

Спектр заболеваний,  
ассоциированных с высоким  
риском рецидива после  
трансплантации почки

Екатеринбург

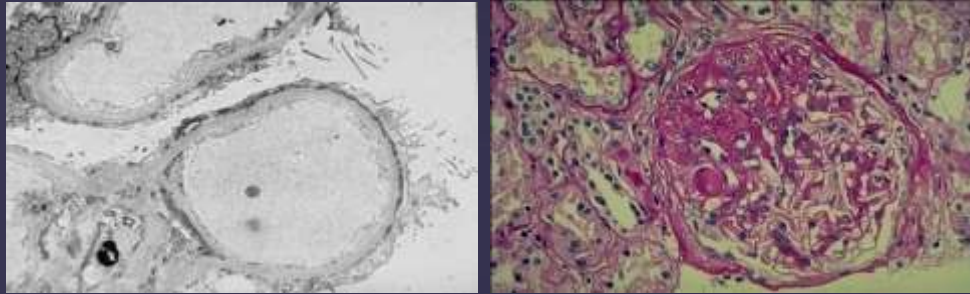
05.12.2015

Е.В. Захарова

- ❑ Наиболее часто рецидивирующие заболевания
- ❑ Частота рецидивирования
- ❑ Факторы риска рецидива
- ❑ Клинические проявления
- ❑ Сроки возникновения рецидива
- ❑ Риск потери трансплантата вследствие рецидива
- ❑ Влияние особенностей донора
- ❑ Сроки проведения трансплантации
- ❑ Профилактика рецидива
- ❑ Лечение рецидива

Нозологическая форма	Частота рецидивов
Гломерулонефриты	
Идиопатический (первичный) ФСГС	20-50%
Идиопатическая (первичная) МН	10-42%
IgA-нефропатия	20-40% (морфологически до 60%)
Системные заболевания	
ANCA-ассоциированные васкулиты	5-20%
Синдром Гудпасчера	5% (до 50% при + а/т к ГБМ)
Системная красная волчанка	2-10% (морфологически 30-50%)
Заболевания, ассоциированные с дисрегуляцией комплемента	
МПГН II типа (болезнь плотных депозитов)	80-100%
Атипичный ГУС	30-50%
Прочие заболевания	
Первичная гипероксалурия	100%
Диабетическая нефропатия	50-100%
Амилоидоз	5-33%
Болезнь Фабри	

# Идиопатический ФСГС/БМИ



## Повреждение малых отростков подоцитов Т-клеточная патология (фактор проницаемости)

### ➤ БМИ

- ✓ Т-клеточная дисфункция – выброс цитокинов – нарушение проницаемости гломерулярного фильтра для альбумина

### ➤ ФСГС (идиопатический)

- ✓ патогенез до конца не изучен, основные факторы – щелевая диафрагма, цитоскелет подоцитов (синаптоподин, сфинглолипиды) и их связь с ГБМ (интегрины)
- ✓ в отличие от БМИ, при ФСГС Т-клеточная дисфункция сопровождается продукцией факторов роста, гипертрофией клубочков и прогрессированием нефропатии

## Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis

Растворимый рецептор урокиназы (suPAR) – повышен у 2/3 больных с ФСГС но не повышен ни при какой иной гломерулопатии

В модели на мышах – активирует  $\beta 3$  интегрин подоцитов, вызывая распластывание малых отростков

C. Wei et al. *Nature Medicine* 17, 952-960 (2011) doi:10.1038/nm.2411

## Идиопатический (первичный) ФСГС

### Вторичные ФСГС:

#### 1. Семейный

- ✓ Мутации  $\alpha$ -actinin 4
- ✓ Мутации NPHS1 (нефритн)
- ✓ Мутации NPHS2 (подоцин)
- ✓ Мутации WT-
- ✓ Мутации TRPC6
- ✓ Мутации SCARB2 (LIMP2)
- ✓ Мутации INF2 (формин)
- ✓ Мутации CD2-ассоциированного белка
- ✓ Митохондриальные цитопатии

#### 4. Адаптивный структурно-функциональный ответ, вероятно медируемый гипертрофией клубочков или гиперфильтрацией

- 4.1 Уменьшение массы почечной ткани
  - ✓ Олигомеганефрония
  - ✓ Единственная почка (агенезия)
  - ✓ Дисплазия почечной ткани
  - ✓ Кортикальный некроз
  - ✓ Рефлюкс-нефропатия
  - ✓ Нефрэктомия
  - ✓ Хроническая трансплантационная нефропатия
- 4.2 Изначально нормальная масса почечной ткани
  - ✓ Сахарный диабет
  - ✓ Гипертензия
  - ✓ Ожирение
  - ✓ Врожденные «синие» пороки сердца
  - ✓ Серповидно-клеточная анемия

