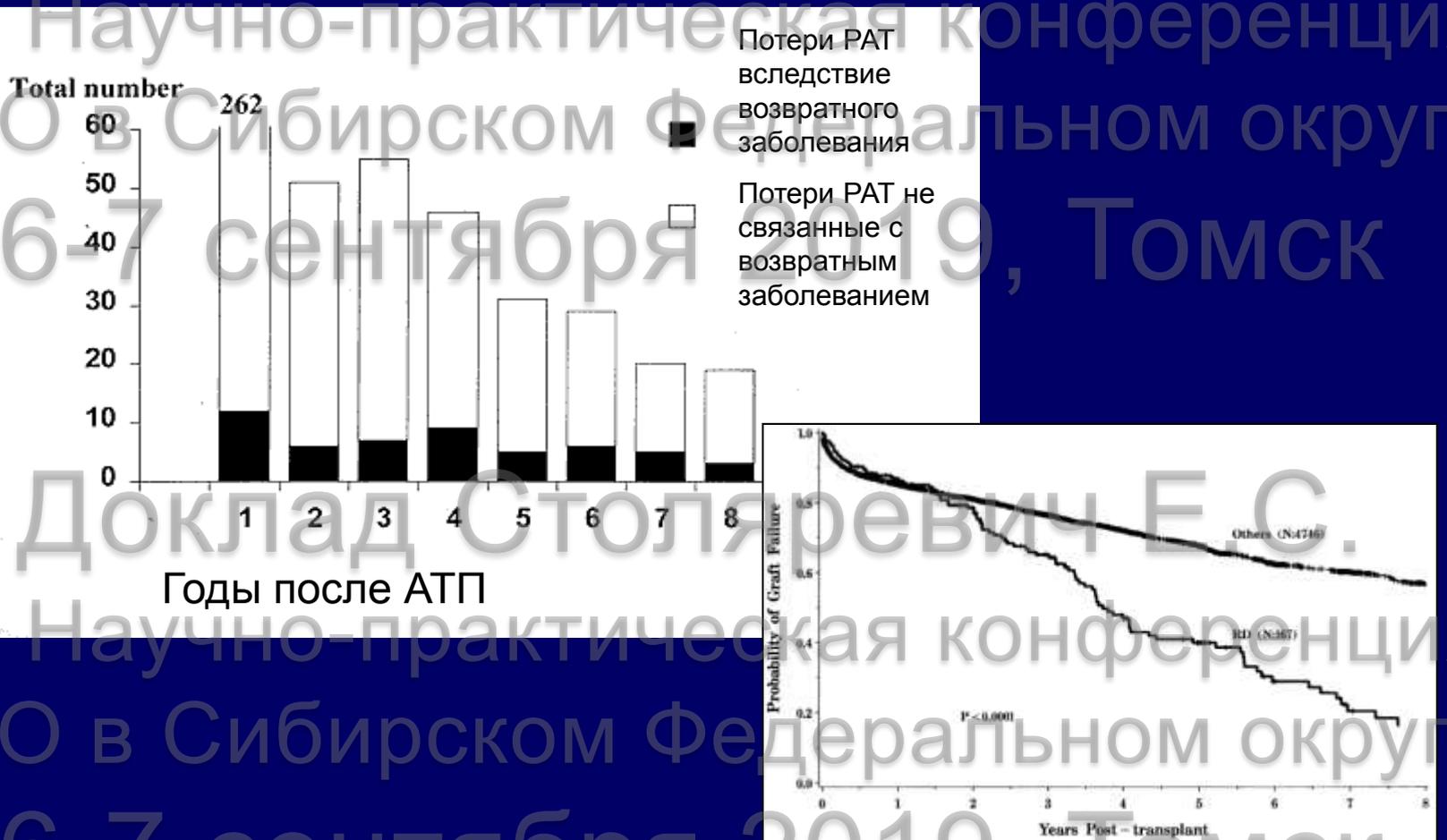


Возвратная патология после трансплантации почки

Столяревич Е.С.

Томск 6-7 сентября 2019г

Возвратная патология в структуре потерь трансплантата



Возвратная патология в структуре потерь трансплантата

Частота выявления возвратной патологии зависит от

- 1) Выполнения биопсии в собственных почках
- 2) Срока после АТП
- 3) Выполнения протокольных биопсий

Индикационные биопсии: 4% в первый год ; 13% в поздние сроки (Gourishankar S, 2010)

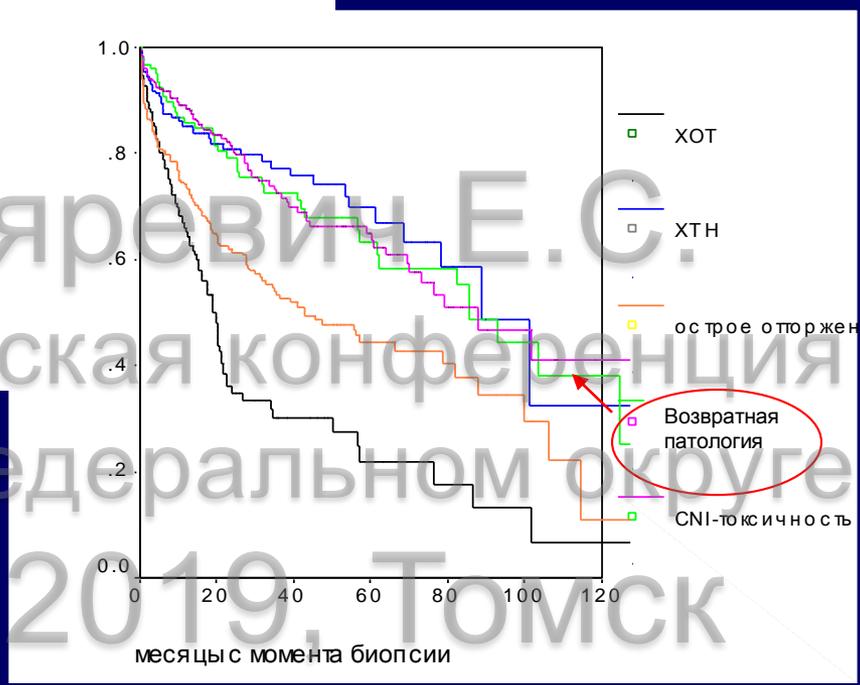
Протокольные биопсии: 5,2% в первый год ; 42% к 10 годам наблюдения (Cosio FG 2016)

Частота выявления гломерулярной патологии в зависимости от исходного диагноза



Cosio, F. G., & Cattran, D. C. (2017). Kidney International, 91(2), 304–314.

Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (по результатам 1892 биопсий):

