

Поздняя дисфункция трансплантированной почки, подходы к профилактике и лечению

Столяревич Е.С

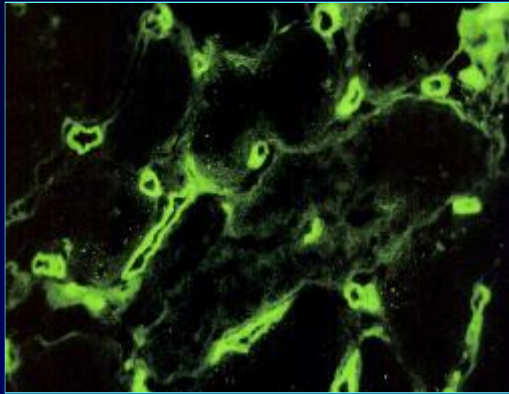
Морфологическая структура поздней дисфункции



Причины поздней дисфункции трансплантата



Критерии гуморального отторжения



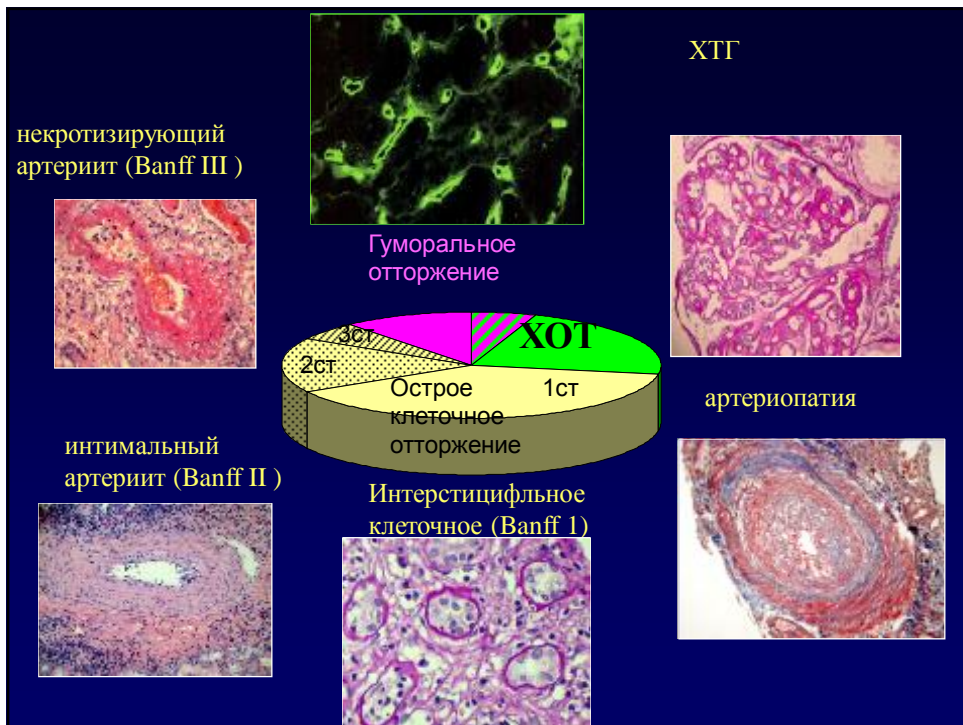
Повреждение ткани почки:

- ОКН
- Воспалительные клетки (включая нейтрофилы) в капиллярах клубочка и/или перитубулярных капиллярах

• Артериит

DSA+





Уроки DeKAF-исследования (Deterioration of Kidney Allograft Function)

Многоцентровое исследование (7 центров США и Канады) по изучению причин поздней дисфункции почечного трансплантата

Ретроспективное исследование

(440 индикационных биопсий, выполненных)

Срок после АТП 7.5 ± 6.1 год

Потери РАТ 1 год – 17.7%

2 года – 29.8%

Проспективное исследование

(2427 пациентов после АТП)

Частота возникновения и причины поздней (более 3 мес) дисфункции

Срок после АТП 1.0 ± 0.6 год

Число биопсий 1 год – 8.8%

2 года – 18.2%

Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Уроки DeKAF-исследования (Deterioration of Kidney Allograft Function)

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2.

Allograft fibrosis--unmasking the players at the dance.

Mannon RB, Fairchild R.

Transplantation. 2010 Jul 15;90(1):68-74.

Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure.

Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ.

Am J Transpl

Histopatho

preliminary

Matas AJ, Lec

Gourishankar

Основной причиной потерь трансплантатов в поздние сроки является отторжение, в том числе с активацией гуморального звена иммунитета

CR:

R,

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Pathological and clinical characterization of the "troubled transplant": data from the DeKAF study.

Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Mannon R, Matas AJ

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30

Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring.

Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, Halloran PF.

