

Vyresnio amžiaus recipientų imuninis atsakas į lavono inksto transplantatą

Tatjana Rainienė

Vilniaus universiteto ligoninė “Santariškių klinikos”

Raktažodžiai: vyresnio amžiaus recipientai, inkstų transplantacija, transplantatų išgyvenimas.

Santrauka. Šio darbo tikslas – įvertinti vyresnio amžiaus (vyresnių kaip 55 metų) recipientų inkstų transplantatų praradimą dėl ūminio ir lėtinio atmetimo. Išanalizuotos 1992 m. sausio – 2000 m. gruodžio mėnesiais atliktos 255 pirminės lavono inksto transplantacijos. Nagrinėjami 39 ligoniai nuo 13 iki 25 metų (1 gr.); 169 ligoniai nuo 26 iki 55 metų (2 gr.) ir 47 ligoniai nuo 56 iki 71 metų (3 gr.). Pagal lytį, HLA dermę ir HLA sensitizacijos dažnį visos grupės buvo lygiavertės. Stipriai sensitizuotų (PRA daugiau 50 proc.) buvo gerokai dažniau pirmoje grupėje negu antroje – 15 ir 5 proc. ($p < 0,05$). Palaikomąją imunosupresiją sudarė ciklosporinas, metilprednisolonas, azatioprinas arba MMF (mycophenolate mofetyl). Aktuarinės transplantato išgyvenimo kreivės sudarytos pagal modifikuotą Kaplano–Meierio metodą, atmetus prarastus inkstus dėl recipientų mirties su funkcionuojančiu transplantatu. Tirtos ligonių grupės lygintos taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų, p vertė gauta log–rank testu. Vienerių metų transplantato išgyvenimas 1, 2, 3 grupėse buvo 77,0, 86,0 ir 100 proc.; trejų metų – 74,0, 78,0 ir 88,0 proc.; penkerių metų – 67,0, 73,0 ir 88,0 proc.; septynerių metų – 54,0, 65,0 ir 88,0 proc., atitinkamai (skirtumai statistiškai reikšmingi lyginant 1 gr. su 3 gr. – $p < 0,005$, 2 gr. su 3 gr. – $p < 0,025$).

Taigi vyresnio amžiaus (vyresnių kaip 55 metų) recipientų imuninis atsakas į lavono inksto transplantatą yra silpnesnis negu jaunesnių, nes per septynerius metus atmeta inksto transplantatą rečiau negu jaunesnių recipientų.

Įvadas

Dėl teigiamų gydymo rezultatų ir ekonominio organų transplantacijos (Tx) efektyvumo pastebėta visuotinė tendencija persodinti inkstus ir vyresnio amžiaus ligoniams, kuriems konstatuota inkstų funkcijos nepakankamumo galutinė stadija (1, 2, 3). Literatūros duomenimis, vyresnio amžiaus recipientas po Tx dažniau negu jaunas miršta nuo komplikacijų atsiradus gyvybiškai svarbių sistemų pažeidimų (4). Jiems labai pavojingos ir infekcinės komplikacijos (5). Todėl ligonių imuninio atsako į persodintą inkstą vertinimas taip pat yra būtinas, nes transplantuoto inksto praradimo tikimybės įgalina koreguoti imunosupresiją.

Šio darbo tikslas – įvertinti vyresnio amžiaus (vyresnių kaip 55 metų) inkstų recipientų imuninį atsaką į alotransplantatą – persodinto inksto praradimą dėl ūminio ir lėtinio atmetimo.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Analizuojami ligoniai, kuriems buvo persodintas lavono inkstas pirmą kartą 1992 m. sausio 1 d. – 2000 m. gruodžio 31 d. ($n=255$). Inkstų transplantacijos atliktos

Vilniaus universitetinėje Antakalnio ligoninėje ir Vilniaus universiteto ligoninėje “Santariškių klinikos”.

Ligoniai suskirstyti į tris amžiaus grupes pagal galimus imuninės sistemos pokyčius, susijusius su amžiumi. Pirmąją grupę ($n=39$) sudarė 13–25 metų; antrąją ($n=169$) – 26–55 metų; trečiąją ($n=47$) 56–71 metų ligoniai (1 lentelė).

Pagal lytį, HLA dermę ir HLA sensitizacijos dažnį visos grupės buvo lygiavertės (2 lentelė).

Tačiau stipriai sensitizuotų (PRA – su limfocitų panele reaguojantys antikūnai – daugiau 50 proc.) buvo žymiai dažniau 1 gr. negu 2 gr. – 15 ir 5 proc. ($p < 0,05$) (1 pav.).