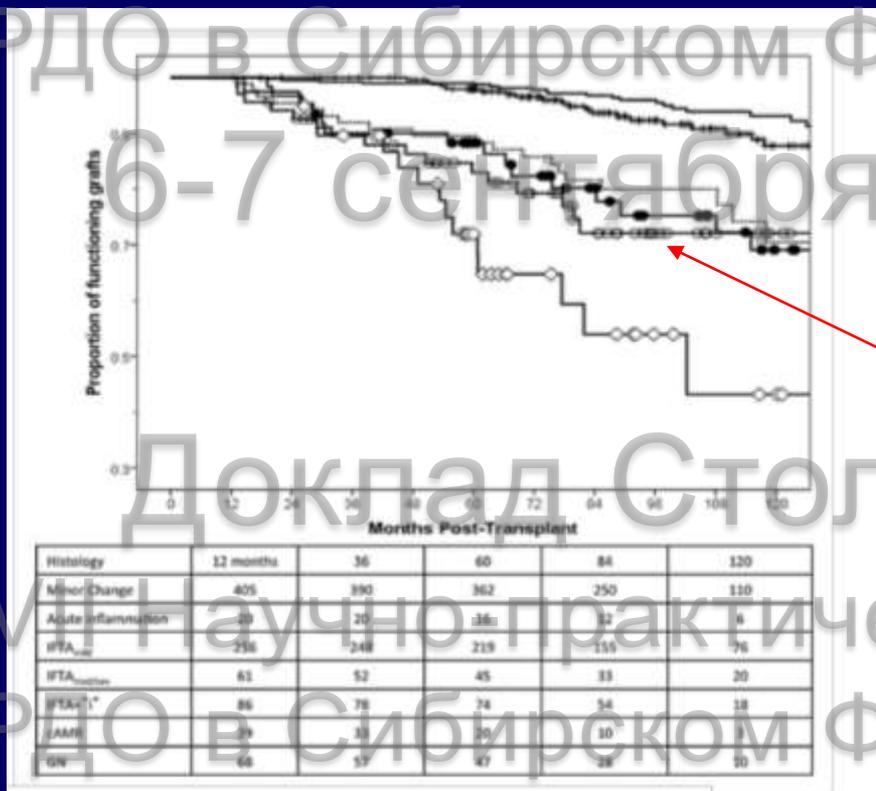


Значение возвратной и de novo патологии для прогноза

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



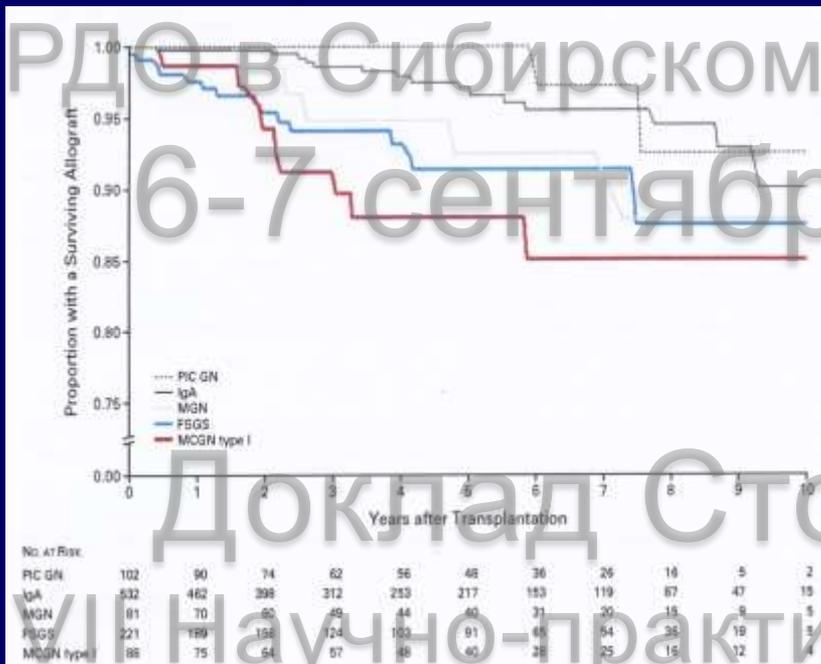
6-7 сентября 2019, Томск

Риск потери трансплантата в зависимости от характера возвратной патологии

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

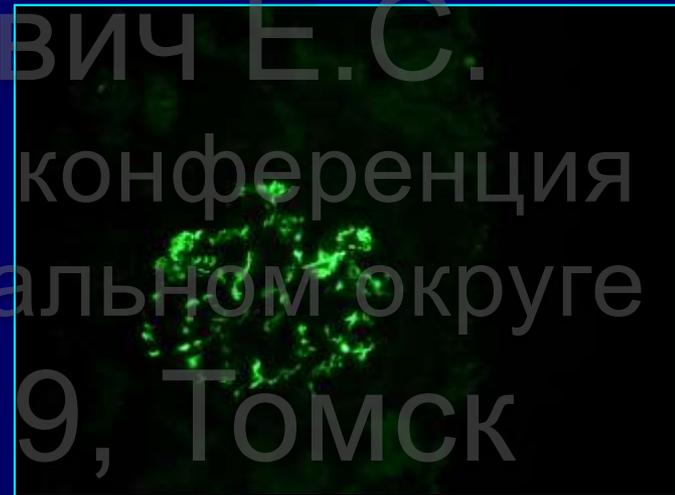
6-7 сентября 2019, Томск

Briganti EM et al. NEJM 2002

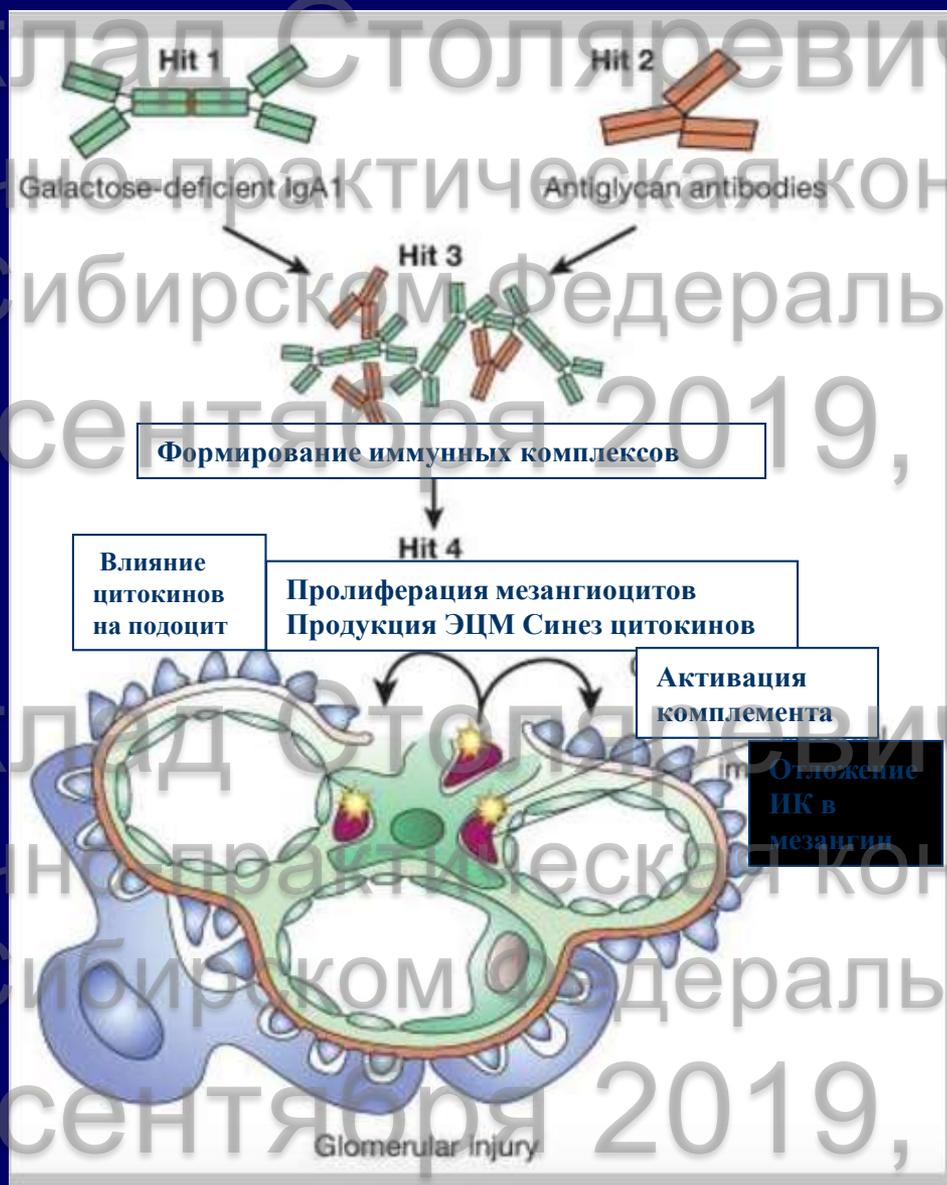
Cosio, F. G., & Cattran, D. C. (2017). Kidney International, 91(2), 304–314.