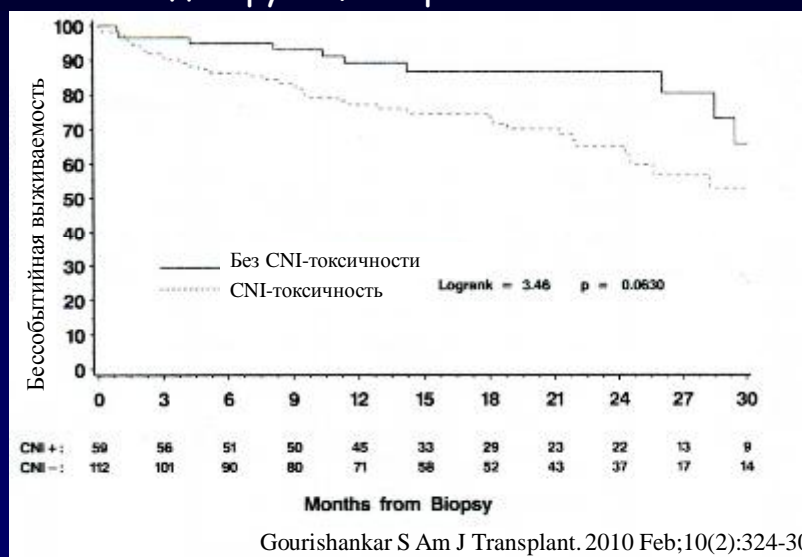
Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (DeKAF study):

Острое отторжение (гуморальное) -7%	} 53%
Острое отторжение (клеточное) -19%	
Пограничные изменения - 7%	
Трансплантационная гломерулопатия -20%	
ХТН – 48%	
CNI-нефротоксичность -30%	
Возвратная/de novo патология – 18%	
Нефроангиосклероз -9%	
57% пациентов имели DSA либо C4d+	

Срок после АТП – $7,5 \pm 6,1$ г

Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

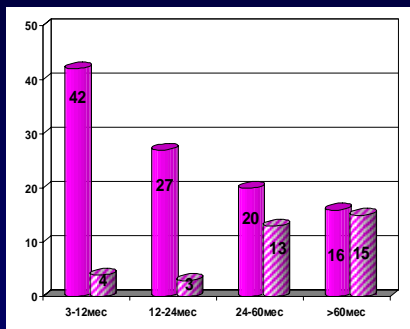
Значение морфологических признаков CNI - нефротоксичности для отдаленного прогноза дисфункции трансплантата



Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (по результатам 853 биопсий):

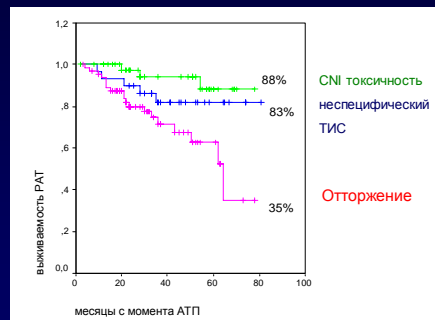


Частота острого и хронического отторжения как причины дисфункции трансплантата в зависимости от срока после АТП



Острое отторжение

ХОТ



НИИТиО 2009г

Уроки DeCAF-исследования

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2.

Allograft fibrosis--unmasking the players at the dance.

Mannon RB, Fairchild R.

Transplantation. 2010 Jul 15;90(1):68-74.

Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure.

Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ.

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30.

Histopathologic

preliminary data

Matas AJ, Leduc R,

Gourishankar S, Ga

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30.