Palaikomajai imunosupresijai buvo skiriama ciklosporino, azatioprino arba MMF (mycophenolate mofetyl), prednisolono. Ūminis atmetimas gydytas metilprednisolono pulsine terapija, o steroidams atsparios reakcijos slopintos ATG (antitimocitiniu globulinu). Šie imunosupresijos gydymo principai taikyti gydant visus ligonius. Įvadinė imunosupresija simulektu arba zenapaksu taikyta septyniems antrosios grupės ligoniams.

1 lentelė. Recipientų amžiaus vidurkis grupėse

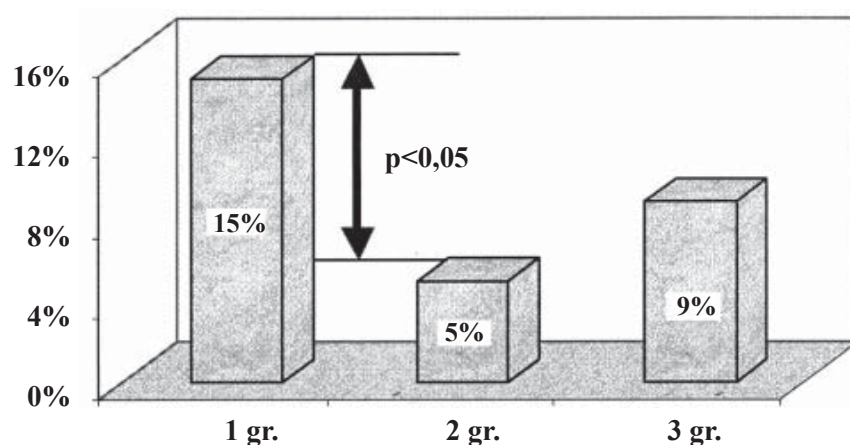
Grupės	1 gr.	2 gr.	3 gr.
Amžiaus vidurkis (ribos)	21,46±2,95 (13–25)	41,79±7,99 (26–54)	59,63±4,10 (55–71)

2 lentelė. Ligonų apibūdinimas

	1 gr.	2 gr.	3 gr.
Lytis V/M (santykis)	1,2	1,3	1,4
HLA dermė (M)* (aritm. vid.)	2,1/6	2,2/6	2,3/6
HLA sensitizuoti recipientai % (PRA ≥15%) (aritm. vid.)	23,1	29,0	23,4

1 gr. = 2 gr. = 3 gr.

*M (match) – donoro ir recipiento tapatūs antigenai iš šešių esamų antigenų asmens HLA fenotipe (po 2 antigenus A, B, DR lokusuose).

**1 pav. Stipriai sensitizuoti (PRA* ≥ 50) ligoniai trijose amžiaus grupėse**

*PRA – su limfocitų panele reaguojantys antikūnai

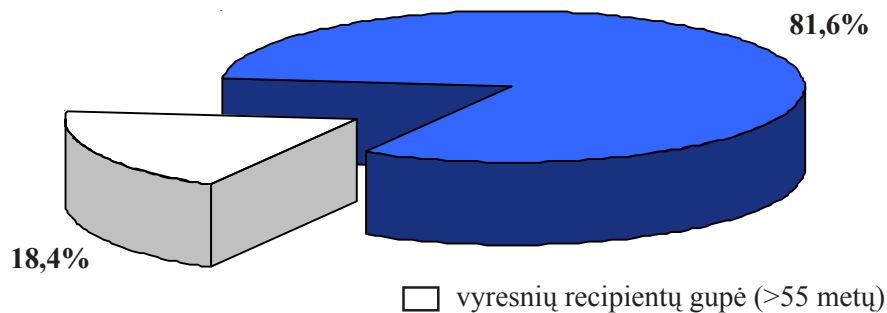
Lygintas visų trijų amžiaus grupių inkstų transplantatų išgyvenimas ankstyvuojų bei vėlyvuojų potransplantacinių laikotarpių. Persodinimo rezultatai vertinti aktuariniu inkstų transplantatų išgyvenimu, kuris apskaičiuotas modifikuotu Kaplano–Meierio metodu, atmetus prarastus inkstus dėl recipientų mirties su funkcionuojančiu transplantatu ir transplantato praradimą dėl kitų neimuninių priežasčių. Tirtos ligonių grupės lygintos taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų, p vertė gauta log–rank testu.