IgA-нефропатия

- Развитие рецидива в 30-60%
- потеря трансплантата -10-30%
- Риск возврата выше у молодых пациентов
- Типы рецидива
 - ранний микроскопический,
 - поздний клинический(около 3-4 лет)



Патогенез IgA-нефропатии

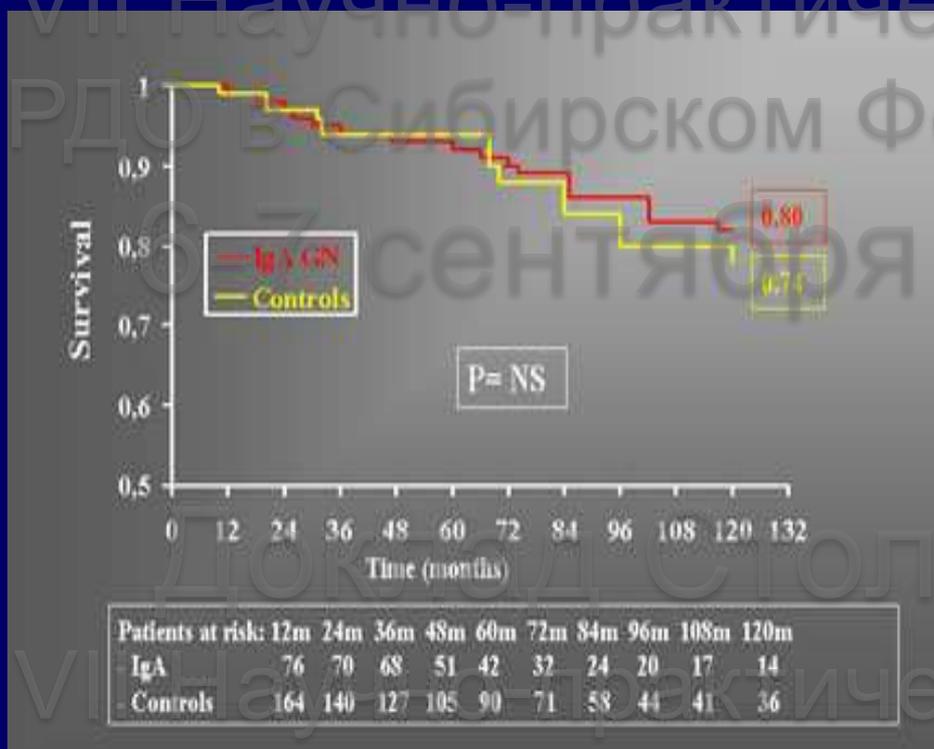


Выживаемость трансплантатов у пациентов с IgA-нефропатией

Eurotransplant registry data
(1207 пациентов с IgA и 7935 – с другими заболеваниями):

10-летняя выживаемость идентична (71,1% vs 70,2%; $p=0.5$) за исключением пациентов с HLA 58 DR3, где выживаемость была значительно ниже (52.5% vs 69.1%; $p=0.009$)

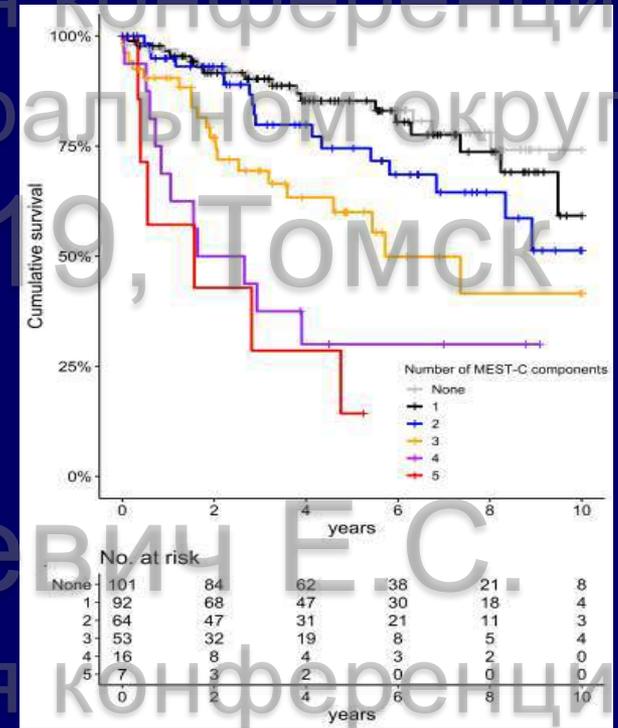
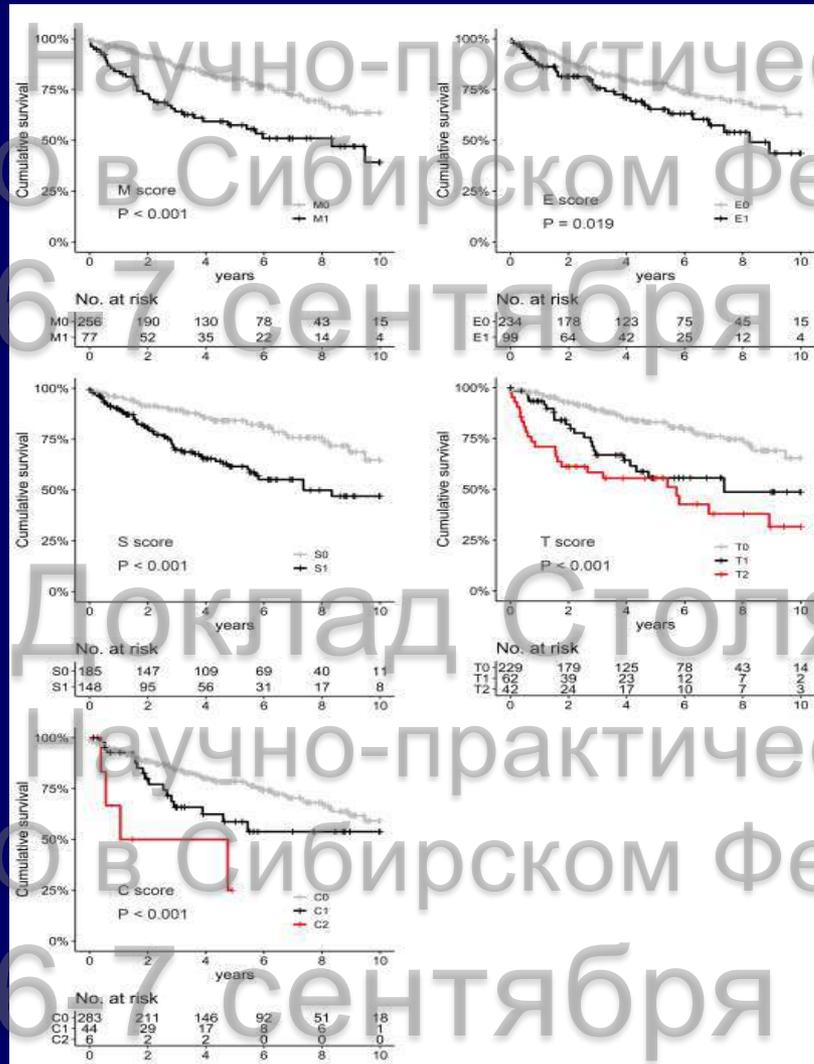
Andresdottir MB Clin transplant 2009



C. Ponticelli 2003

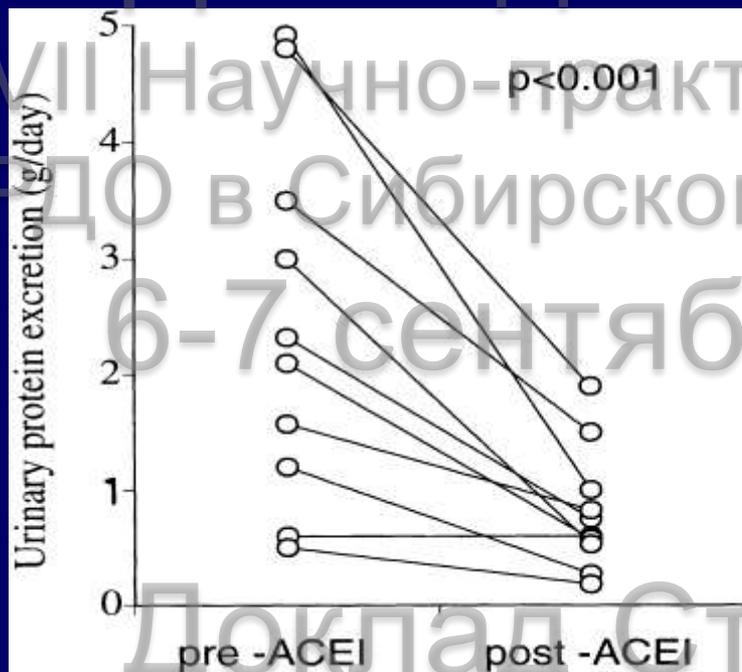
6-7 сентября 2019, Томск

Оксфордская классификация в оценке прогноза возвратной IgA-нефропатии



Sehoon Park and Heounjeong Godoi: (2019) 10.1111/ajt.15400

лечение возвратной IgA-нефропатии



Характер ИСТ не оказывает влияния на вероятность возврата IgA-нефропатии и темпы ее прогрессирования
Индукционная терапия может влиять на частоту возврата IgA-нефропатии :
Базиликсимаб 41% vs
Тимоглобулин - 9% возврата