Pathological an

Gourishankar S, Le

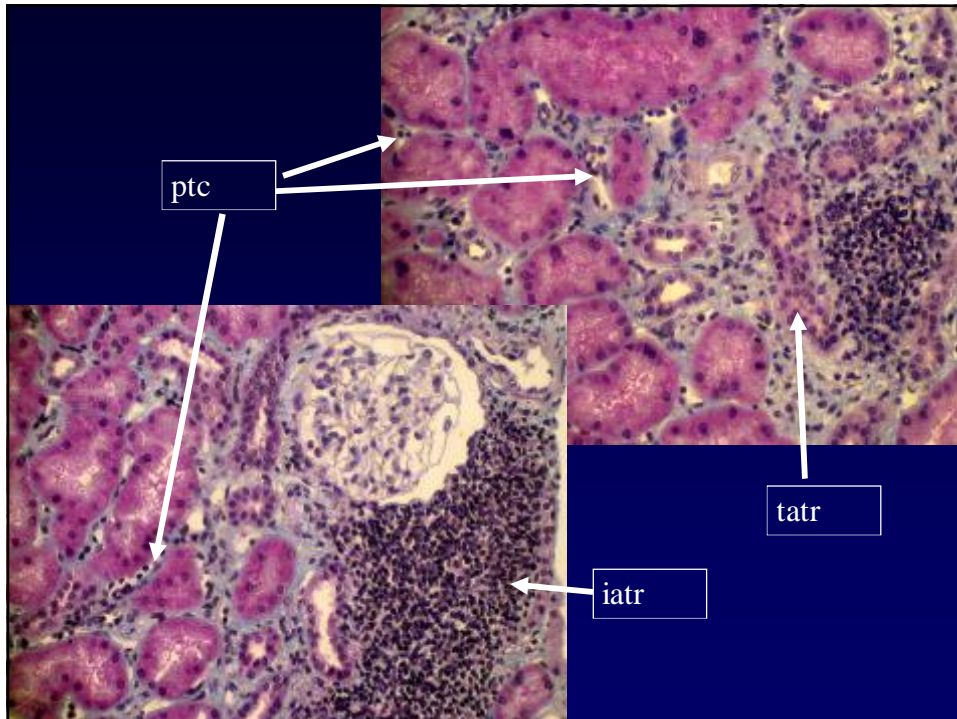
Mannon R, Matas AJ

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30.

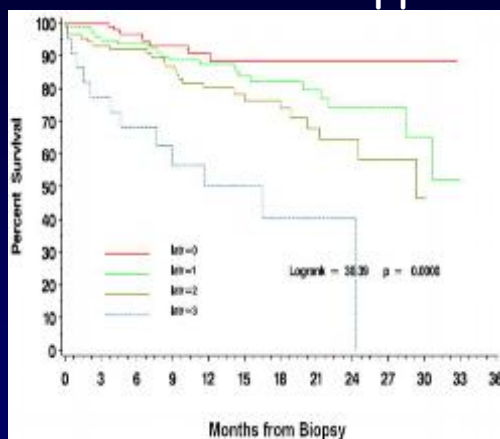
Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring.

Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, Halloran PF.

анализ поздней патологии трансплантата с учетом дополнительных морфологических категорий, таких как инфильтрация в зонах склероза (iatr), тубулиты в атрофичных канальцах (tatr) и воспалительных клеток в ПТК (ptc)



Значение инфильтрации в зонах склероза для прогноза нефропатии



Iatr	HR (95% CI)	Sig
0	Ref	
1	2,27 (0,89 - 5,77)	0,08
2	2,98 (1,07 - 8,34)	0,037
3	4,75 (1,58 - 14,27)	0,005

Mannon RB Am J Transplant. 2010 Sep;10(9):2066-73.

Дизайн исследования

Поздняя дисфункция трансплантата (N=402)

Нефросклероз без признаков отторжения (N=184)

Под наблюдением (N=163)

Группа 1
(N=59)

инфильтрация интерстиция практически отсутствует

Группа 2
(N=54)

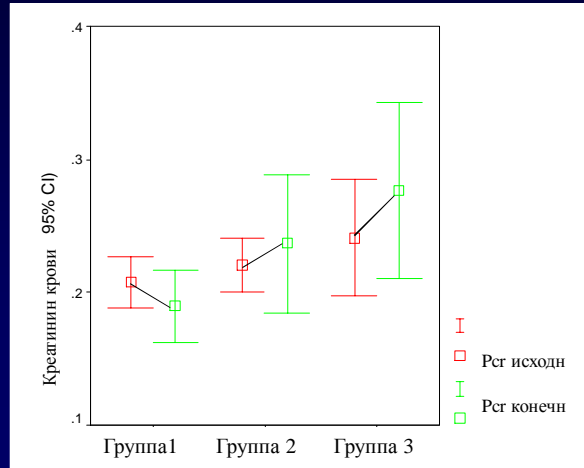
очаговая инфильтрация в зонах склероза без явлений тубулита

Группа 3
(N=50)

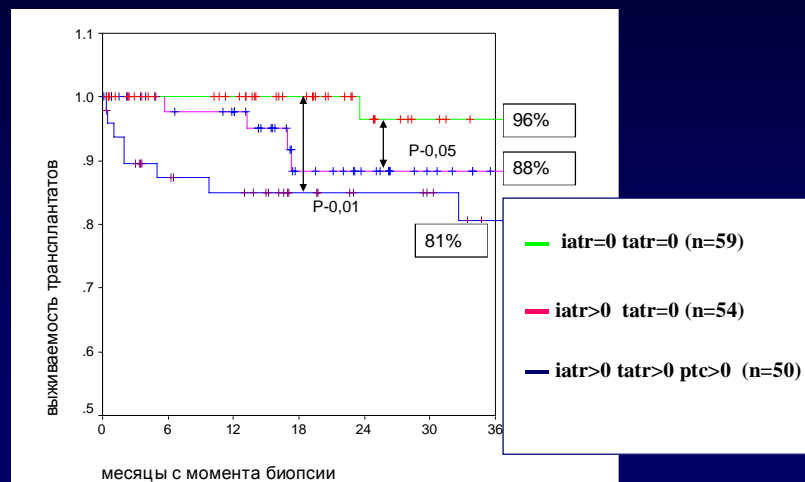
инфильтрация в зонах склероза и/или явления тубулита в атрофичных канальцах и/или капиллярит (ПТК)