#### 2. Вирус-ассоциированный

- ✓ ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- ✓ Парвовирус В19

#### 5. Злокачественные новообразования (лимфома)

#### 3. Лекарства

- ✓ Героиновая нефропатия
- ✓ Интерферон- $\alpha$
- ✓ Литий
- ✓ Памидронат/алендронат
- ✓ Анаболические стероиды

#### 6. Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях

- ✓ Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, малоиммунный ГН)
- ✓ Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
- ✓ Мембранозная гломерулопатия
- ✓ Тромботическая микроангиопатия

- ❑ Частота рецидивов 20—50%
- ❑ Патогенез рецидивов
  - Чем выше концентрация suPAR перед трансплантацией – тем выше риск рецидива
  - У пациентов, но отвечающих на иммуносупрессивную терапию по поводу рецидива уровень suPAR устойчиво повышен

Wei C, et al. Nat Med 2011; 17(8):952-60

- ❑ Клиника: массивная протеинурия, АГ, дисфункция трансплантата
- ❑ Время возникновения рецидива: в течение первого года после Tx, часто в первые дни и даже часы
- ❑ Морфология: на ранних стадиях выглядит как БМИ при световой микроскопии, при ЭМ – распластывание малых отростков подоцитов
- ❑ Дифференциальный диагноз: ФСГС de novo, ВИЧ-нефропатия, парвовирус В19
- ❑ Риск потери трансплантата до 50%
- ❑ Tx от живого донора – не влияет на риск рецидива

# Лечение

- Плазмаобмен (8-12 процедур в режиме 3-4 раза в неделю с обменом 1,5 ОЦК с замещением 5% альбумином)
  - Нет РКИ
  - Результаты лучше, если ПА проводить сразу при появлении протеинурии
  - Признаки нефросклероза при биопсии трансплантата – предиктор неблагоприятного исхода (50% не отвечают на ПО или демонстрируют повторные рецидивы)
  - Профилактические плазмаобмены = за небелю до трансплантации (живой донор) или за 24 часа до трансплантации (трупный донор)
- иАПФ/БРА в максимальных дозах
- Высокие дозы циклоспорина
- Плазмаобмены + циклофосфамид
- Плазмаобмены + ритукисмаб 2-6 введений по 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 1-2 недели, время до достижения ответа – до 9 месяцев

# Мембранозная нефропатия

**МН** - ИК повреждение с формированием субэпителиальных депозитов

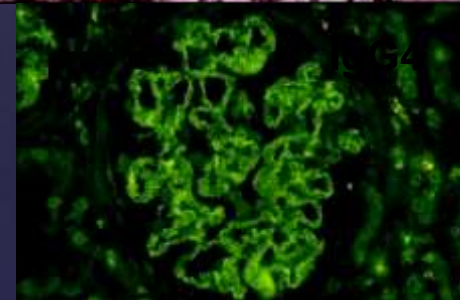
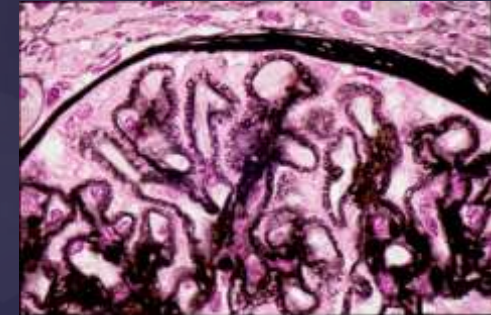
- **Идиопатическая** > 80%

Антиген-мишень: mPLAR (рецептор антифосфолипазы A2 M-типа), открыт в 2009г., находится в подоцитах. Другие антигены? Триггер образования а/т к mPLAR? *D. Salant, WCN 2011*

а/т к mPLAR не выявляются при ФСГС и ДН, исчезают на фоне ИС

Наличие а/т к mPLAR - дифф. ДЗ идиопатической и вторичной МН? (из 94 б-х с идиопатической МН 69% имели а/т к mPLAR в крови и в почечной ткани, при вторичной МН – ни у одного больного. *E. Hoxha, ASN 2011*)