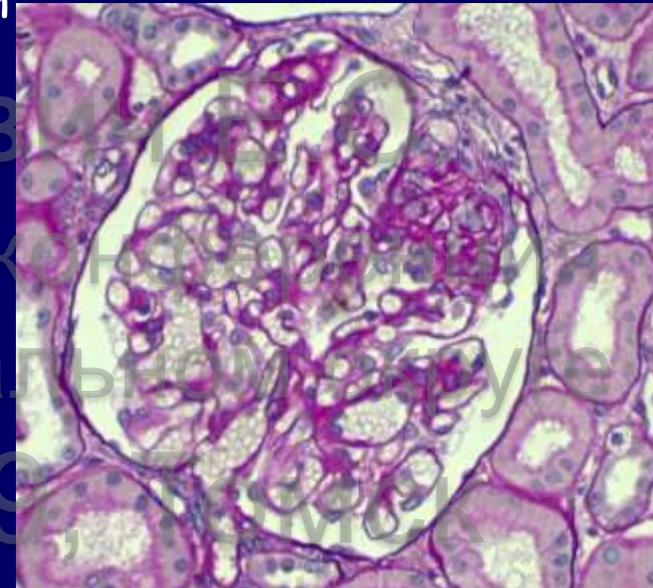
Kazumasa Oka et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000;15:689-695

Berthoux et al. *Transplantation* 2008

Лечение возвратной IgA-нефропатии кортикостероидами в течение 6 мес (пульсы МП по 500мг №3 в 1,3 и 5 мес + преднизолон РО 0,5мг/кг/день) снижает риск потери трансплантата в 4,4 раза (95% CI 0.7-27)

Возвратный ФСГС

- Встречаемость ФСГС после АТП – 7-8% (по некоторым данным 11-12%)
- У 20-50% пациентов с ФСГС собственных почек развивается рецидив ФСГС в трансплантате. При повторной АТП – частота возврата 60-100%
- Потери трансплантата – 13-20% в течение 10 лет после возврата
- Выделяют 2 клинических варианта:
 - ранний – развивается в первые сутки после АТП и манифестирует выраженной протеинурией
 - поздний – возникает через месяцы/годы после АТП), постепенное нарастание протеинурии (чаще у взрослых)



Briganti EM NEJM 2002

Ponticelli C NDT 2010

Выживаемость трансплантатов при

возврате ФСГС

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Факторы определяющие вероятность возврата ФСГС

1. Белая раса

2. Уровень протеинурии (Ponticelli C *Pediatr Transplant.* 2004;8:334–338.)

2. Ранний возраст дебюта (6-15 лет)

(Hickson, M. *Transplantation*, 87, 8. 1232–1239, 2009).

3. Быстрое прогрессирование до тХПН (менее 3 лет)

(S. Weber and B. Tonshoff *Transplantation*, 80, S128–S134, 2005.)

4. Исходная стероид-чувствительность:

вероятность возврата 92,9% при СЧ в дебюте и 30,2%

при СРНС (W.Y.Ding, *JASN*, vol. 25, no. 6, pp. 1342–1348, 2014).

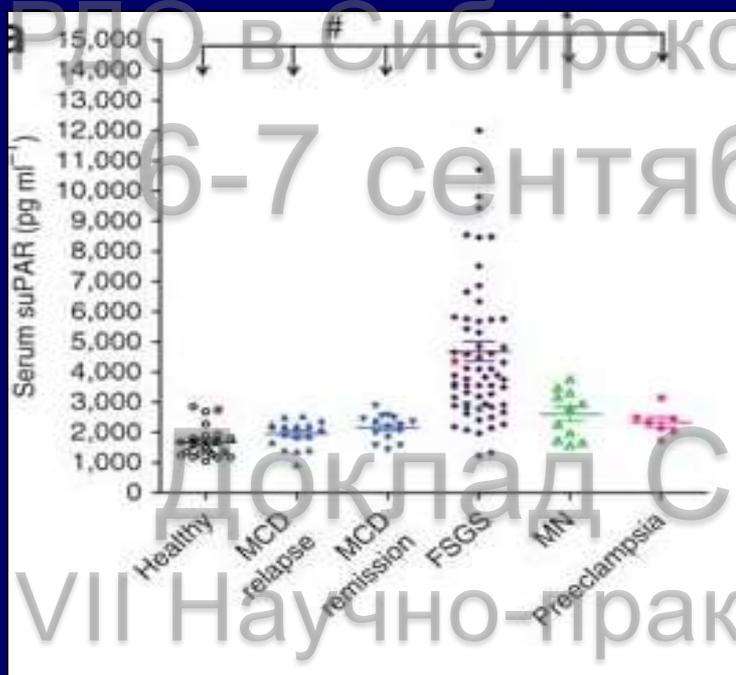
5. Возврат в предыдущем трансплантате

В случае потери трансплантата в результате возвратного ФСГС

риск возврата в следующем трансплантате – 80% (Cosio, F. G.,

Cattran, D. C. (2017). *K Int*, 91(2), 304–314).

Уровни suPAR при ФГС, и других гломерулонефритах с нефротическим синдромом



Wei et al Nature Med 17:952, 2011

Delville M Sci Transl Med. 2014 October 1; 6(256): 256

Лечение ФСГС

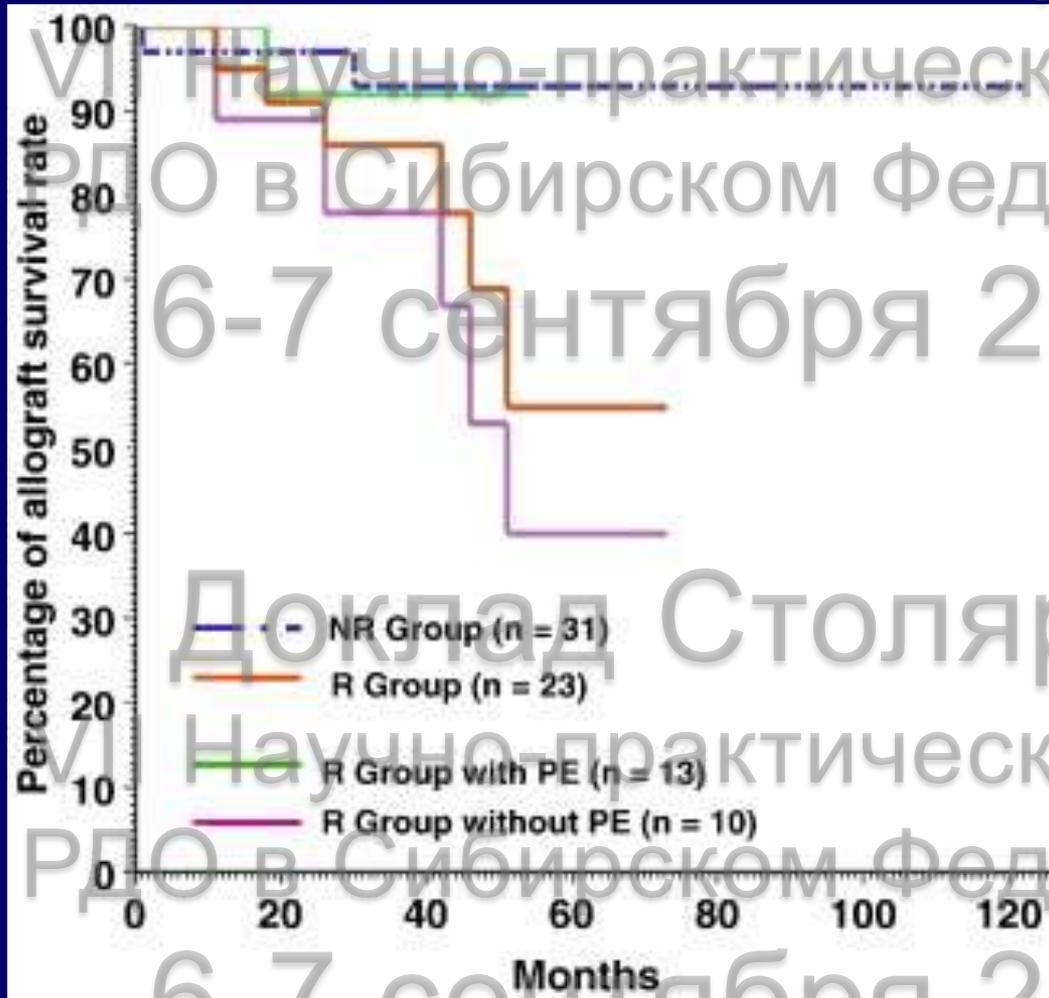
Доклад Столяревич Е.С.