Rezultatai ir jų aptarimas

Grupavimas pagal amžių grindžiamas imuninės

sistemos reaktyvumo ypatumais tiriamojo amžiaus eigoje. Pirmosios grupės recipientai 13–25 metų – tai laikotarpis, per kurį subręsta imuninė sistema. Antrosios grupės ligoniai 26–55 metų, jų imuninė sistema yra subrendusi ir reaktyvumas stabilus. Vyresnių kaip 55 metų recipientų imuninės sistemos reaktyvumo mažėjimas susijęs su kitų gyvybiškai svarbių sistemų senėjimu ir tas ryšys yra abipusis. Mūsų centre iki pastarojo dešimtmečio ligonių amžius daugiau kaip 50 metų buvo sąlyginė kontraindikacija inksto transplantacijai.

Kaip ir visame pasaulyje, Lietuvoje kasmet auga vyresnio amžiaus dializuojamų ligonių skaičius.



2 pav. Kadaverinio inksto persodinimai vyresniems kaip 55 metų recipientams 1992–2000 m.

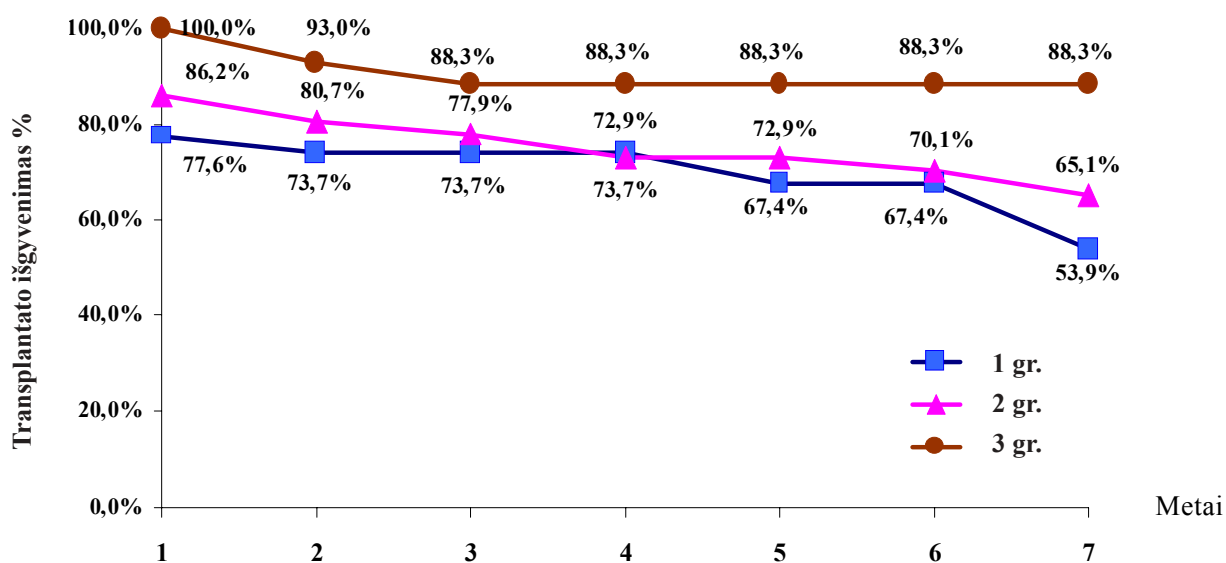
Prasipletė ir transplantuojamų ligonių amžiaus ribos. Amžius nėra kontraindikacija transplantacijai, taip pat nėra įteisinta transplantuotinių ligonių viršutinė amžiaus riba (6, 8). Pastaraisiais metais mūsų centre daugėja vyresnio amžiaus (vyresnių kaip 55 metų) ligonių, kuriems atliekamos inkstų Tx: 1983–1991 metais jie sudarė tik 3,2 proc. (7/219), 1992–2000 – 18,4 proc. (47/255) visų transplantuotų ligonių (2 pav.)

Skirtumas statistiškai reikšmingas ($\chi^2=27,0898$, $p<0,01$). Nagrinėtos visos anksčiau laikotarpio tik pirminės ir tik kadaverinio inksto Tx (6), norint atmeti galimą geresnių rezultatų įtaką persodinant gyvo donoro inkstą (7) bei imuninio atsako savitumus, pakartotinai persodinant organą. Atsako į transplantatą stiprumas vertintas transplantuoto organo išgyvenimu septynerius metus. Transplantato aktuarinio išgyvenimo kreivės, atspindinčios inksto praradimą dėl ūminio arba lėtinio atmetimo, pateikiamos 3 paveiksle.