- **Вторичная**





<p style="text-align: center;"><b>Аутоиммунные</b></p> <p>Аутоиммунные заболевания  Системная красная волчанка  Ревматоидный артрит  Смешанное заболевание соединительной ткани  Дерматомиозит  Анкилозирующий спондилит  Системная склеродермия  Миастения gravis  Буллезный пемфигоид  Аутоиммунный тиреоидит  Синдром Шегрена  Височный артериит  Болезнь Крона  Реакция трансплантат-против хозяина</p>	<p style="text-align: center;"><b>Инфекции</b></p> <p>Гепатит В  Гепатит С  Вирус иммунодефицита человека  Малярия  Шистосомиаз  Филяриаз  Сифилис  Эндокардит (вызванный энтерококком)  Энтерококкоз  Лепра</p>
<b>Злокачественные новообразования</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Карциномы</b></p> <p>Легких  Пищевода  Толстой кишки  Молочной железы  Желудка  Почки  Яичников  Простаты  Полости рта и гортани</p>	<p style="text-align: center;"><b>Не карциномы</b></p> <p>Ходжкинская лимфома  Не-ходжкинская лимфома  Хронический лимфолейкоз  Мезотелиома  Меланома  Опухоль Вильмса  Аденома печени  Ангиофолликулярная лимфома  Шваннома  Нейробластома  Ганглионейрома надпочечников</p>
<p style="text-align: center;"><b>Лекарства/токсины</b></p> <p>Золото  Пеницилламин  Буцилламин  Ртутные препараты  Каптоприл  Пробеницид  Триметадион  Нестероидные противовоспалительные препараты  Ингибиторы циклооксигеназы-2  Клопидогрель  Литий  Формальдегид  Углеводородные соединения</p>	<p style="text-align: center;"><b>Редкие</b></p> <p>Сахарный диабет (ассоциация ли причина?) Саркоидоз  Серповидно-клеточная анемия  Поликистоз  Дефицит <math>\alpha</math>1-антитрипсина  Болезнь Вебера-Кристиана  Первичный билиарный цирроз  Системный мастоцитоз  Синдром Гиен-Барре  Уртикарный васкулит  Гемолитико-уремический синдром  Герпетиформный дерматит  Миелодисплазия</p>

- ❑ Частота рецидивов 10-42%
- ❑ Патогенез рецидивов; связывание циркулирующих антител к PLA2R1 с подоцитами донорской почки
- ❑ Исследование у пациентов с рецидивами МН и МН de novo
  - 5/10 пациентов с рецидивом МН имели циркулирующие антитела к PLA2R1 и антиген PLA2R1 в составе иммунных комплексов
  - Не найдены ни у одного пациента с МН de novo

Debiec H, et al. AJT 2011;11:2144-52
- ❑ Клинические проявления рецидива:
  - умеренная протеинурия (0,5 г\л)
  - умеренное нарушение функции трансплантата (креатинин 130-140 мкмоль\л)
- ❑ Сроки развития рецидива:
  - как правило в течение первых двух лет после Tx
  - возможно через 10-12 месяцев
- ❑ Потери трансплантата:
  - у части больных 10-15% в течение 10 лет (также как в среднем в популяции пациентов с почечным трансплантантом)
  - у части больных с рецидивами – до 50%
- ❑ Tx от живого донора – не влияет на риск рецидива

## Лечение:

- ❑ Стандартные режимы иммуносупрессии (циклоsporин, ММФ и преднизолон) не предотвращают развитие рецидива
- ❑ иАПФ/БРА - с целью снижения протеинурии и контроля АД
- ❑ Антилипидемическая терапия
- ❑ Иметь в виду возможность тромбоза почечной вены
- ❑ Спонтанные ремиссии развиваются редко
- ❑ Стероиды – неустойчивый ответ
- ❑ Циклфосфамид, циклоsporин, такролимус – не эффективны