6-7 сентября 2019, Томск

Лечение ФСГС

Доклад Столяревич Е.С.



- Плазмаферез (до операции либо при первых признаках возврата)
- Ритуксимаб 375мг/м²
- Высокие дозы циклоспорина?
- Применение цитостатиков?
- ИАПФ/БРА

Доклад Столяревич Е.С.

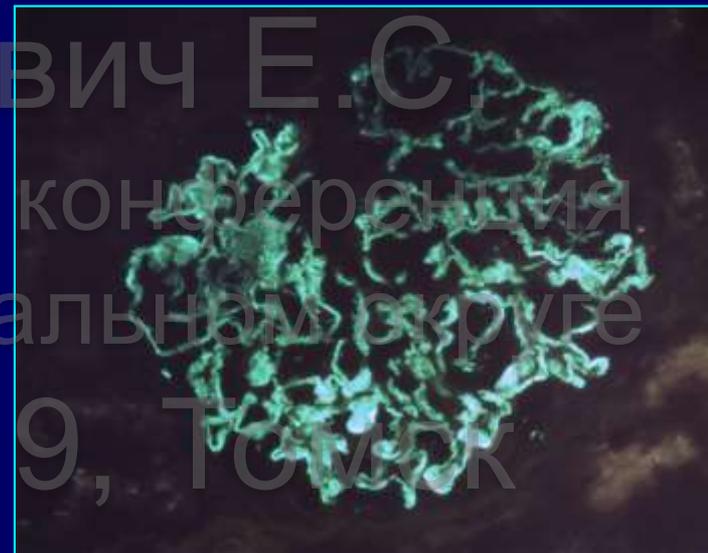
Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

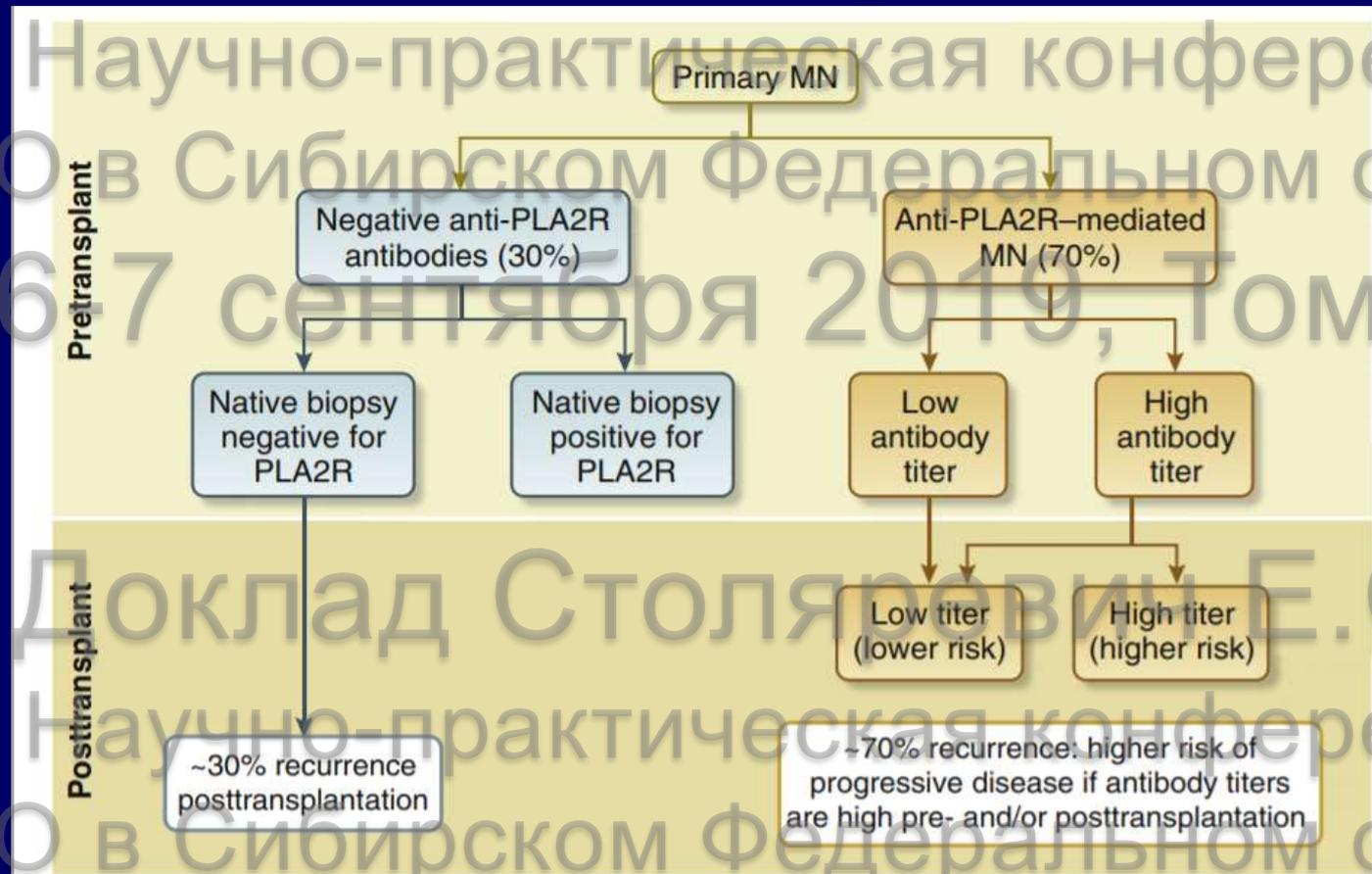
6-7 сентября 2019, Томск

мембранозная нефропатия

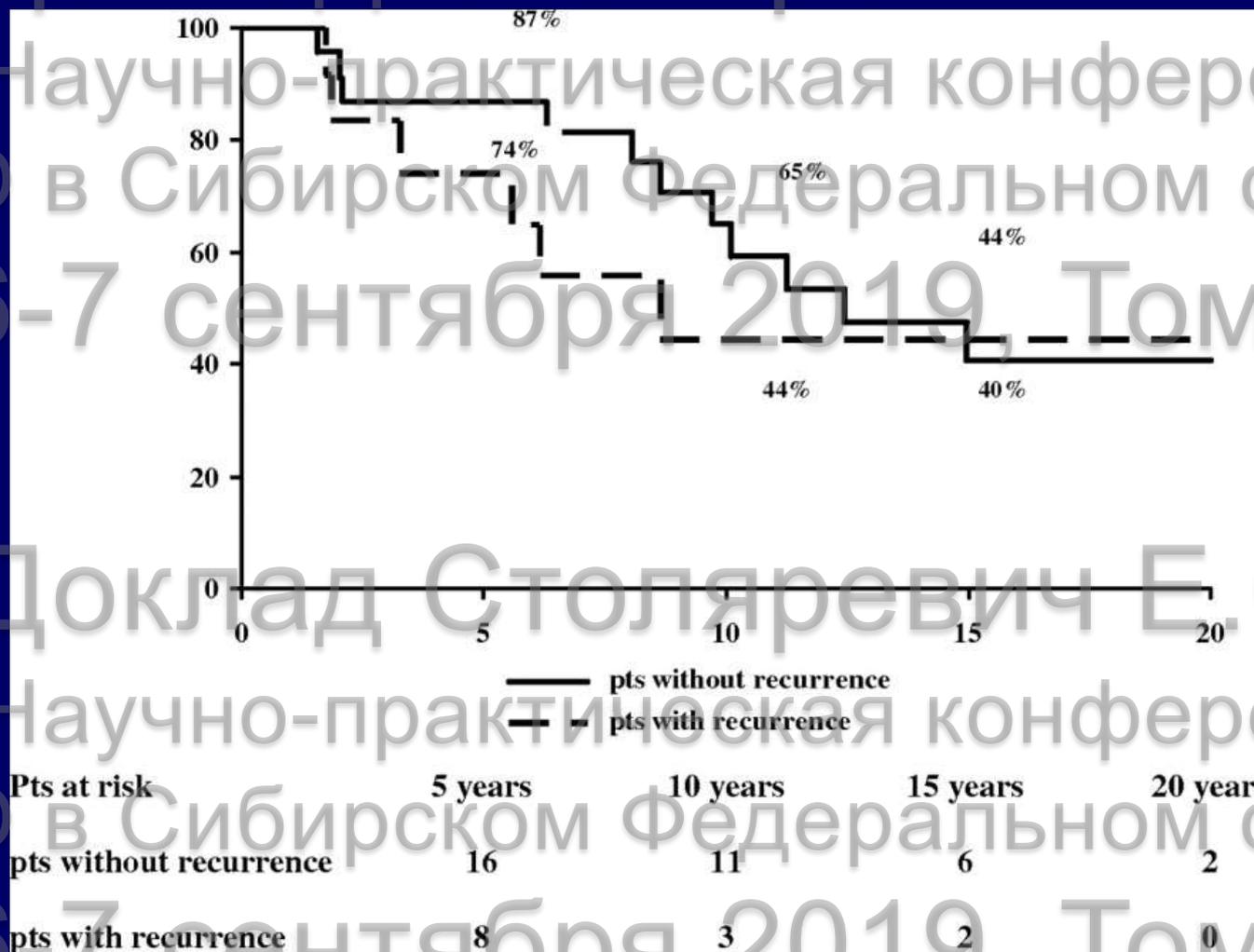
- Частота 1,3-2,1% (наши данные - 1%)
- Возвратная МН развивается в течение I года, либо через 3-5 лет после АТП
- Часто являются *de novo* патологией (ассоциация с гепатитом В, хроническим отторжением)
- В 30% случаев отсутствует нефротический синдром



