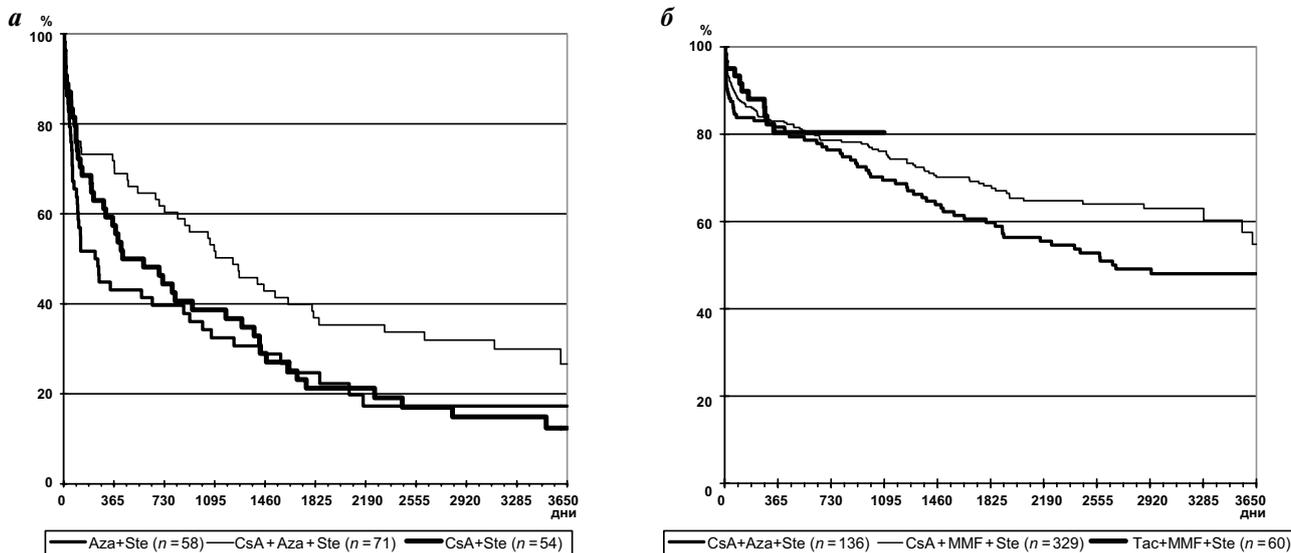


Рис. 14. Зависимость выживаемости трансплантата от схемы иммуносупрессии: а – 1983–1995 гг., б – 1996–2009 гг.

Выводы

• Начиная с 1983 г., на протяжении 25 лет наблюдается выраженная тенденция к улучшению результатов трансплантации трупной почки. Вместе с тем улучшение результатов протекает неравномерно.

• Радикальное улучшение результатов трансплантации происходит во 2-й половине 1990-х годов. В это время в клинику вводятся новые иммунодепрессанты, появляются средства профилактики вирусных инфекций, становятся доступными улучшенные консервирующие растворы, внедряются молекулярные методы тканевого типирования и диагностики. Начинается современный этап в трансплантации трупной почки, для которого характерна стабилизация результатов.

• На современном этапе заметное влияние на исход трансплантации трупной почки оказывает весьма небольшое число факторов.

• В отличие от первых лет клинической трансплантации почки на современном этапе влияние совместимости по HLA на выживаемость трансплантата все более усиливается. Выживаемость трансплантатов, имеющих не более 2 отличий по HLA от реципиента, намного выше выживаемости трансплантатов с низкой совместимостью. Разница в выживаемости проявляется сразу же после операции и сохраняется на протяжении всего периода наблюдения.

• Наиболее выраженное влияние на результат трансплантации оказывает совместимость по HLA-B и HLA-DR. Полная совместимость трансплантатов позволяет избежать ранней их утраты и достичь высокой выживаемости в отдаленные сроки.