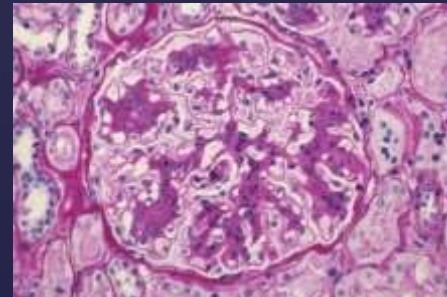
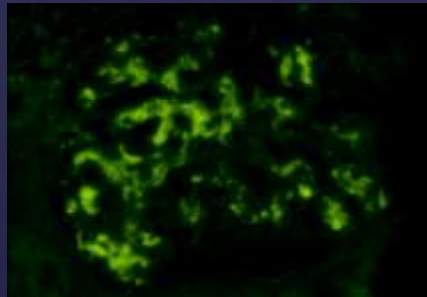
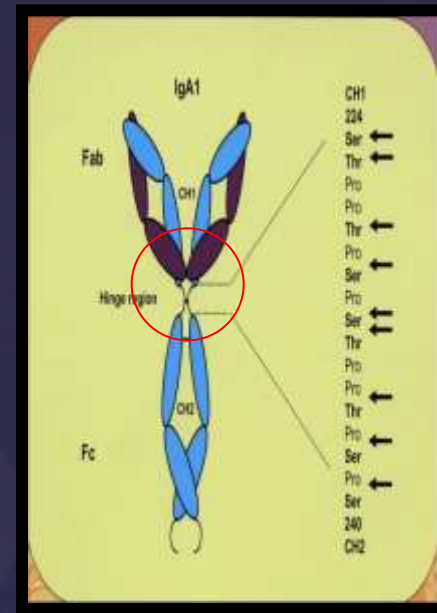
Stahl, R. NEJM 2010;363:496-498

- ❑ Ритуксимаб – наиболее эффективен при раннем начале терапии

El-Zoghby, ZM. AJT 2009;9:2800-2807

## Ig-A нефропатия (Болезнь Берже+ ПШГ)

- повреждение сосудов иммунными депозитами IgA
- Этиология не ясна, известно что развивается иммунный ответ на инфекцию ВДП
- Недогликозилирование в шарнирной области IgA<sub>1</sub>, где 9 а/к могут быть связаны с N-ацетил галактозамином
- Аберрантно гликозилированные молекулы IgA<sub>1</sub> плохо выводятся, образуют агрегаты, связываются с IgG, активируют комплемент
- Обсуждается, что взрослые пациенты с болезнью Берже страдают субклинической формой геморрагического васкулита

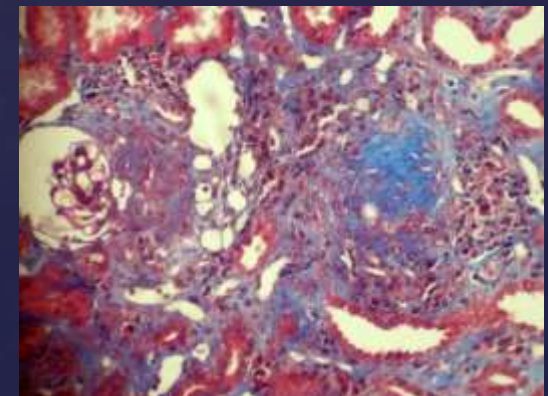
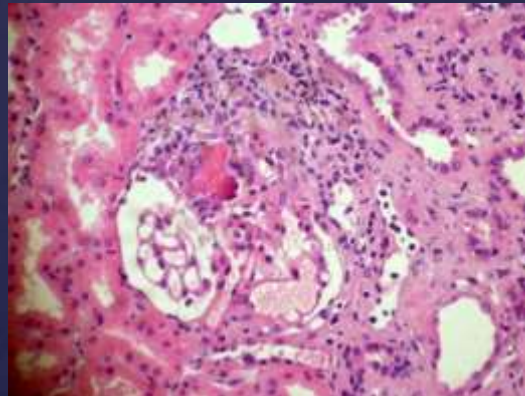
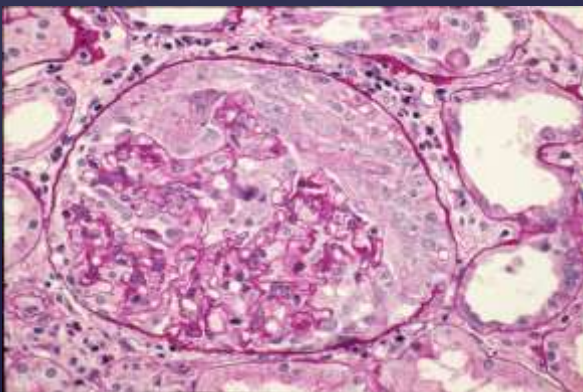


- Частота рецидивов 20-40% (морфологически до 60%)
- Факторы риска рецидивов
  - Клинические предикторы отсутствуют
  - Наибольшее значение имеет продолжительность функционирования трансплантата
- Клинические проявления
  - У большинства пациентов – субнефротическая протеинурия
  - Реже – микрогематурия
  - Функция трансплантата обычно не страдает
- Время развития рецидива
  - В среднем 2,5 года после трансплантации
  - Нарушение функции трансплантата – после 5 лет