Уровень anti-PLA2R определяет вероятность рецидива и ответ на лечение при мембранозной нефропатии



Выживаемость трансплантата при возвратной мембранозной нефропатии



Лечение мембранозной нефропатии

Доклад Столяревич Е.С.

- Нефропротективная терапия
- Ингибиторы кальцинейрина (если использовались другие схемы ИСТ)
- Ритуксимаб 1г x 2 -
ремиссия в 80% (полная либо частичная)

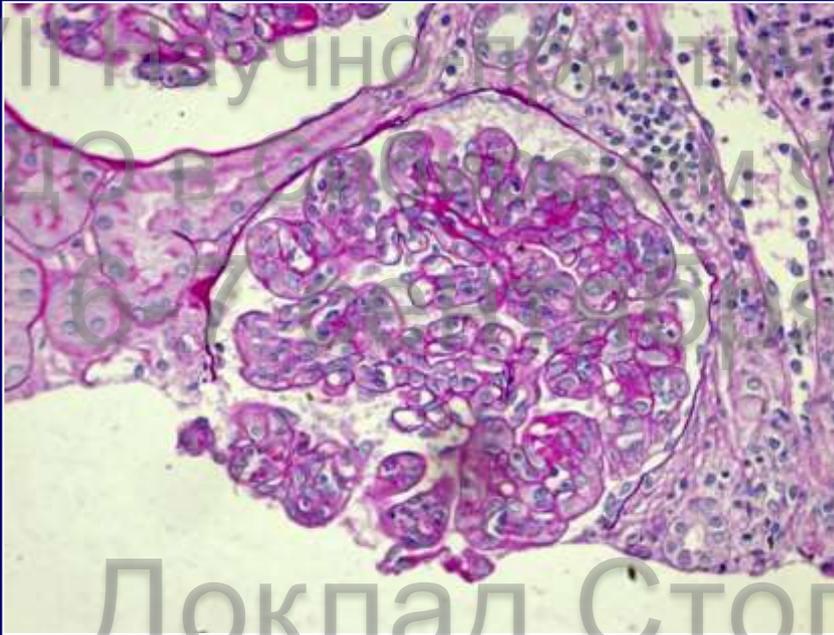
Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция
РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Dahan K, et al. J Am Soc
Nephrol. (2017) 28:348–58.

Возвратный МБТГН



Дифференциальный диагноз:

De-novo гломерулонефрит

- трансплантационная гломерулопатия (ИФ: C4d+ либо C4d-)

- Хроническая ТМА (ИФ - негативно)

МПГН в трансплантате

De novo
МПГН

возвратный
МПГН

ХТГ

Хр ТМА

Ассоциированный
с инфекцией

Комплемент-
опосре-
дованный

C4d+

C4d-

аутоиммунный

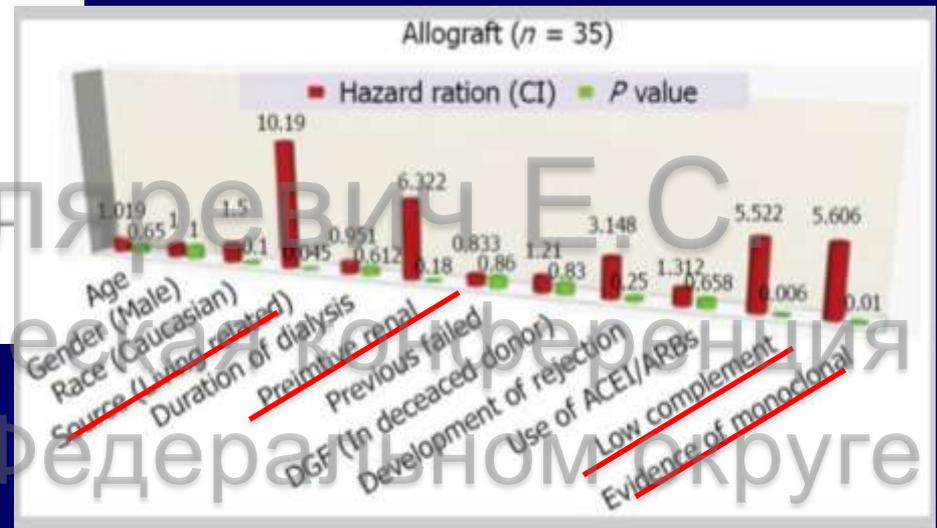
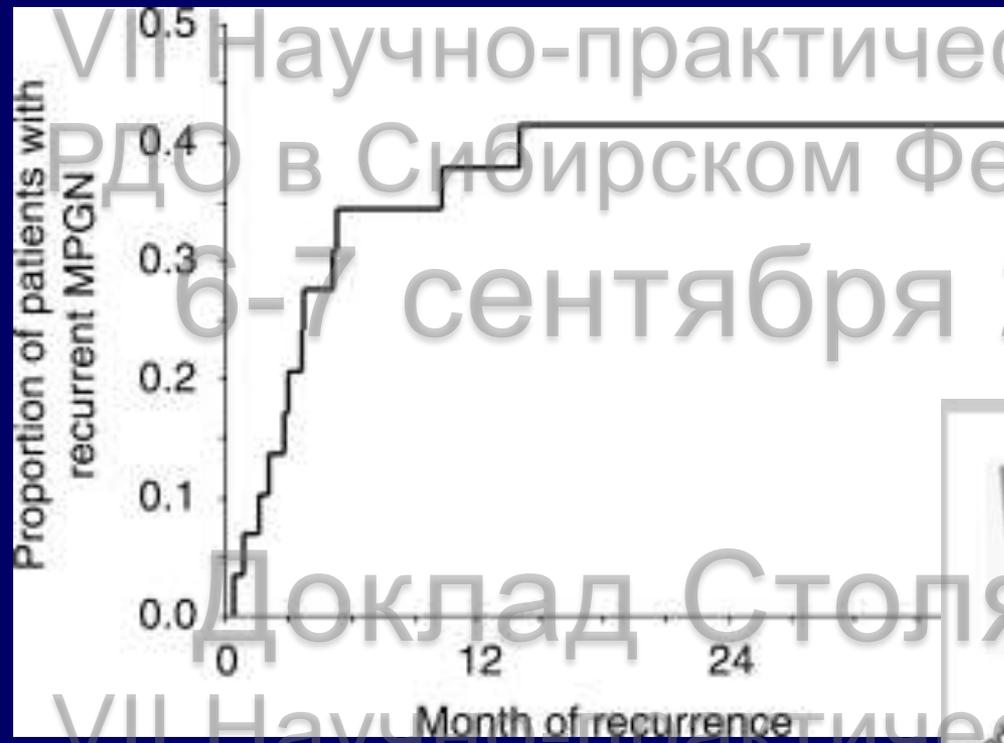
Ig ± C3