Срок выполнения биопсии - $40,1 \pm 34,3$ мес с момента АТП
Длительность наблюдения - $23,3 \pm 16,4$ мес

Уровень креатинина крови и характер его изменения в зависимости от выраженности инфильтрации



Выживаемость трансплантатов в зависимости от интерстициальной инфильтрации



ФГУ ФНЦ ТИИО 2011

Уроки DeKAF-исследования

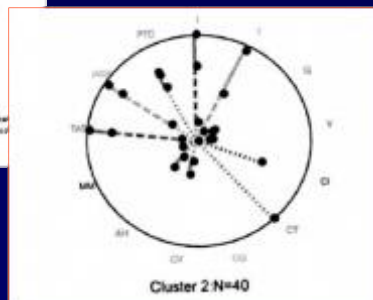
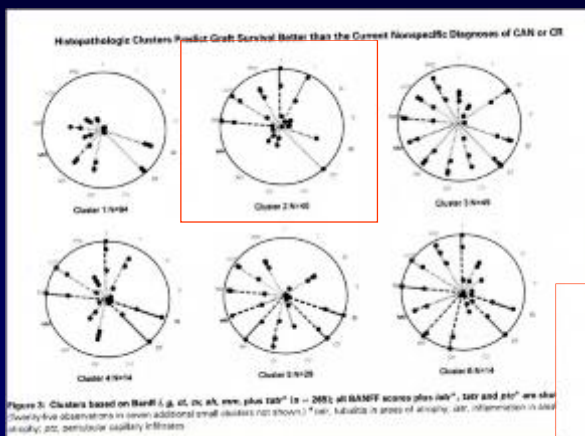
Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2.
Allograft fibrosis--unmasking the players at the dance.
 Mannon RB, Fairchild R.

Transplantation. 2010 Feb;90(2):201-2.
Evidence for anti анализ поздней патологии трансплантата с учетом
 Gaston RS, Cecka JM, R, Rush D, Matas AJ дополнительных морфологических категорий,
 Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2.
Histopathologic c таких как инфильтрация в зонах склероза (iatr),
preliminary data тубулита в атрофичных канальцах (tatr) и
 Matas AJ, Leduc R, F воспалительных клеток в ПТК (ptc)
 Gourishankar S, Gas

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30.
Pathological and clinical characterization of the "troubled transplant": data from the DeKAF study.
 Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Mannon R, Matas AJ

Am J Transp
Cluster an Выделение 6 стойких сочетаний морфологических
tubulointe признаков (кластеров), характеризующихся
 Sis B, Einecl определенной клинической картиной и прогнозом и
 требующих различных подходов к лечению

Гистопатологические кластеры в структуре поздней дисфункции ПТТ



Matas AJ et al
 Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):315-23.

Уроки DeKAF-исследования

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2.

Allograft fibrosis--unmasking the players at the dance.

Mannon RB, Fairchild R.

Transplantation. 2010 Jul 15;90(1):68-74.

Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure.

Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ.

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):315-23.

Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study.

Matas AJ, Leduc R, Rush D, Cecka JM, Connett J, Fieberg A, Halloran P, Hunsicker L, Cosio F, Grande J, Mannon R, Gourishankar S, Gaston R, Kasiske B.

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30.

Pathological and clinical characterization of the "troubled transplant": data from the DeKAF study.

Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Mannon R, Matas AJ.

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30.

Cluster analysis of tubulointerstitial

Sis B, Finecke G, Ch

Выделение клинко-морфологических вариантов поражения в зависимости от преобладающего патогенетического механизма и требующих различных подходов к лечению



Пациент N. 7 лет после АТП. В течение месяца повышение Pcr до 0,2 ммоль/л. Протеинурия -0,3 г/л.

В препарате 16 клубочков, два из них склерозированы полностью, еще в 4 клубочках – ишемия капиллярных петель. Остальные клубочки без особенностей.

Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 40-50% почечной паренхимы.

Неспецифическая инфильтрация интерстиция лимфоцитами, в зонах склероза с явлениями тубулита до 4-5 клеток на срез канальца (преимущественно в атрофичных канальцах). Многие атрофичные канальцы содержат белковые цилиндры

Артерии – без особенностей

Артериолы – выраженный преферический нодулярный и трансмуральный артериологалиноз

Заключение:

Хроническая СНИ-нефротоксичность.