Nustatyta, kad vyresnio amžiaus (vyresnių kaip 55 metų) ligonių grupėje (3 gr.), lyginant ją su jaunesnio amžiaus pirmosios ir antrosios ligonių grupėmis, trans-

plantato išgyvenimas buvo žymiai geresnis ankstyvuojų ir vėlyvuojų laikotarpiais. Transplantato išgyvenimas septynerius metus statistiškai reikšmingai skyrėsi (3 gr. – 1 gr., $p<0,005$, 3 gr. – 2 gr., $p<0,025$).

Dauguma autorių, nagrinėdami inkstų Tx rezultatus, nurodo, kad amžius daugiau 65 metų sudaro realią grėsmę recipientų gyvybei (8), esti dažnos perioperacinės komplikacijos (9), tačiau jaunesnių kaip 65 metų recipientų (50–65 metų) potransplantacinė eiga buvo įprastinė. Grupė autorių eksperimente su žiurkėmis nustatė, kad vyresnio amžiaus gyvūnų transplantuoto inksto funkcija buvo blogesnė negu jaunesnių ir teigia, kad recipientų amžius lemia lėtinę alotransplantato nefropatiją – glomerų sklerozę, intersticinę fibrozę (10). Mūsų duomenimis, jau nuo 55 metų, esant įprastinei imunosupresijai, dėl ūminio ir lėtinio atmetimo transplantatų žuvo mažiau negu jaunesnio amžiaus grupėse. Taigi rezultatai sutampa su tyrinėjimais tų mokslininkų, kurie žymiai rečiau stebėjo vyresnių negu 60 metų recipientų atmetimo reakcijas (4, 11, 12, 13).



3 pav. Aktuarinis inksto transplantato išgyvenimas trijose recipientų amžiaus grupėse

Pastebėta, kad atmetimo reakcijų tikimybė su amžiumi mažėja. Tai galima paaiškinti organizmo reaktyvumo susilpnėjimu sulaukus vyresnio amžiaus. Imuninio atsako susilpnėjimas aiškinamas naujų T ląstelių gamybos sumažėjimu, kurį lemia čiobreliau- kės involiucija (7).

H. U. Meier-Kriesche su bendraautorais nurodo, kad reliatyvi rizika ūminiam atmetimui mažėja su amžiumi, bet infekcinės komplikacijos net šešis kartus dažnesnės grupėje vyresnių kaip 65 metų (5). Tačiau su amžiumi lėtėja imunosupresantų metabolizmas (8). Tyrimai su ciklosporinu *in vitro* parodė, kad vyresnio amžiaus asmenų citotoksinių T ląstelių (CTL) ir natūraliųjų kilių pirmtakai pasižymi didesniu jaut- rumu ciklosporinui negu naujagimių (5). Ūminės at- metimo reakcijos vertinamos kaip blogos prognozės indikatorius ilgesniam transplantato išgyvenimui ir, manoma, kad jos yra pavojingesnės vyresnio amžiaus recipientams (14).

Kai kurie autoriai teigia, kad recipiento amžius daugiau 65 metų yra labai svarbus rizikos veiksnys lėtinei alotransplantato nefropatijai atsirasti (15).

Amžiaus įtaka transplantacijos rezultatams toliau nagrinėjama ir diskutuojama. Waiser J. su bendra- autoriais analizuoja recipiento ir donoro amžiaus įtaką transplantacijų rezultatams vėlyvuoju laikotarpiu po transplantacijos (16).

Nepaisant visų rizikos veiksnių, susijusių su orga- nizmo senėjimu, amžius nėra kontraindikacija trans- plantacijai (8, 17, 18). Tačiau būtina įvertinti amžiaus ypatumus parenkant optimaliausią imunosupresiją.

Išvados

1. Vyresnio amžiaus recipientai (vyresni kaip 55 metų) sudarė 18,4 proc. visų inksto recipientų trans- plantuotų 1992 m. sausio mėn. – 2000 m. gruodžio mėn.

2. Vyresnio amžiaus recipientai dėl imuninių prie- žasčių rečiau praranda inksto transplantatą negu jaunesni.

Antigraft response in advanced age cadaveric renal recipients

Tatjana Rainienė

Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”, Lithuania

Key words: recipients of advanced age, kidney transplantation, graft survival.