C3

C4d

негативно

Возвратный МБТГН



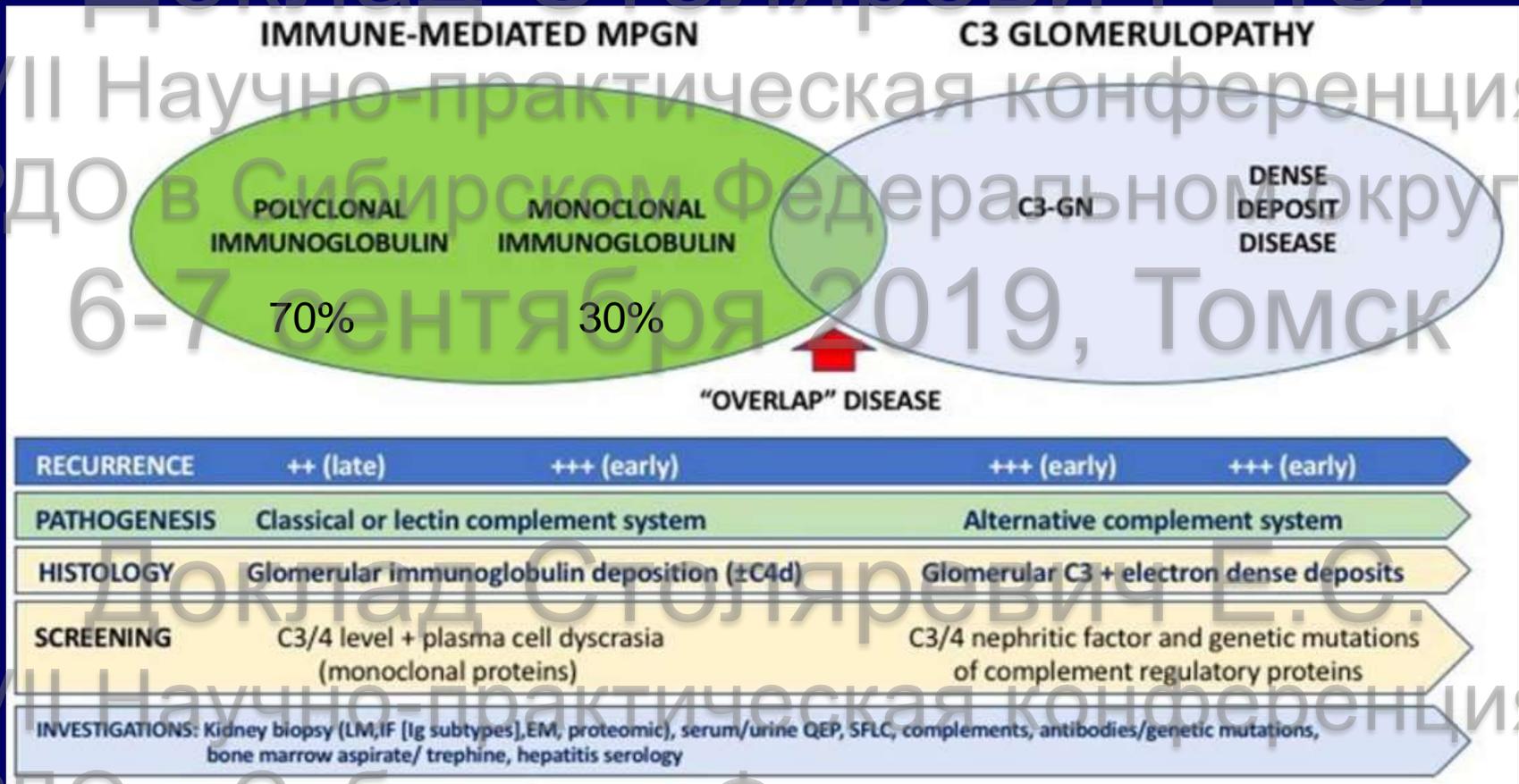
Lorenz EC Kidney Int 2010

Alasfar S BMC Nephrol 2016

Причины возвратного МТГН

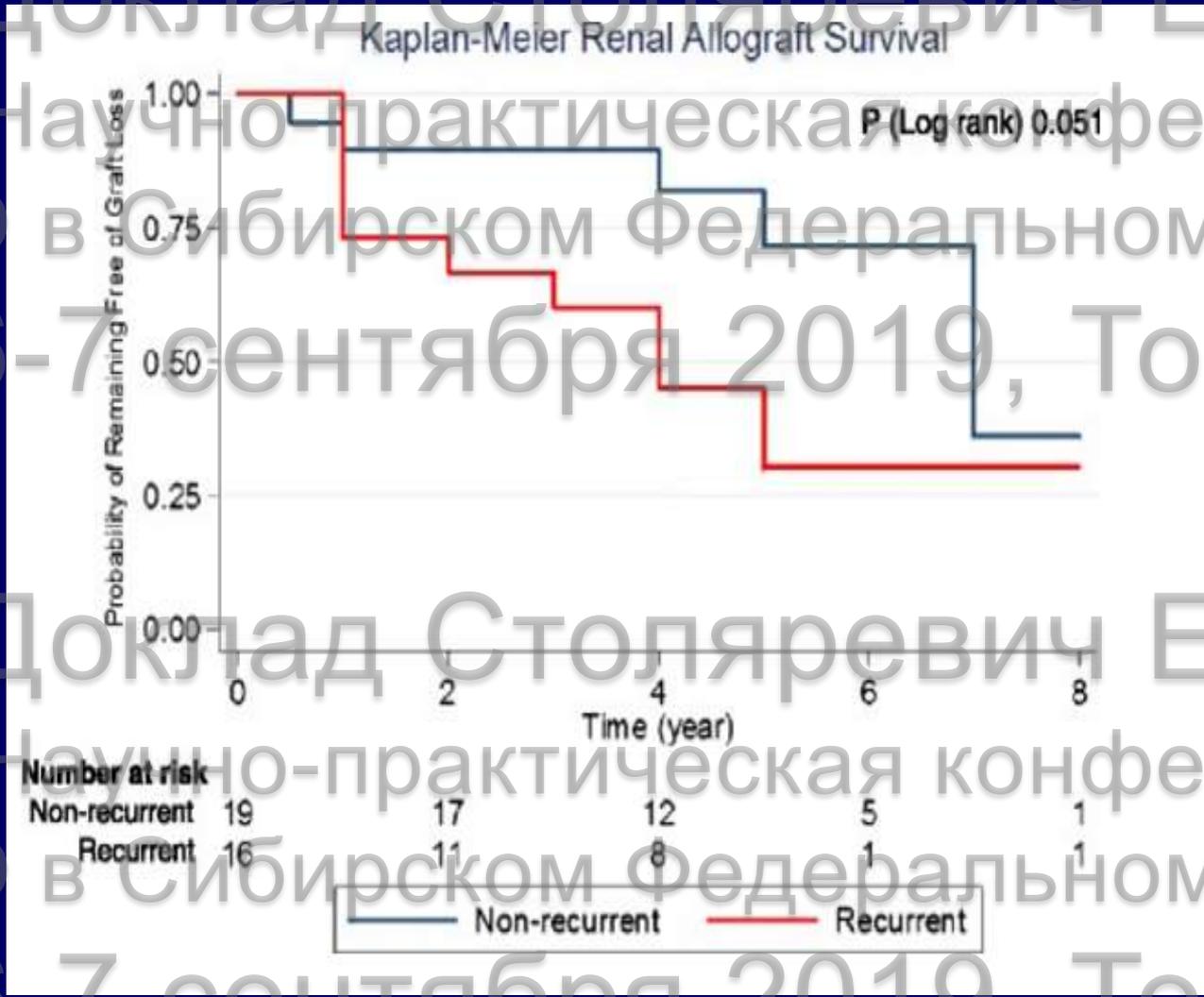
Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция
РДО в Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск



VII Научно-практическая конференция
РДО в Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Выживаемость трансплантатов при возвратном МБТГН