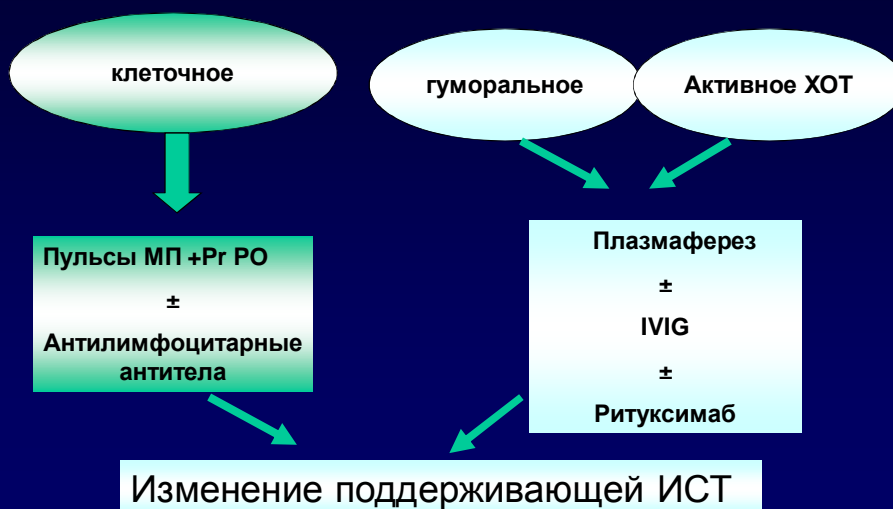
Тубуло-интерстициальное отторжение

Лечение:

снижение дозы ЦиА.

Усиление ИСТ

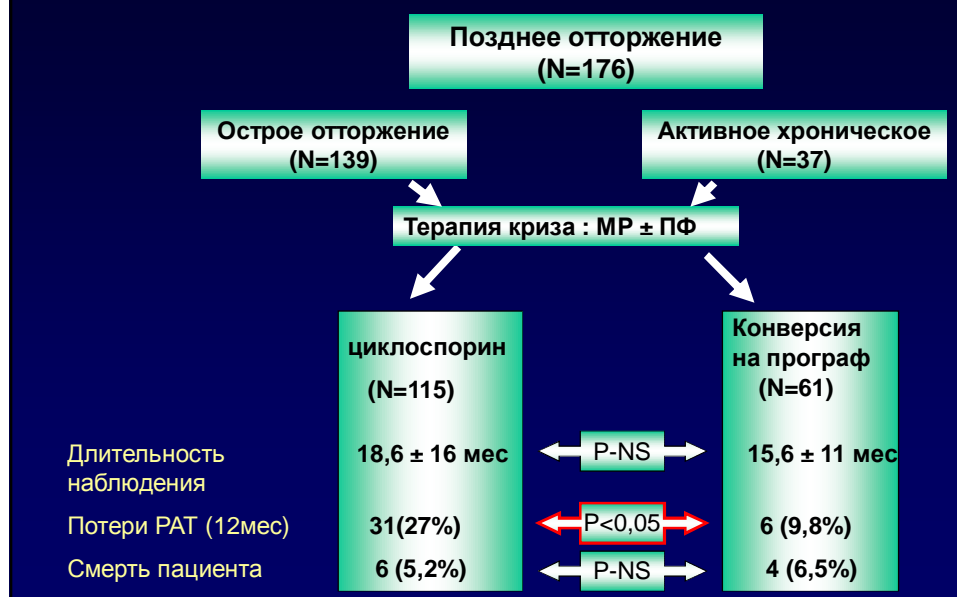
Лечение острого отторжения



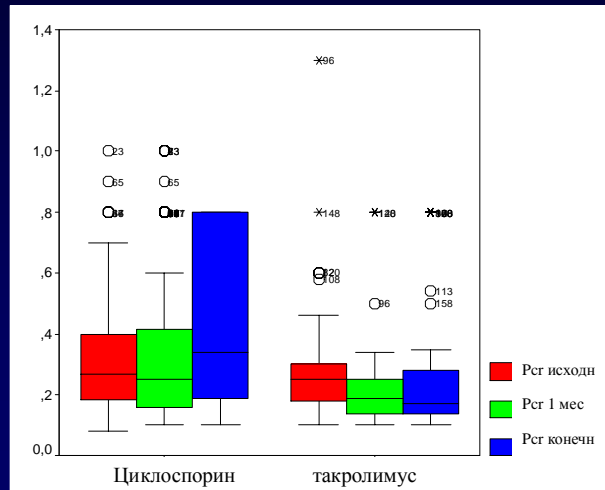
Конверсия на такролимус при остром отторжении трансплантата (пересадка почки)

Автор	Год	Источник	Кол-во пациентов	Процент успеха (%)
Jordan et al. ⁶	1999	Питсбург, США	169	74.0
Woodle et al. ⁷	1996	Многоцентровое, США	73	78.0
Turner et al. ⁸	1998	Чикаго, США	48	65.0
Kliem et al. ⁹	1999	Ганновер, Германия	71	79.0
Hauser et al. ¹⁰	1997	Нюрнберг, Германия	46 перешли рано 31 перешли поздно	95.0 70.0
Dudley et al. ¹¹	2001	Многоцентровое, Европа	61	93.4/91.2