• Важным фактором остается возраст реципиента. Сохраняется тенденция к более быстрой по сравнению с реципиентами старшего возраста потере трансплантата молодыми реципиентами. В то же время в наименьшей мере общее улучшение выживаемости трансплантата, произошедшее за 25 лет, затронуло пожилых реципиентов.

сти трансплантата, произошедшее за 25 лет, затронуло пожилых реципиентов.

• В исключительно большей мере на результат трансплантации влияет возраст донора. В отличие от выживаемости трансплантатов от молодых и среднего возраста доноров за 25 лет выживаемость трансплантатов от пожилых доноров улучшилась незначительно. Трансплантаты, полученные от пожилых доноров, подвержены высокому риску потери уже через 3 года после операции.

• Хотя трансплантаты, полученные от доноров-женщин, выживают несколько хуже трансплантатов, полученных от доноров-мужчин, пол донора практически не сказывается на результате трансплантации.

• Продолжительность холодовой ишемии демонстрирует парадоксальную связь с выживаемостью трансплантата. Выживаемость трансплантатов, претерпевших короткую (до 12 ч) холодовую ишемию, ниже выживаемости трансплантатов с более продолжительной ишемией. Наши результаты согласуются со сделанным ранее выводом о том, что существенное укорочение срока холодовой ишемии трансплантата не ведет к повышению его выживаемости [4]. Возможно, продолжительная холодовая ишемия способствует угасанию неизбежно разворачивающихся в донорском органе реакций врожденного иммунитета, обусловленных ишемией и реперфузией трансплантата. Кроме того, различия в выживаемости можно объяснить тем, что трансплантаты с коротким сроком холодовой ишемии пересажены при низкой совместимости по HLA с реципиентом.

• Повторная трансплантация сопряжена с более быстрой потерей трансплантата. При этом на протяжении 25 лет относительная доля повторных пересадок остается неизменной и повторная пересадка выполняется каждому 6-му реципиенту.

• Неожиданной кажется более высокая выживаемость трансплантатов, пересаженных сенсibili-

зированным реципиентам. Возможно, это следствие особенностей иммуносупрессии, применяемой при лечении сенсibilизированных реципиентов. Однако небезосновательно предположение о том, что хороший результат трансплантации сенсibilизированным реципиентам обусловлен тем, что пересадка таким больным вполне закономерно проводится при более высокой тканевой совместимости с донором. Очевидно также, что прямая перекрестная проба достаточно эффективно предупреждает развитие острого отторжения у сенсibilизированных пациентов.

• Стагнация результатов трансплантации трупной почки на современном этапе, естественно, заставляет искать пути к их улучшению. Между тем очевидных возможностей не так много. Нет никаких оснований ожидать, что на фоне тотального дефицита трупных органов трансплантологи, несмотря на очевидные ри-

ски, откажутся от пожилых доноров. Сопряженные с худшим прогнозом выживаемости трансплантата повторные трансплантации, хотя и ущемляют тех, кто дожидается первой пересадки, по-видимому, будут выполняться с той же интенсивностью. Возможно, к улучшению результатов приведет изменение схемы иммуносупрессии или появление новых иммунодепрессантов, однако пока прорывов на этом направлении не видно.

• Наиболее доступным инструментом непосредственного улучшения результатов трансплантации трупной почки на современном этапе способно стать достижение максимально высокой тканевой совместимости донора и реципиента по HLA. На выживаемости органа, пересаженного реципиенту с высокой степенью тканевой совместимости, не скажется возможное удлинение сроков холодовой ишемии трансплантата.

Л и т е р а т у р а

1. Шумаков В.И., Зарецкая Ю.М., Левицкий Э.Р., Балакирев Э.М. Организационные основы службы трансплантации почки. Советская медицина 1977;(11):108–14.

2. Шумаков В.И., Зарецкая Ю.М., Филиппев П.Я. и др. Участие московских трансплантационных центров в международной программе по пересадке почки. Советская медицина 1986;(5):15–9.

3. The Collaborative Transplant Study. www.ctstransplant.org

4. Opelz G. Very short ischaemia is not the answer. Nephrol Dial Transplant 2002;17(5):715–6.