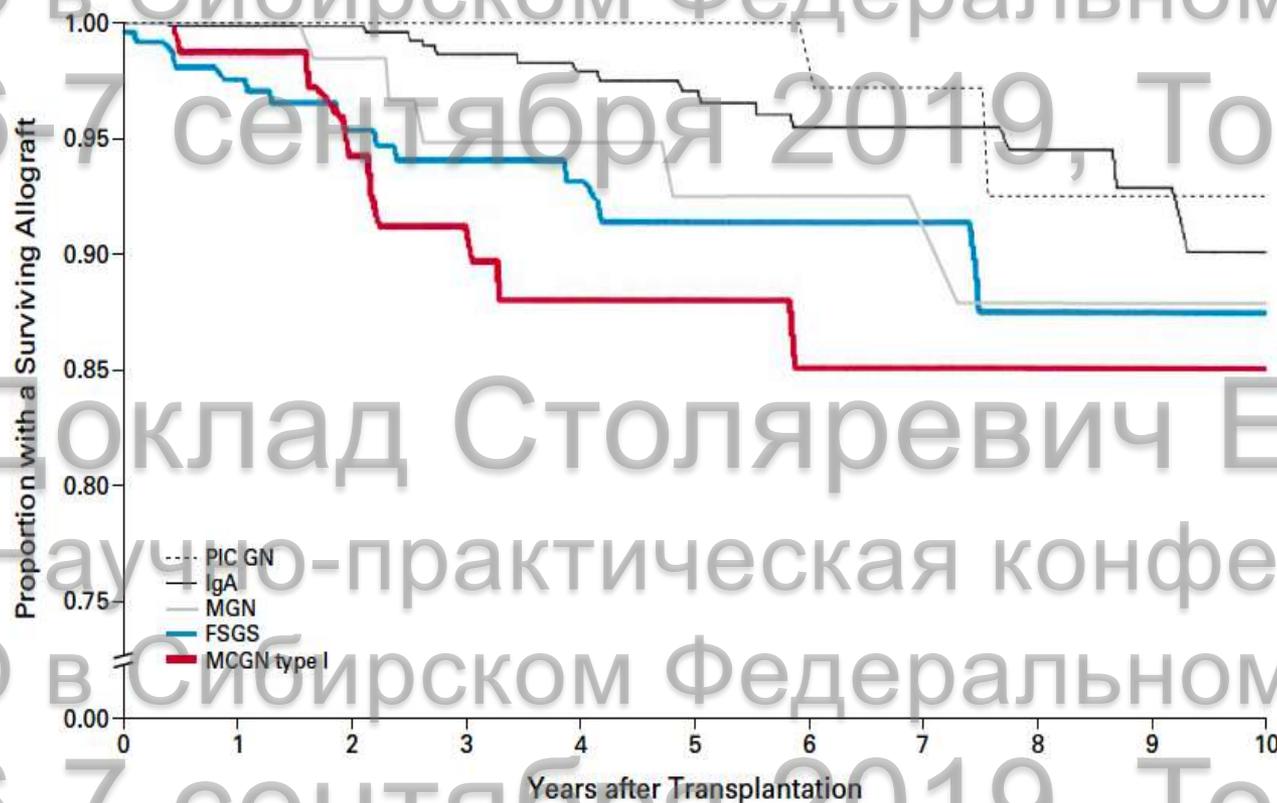


Возможности лечения

возвратного МТГН

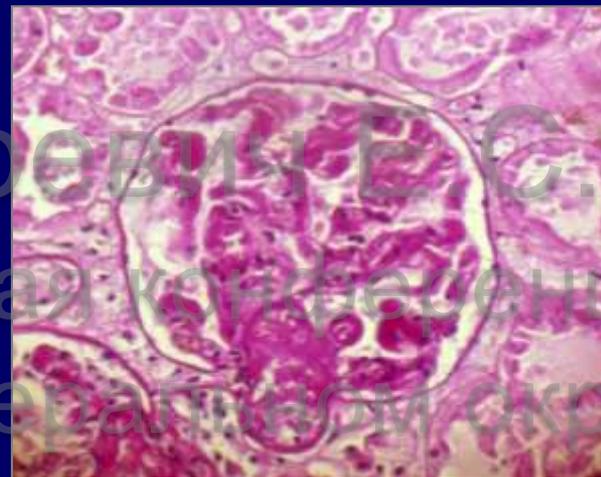


Выживаемость трансплантатов в зависимости от характера возвратной патологии



аГУС и трансплантация почки

- В течение длительного времени аГУС был противопоказанием к трансплантации
- аГУС в отличие от ГУС связан с высоким риском рецидива в трансплантате
- 5-летняя выживаемость трансплантатов у взрослых - 51%
- У детей – потери трансплантата из-за рецидива аГУС – 60%
- При мутацией CFH потери трансплантата – в 93% случаев
- Время между началом рецидива потерей трансплантата – 6 мес



Механизмы активации комплемента и рецидива aГУС после трансплантации почки



Эндотелиотропный фактор

- Д+ГУС
(E Coli веротоксин/
Shiga-токсин)

- Стрептококковая пневмония
(нейраминидаза)

- Посттрансплантационный
(AMR, CMV, CNТ, mTOR)

- Лекарства (циклоsporин,
митомин, antiVEGF,
хинин, клопидогрель и др.)

- Злокачественная АГ

- злокачественные опухоли

- ВИЧ, ЦМВ

- Трансплантация

- беременность

- **аГУС спорадический**

- **аГУС семейный**

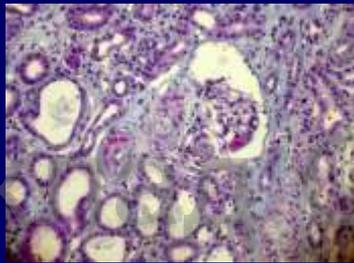
Мутация

Предрасположенность

Рецидив aГУС после ТТ и de novo ТМА ренального трансплантата

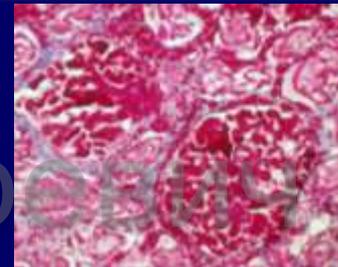
de novo посттрансплантационная ТМА (CNI-ассоциированная),

- Чаще локальное повреждение
- Хороший эффект от отмены CNI
- Преобладают изменения приносящих артериол
- У 30% реципиентов обнаружены мутации



Возврат aГУС после АТП

- Чаще системное повреждение
- Хорошо отвечает на подавление комплемента
- Разнообразные морфологические проявления
- Может не быть указаний на ТМА в анамнезе



Варианты посттрансплантационной ТМА имеют сходные механизмы развития с нарушением регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и эндотелиотропных триггеров

Zuber J. et al. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:23–35.

Le Quintrec M. et al. *Am J Transplant* 2008; 8: 1694-1701.

Schwimmer J. et al. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 471–479.

Wilson C.H. et al. *Transplantation* 2011; 92: e42–43.

Лечение различных форм ТМА у реципиентов ренального трансплантата

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Обследование пациентов с аГУС перед трансплантацией

Перед трансплантацией обследование с целью установления этиологии аГУС должны пройти все пациенты, включая больных с послеродовым аГУС, индуцированным лекарствами аГУС, с необычным течением STEC-ГУС

Активность ADAMTS13

Уровень факторов C3, CFH, CFI, CFB

Экспрессия MCP на лейкоцитах периф. крови

Скрининг на анти-CFH антитела

Выявление мутаций C3, CFH, CFI, CFB, MCP

Выявление гибридного гена CFH/CFHR1

Выявление мутаций гена DGKE, если аГУС развився на 1-м году жизни

Включение пациента в «Лист ожидания» трансплантации

6-7 сентября 2019, Томск

Трансплантация почки не устраняет основную причину атипичного ГУС

Мутация	Частота аГУС	Тип дефицита	Уровень С3	Риск рецидива после ТП
CFH	20-30 %	70 % качеств. и 30 % количеств.	Низкий в 30 % (при колич. дефиците)	70-80 %
MCP	10-15 %	70 % качеств. и 30 % количеств.	Низкий в 30 %	Низкий (если нет др. мутаций)
CFI	5-10 %	70 % качеств. и 30 % количеств.	Низкий в 30 %	70-80 %
CFB	1-4 %	-	Всегда низкий	100 % (4 случая)
THBD	3-5 %	-	Низкий в 50 %	Не известно (вероятно, очень низкий)
С3	2-10 %	Чаще количеств.	Низкий в 80 %	40 %
ат к CFH	6 %		Низкий в 40-60%	40-70 % (зависит от доп. мутаций)
CFRH 1-5	Не известно	Обычно качеств.	Норм. (если нет доп. мутаций)	Не известно
Комб.	10-12 %	Различные типы	Разный	Разный

Характер мутации определяет необходимость терапии экулизумабом и возможность/сроки его отмены

Фактор риска	Риск рецидива	Терапия экулизумабом
Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейные формы аГУС	высокий	В течение всего срока после АТП
Мутации CFI, мутации с неизученным значением, неидентифицированные мутации, низкие титры антиFH-антител	средний	Возможна попытка отмены через 12 мес. после ТП
Изолированные мутации MCP, отсутствие анти CFH-антител в течение длительного времени	низкий	Лечение экулизумабом может не проводиться