Summary. We aimed to compare graft loss due to acute rejection (AR) and chronic allograft failure (CAF) in first cadaveric kidney recipients, subsequently grafted during 1992–2000. All recipients (n=225) were divided into 3 age groups: Gr 1 (n=39) – 13–25 yrs, Gr 2 (n=169) – 26–55 yrs and Gr 3 (n=47) 56–71 yrs. There were no differences between the groups in terms of sex (m/f ratio 1.2–1.4), ischemia time and HLA matching. Incidence of high presensitization (PRA≥50%) were observed in 15%, 5% and 9%, correspondingly (statistically significant difference was found only between Gr 1 and Gr 2).

Immunosuppression consisted of CyA, AZA or MMF and steroids. Antigraft response was evaluated by graft loss due to acute rejection or chronic allograft failure. Actuarial graft survival was estimated with the Kaplan-Meier method with p values given for log-rank test. Graft loss was censored for death of recipient with functioning transplant and other causes of loss not related to rejection.

Graft survival was 77%, 86% and 100% at 1yr in groups 1, 2, 3; 74%, 78% and 88% at 3 yrs; 67%, 73% and 88% at 5 yrs; 54%, 65% and 88% at 7 yrs, correspondingly (for Gr 1–3 – p<0.005, for Gr 2–3 p<0.025).

In conclusion, antigraft response in elderly cadaveric kidney recipients is weaker – the incidence of trans- plant rejection is smaller than in young and grown-up recipients.

Correspondence to T. Rainienė, Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”, Santariškių 2, 2021 Vilnius, Lithuania

Literatūra

1. Mallick N and Marazi AE. Dialysis in the elderly, to-treat or not to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:37-9.
2. Schaefer K and Röhrich B. The dilemma of renal replace- ment therapy in patients over 80 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:35-6.
3. Schaubel D, Desmuelles M, Mao J, Jeffery J, Featon S. Sur- vival experience among elderly end-stage renal disease pa- tients. A controlled comparison of transplantation and dialy- sis. *Transplantation* 1995;60:1389-94.
4. Pascual J, Marcen R, Burgos FJ, Liano F, Tenorio MT, Villofruela JJ, et al. Renal transplantation (RT) in the elderly during the last five years: graft survival depends on mortality. 10th Congress of the European Society for Organ Transplan- tation Lisboa; 2001. p.112.
5. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Arndorfer JA, Leichtman AB, Lake K, Cibrik D. Need for individualized immunosuppres-

- sion in elderly renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1190-1.
6. Bonal J, Cleries M, Vela E and Committee of the Renal Patients Registry of Catalonia (RMRC). Renal-transplant in elderly patients. Abstracts book of XXXVII Congress of the ERA-EDTA Nice; 2000. p. 360.
 7. Bradley B, Takemota S, Gjertson D, Reed E, Cecka M. Elderly transplant recipients may require less immunosuppression. *Transplant Proc* 2001;33:1115-6.
 8. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation California; 2001. p. 142.
 9. Smits JMA, Persijn GG, Frei Ulrich. Do elderly renal transplant recipients experience a survival benefit? 10th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Lisboa; 2001. p. 95.
 10. Song E, Wang M, Joa J, Liu S, Antus B, Luts J, et al. Recipient age affects chronic allograft nephropathy in rats. 2001 a transplant odyssey the future is here. Istanbul; 2001. p. 212.
 11. Fernander-Fresnedo G, Cotorruelo JC, Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C, Zubimendi JA, et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60. XXXVII Congress of the ERA-EDTA and first combined Congress with European Kidney research Association. Nice; 2000. p. 411.
 12. Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE and Matas AJ. Risk factors for kidney transplant acute rejection: a multivariate analysis. *Transplant Proc* 2001; 33;1112.
 13. Kappes U, Schranz G, Gerhardt U, Suwelack B, Hohage H. Influence of recipient age on transplant survival. Abstracts book of XXXVII Congress of the ERA-EDTA. Nice; 2000. p. 395.
 14. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival. 2001 A Transplant Odyssey the Future is Here Istanbul; 2001. p. 212.
 15. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Arndorfer JA, Port FK, Magee JC, Leichtman AB. Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure *Transplant Proc* 2001; 33:1113-4.
 16. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I, et al. Age – matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:696-700.
 17. Büchler M. Renal graft recipients aged over 74 years with a functioning graft. French multicentre epidemiological study. XVIII international Congress of the transplantation society - Rome, August 27 - September 2 2000 Book of Abstracts; p. 243.
 18. Dayle SE, Matas AJ, Gillingham K, et al. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 2000;57:2144.

Straipsnis gautas 2001 12 06, priimtas 2002 03 15
Received 6 December 2001, accepted 15 March 2002