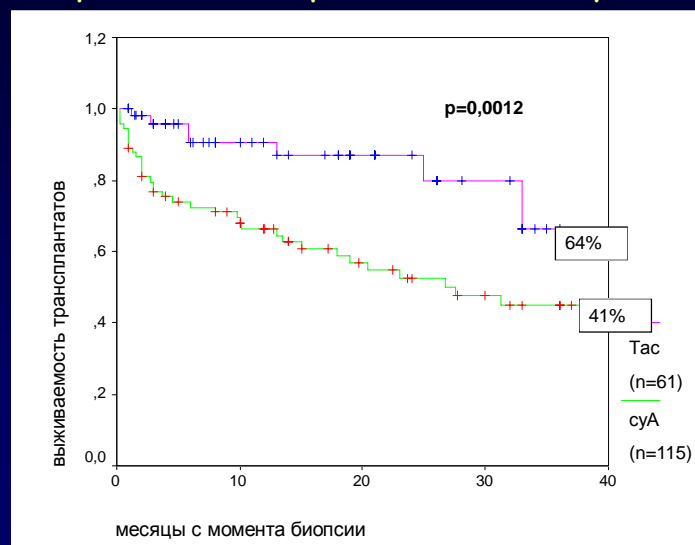
Иммуносупрессия при позднем отторжении



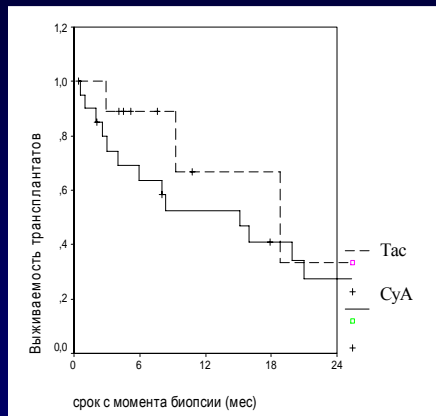
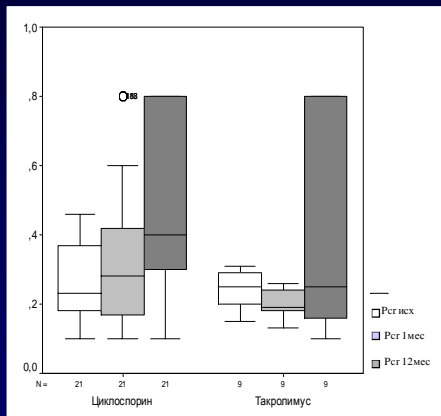
Динамика функции трансплантата при позднем отторжении в зависимости от режима ИСТ



Выживаемость РАТ после конверсии ЦИА на Так по поводу позднего острого отторжения в сравнении с продолжением СуА

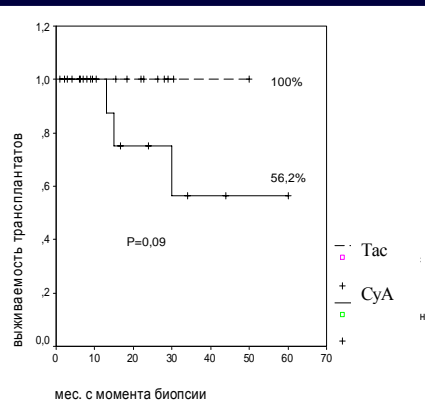
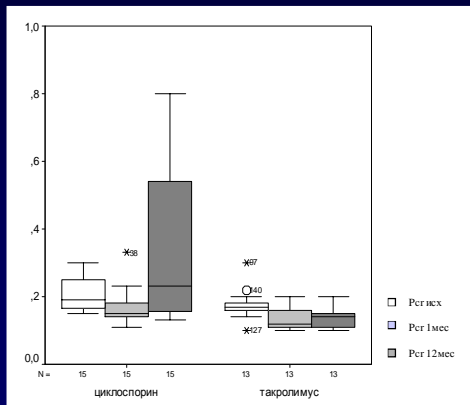


Конверсия на такролимус при активном ХОТ



НИИТиО 2011г

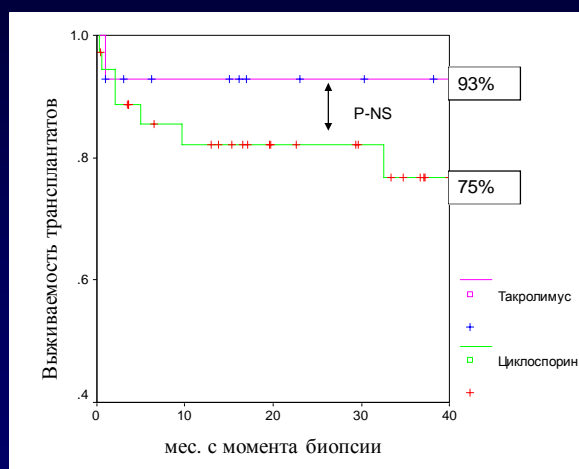
Конверсия на такролимус при пограничных изменениях

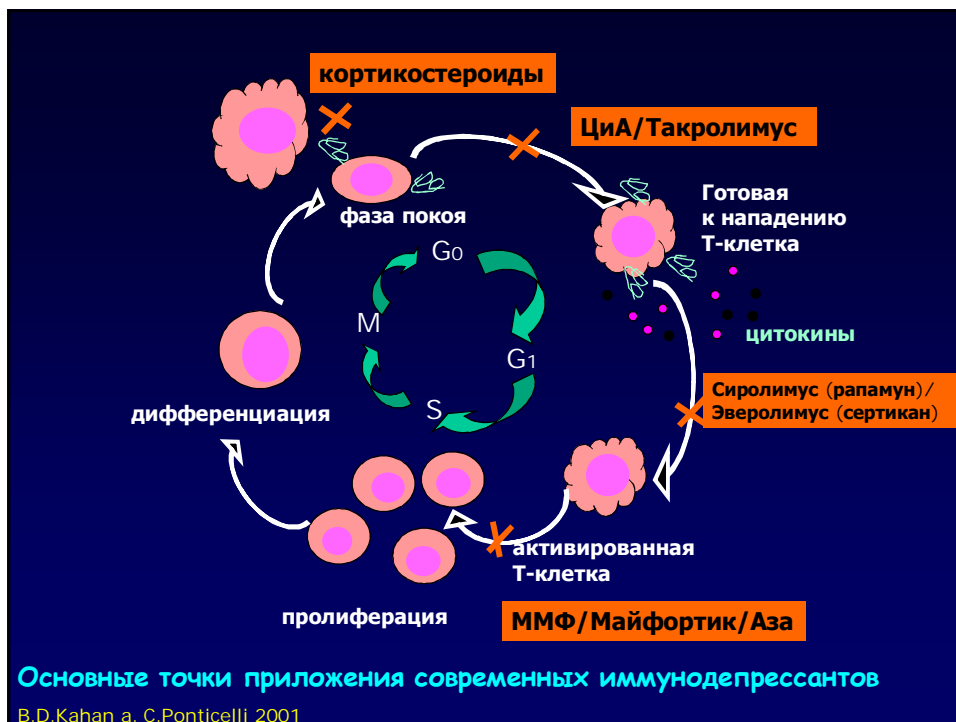


НИИТиО 2011г



ВЫЖИВАЕМОСТЬ трансплантатов в зависимости от ИСТ (группа 3)





Подходы к лечению СНИ - нефротоксичности

дисфункция



СуА-нефротоксичность

Снижение дозы СуА
+ полная доза МФ
(n=96)

ИПС с
минимизацией СуА
(n=46)

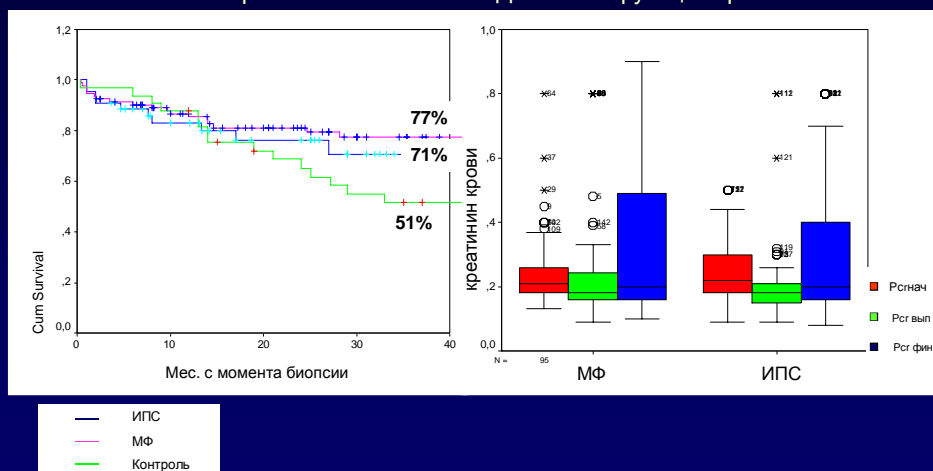
Конц. СуА	70-90 нг/мл		25-40 нг/мл
Снижение дозы СуА	на 25%	<0,05	на 58%
Потеря трансплантата	28,7%	NS	26,6%
Отторжение	4,2%	NS	8,8%
1-летняя выживаемость	81%	NS	76%
3-летняя выживаемость	77%	NS	71%
ex	5,2%	NS	6,6%
Отмена (П/Э)	3%	<0,05	11%

ФГУ ФНЦ ТиО 2010г

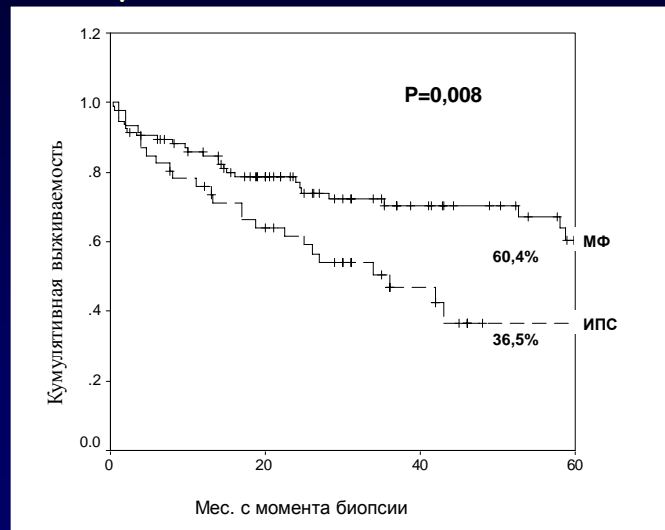
Выживаемость и функция транспланта при СНИ -нефротоксичности в зависимости от режима иммуносупрессии.

Выживаемость трансплантатов

Динамика функции трансплантата



Кумулятивный показатель эффективности терапии, в зависимости от терапевтической тактики.



ФГУ ФНЦ ГиО 2010г

Подходы к лечению CNI-нефротоксичности

дисфункция

СуА-нефротоксичность

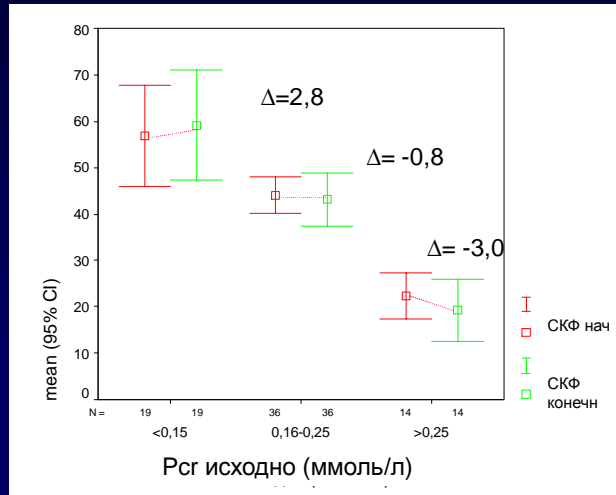
Снижение дозы СуА
+ полная доза МФ
(n=96)

ИПС с
минимизацией СуА
(n=46)

Конц. СуА	70-90 нг/мл		25-40 нг/мл
Снижение дозы СуА	на 25%		на 58%
Потеря трансплантата	27%	NS	26,6%
1-летняя выживаемость	81%	NS	76%
3-летняя выживаемость	77%	NS	71%

Факторы снижающие эффективность: отторжение, ТМА, ТИС >50%

Динамика функции трансплантата после конверсии на эверолимус в зависимости от исходной функции (n=69)



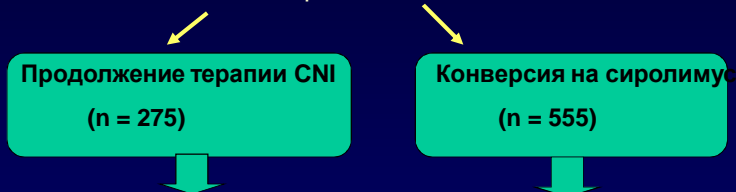
длительность наблюдения - $16,3 \pm 11,3$ мес

ФГУ ФНЦ ТиО 2010г

CONVERT study –поздняя конверсия (результаты 24 мес наблюдения)

830 пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина (CsA /Тас)

Рандомизация через 6-120 мес после АТП:

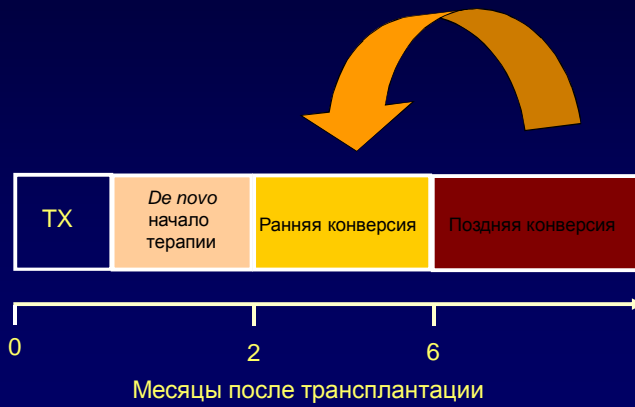


Улучшение GFR , если исходно GFR > 40 мл/мин
ОДНАКО
Нет преимуществ при исходном GFR < 40 мл/мин
улучшение GFR было обратно пропорционально исходному уровню протеинурии на момент конверсии

Schena F et al. *Transplantation* 2009;87:233-42

стратегия применения эверолимуса при трансплантации почки

CNI минимизация/элиминация и конверсия на эверолимус



Pascual J. 2006,2007; Campistol JM., 2008