- ❑ Потери трансплантата
  - В целом 2-16%
  - 10% через 10 лет после Tx
  - В течение первых 3 лет – редко
- ❑ Выживаемость трансплантата
  - Первые 5-10 лет хорошая
  - После 10-12 лет снижается
- ❑ Повторная трансплантация
  - Частота рецидивов возрастает до 60%
  - Выживаемость трансплантата хорошая, особенно если рецидивы поздние и потеря первого трансплантата поздняя
- ❑ Особенности донора – частота рецидивов несколько выше при Tx от родственных доноров
- ❑ Профилактика рецидивов
  - иАПФ/БРА
  - ММФ?
- ❑ Лечение рецидива
  - иАПФ/БРА
  - Контроль АД

# ANCA-ассоциированные васкулиты

- ❑ **Этиологические факторы: инфекция (S. Aureus и др.), силикон, гидралазин, пропилтиоурацил, кокаин+левамизол**
- ❑ **Активация Т-лимфоцитов, высвобождение цитокинов, PR-3 и MPO мобилизуются из гранул, повышается их экспрессия на наружной мембране клеток, +стимуляция В-лимфоцитов, продуцирующих ANCA**
- ❑ **Связывание ANCA с нейтрофилами и моноцитами - активация, дегрануляция и высвобождение оксидантов (оксидативный взрыв), адгезия к эндотелию сосудов и повреждение эндотелия**
- ❑ **Активированные полиморфноядерные нейтрофилы обладают цитотоксическим и протеолитическим потенциалом**
- ❑ **Активация комплемента бактериями**
- ❑ **Опсонизация и повреждение нейтрофилов**
- ❑ **Активируется альтернативный путь комплемента - C5 компонент комплемента – хемоаттрактант нейтрофилов**



- ❑ Частота рецидивов 5-20%
- ❑ Факторы риска рецидива
  - Активность заболевания на момент трансплантации
  - Риск меньше при ограниченных формах васкулита
- ❑ Время возникновения рецидива : 2,5 – 4 года после Tx
- ❑ Клинические проявления
  - Не все рецидивы протекают с поражением трансплантата
  - Изолированные внепочечные проявления возможны, даже если их не было до Tx
  - Протеинурия, микрогематурия, нарушение функции трансплантата
- ❑ Титры ANCA
  - Не являются предикторами рецидива
  - Тем не менее их следует мониторировать, у пациентов с постоянно высокими титрами риск рецидива выше
- ❑ Сроки трансплантации
  - Пациенты должны быть в ремиссии к моменту трансплантации
  - У пациентов с тлеющими проявлениями поражения ЛОР-органов отсрочка Tx не улучшает исходы
- ❑ Потери трансплантата - 8% через 10 лет
- ❑ Выживаемость пациентов и трансплантата не отличается от таковой при тХПН в исходе других заболеваний
- ❑ Особенности донора – не влияют на риск рецидивов

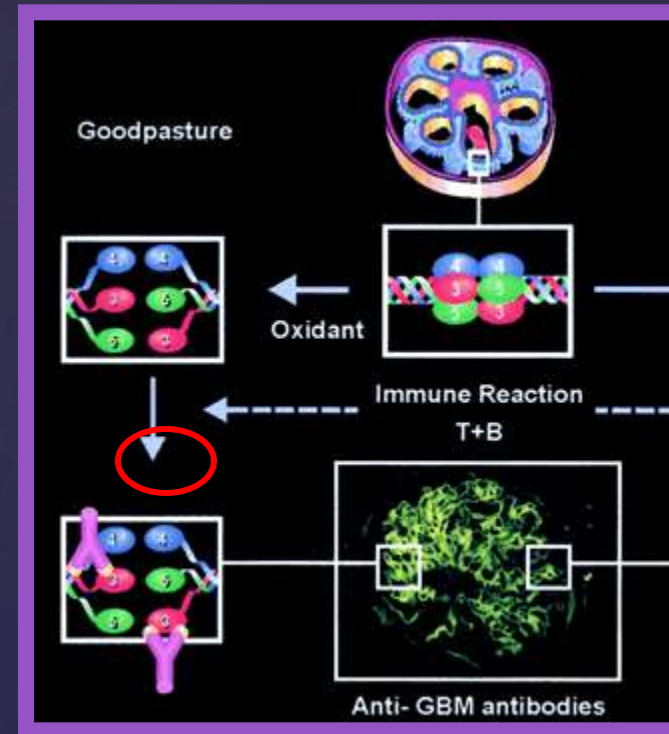


## Лечение

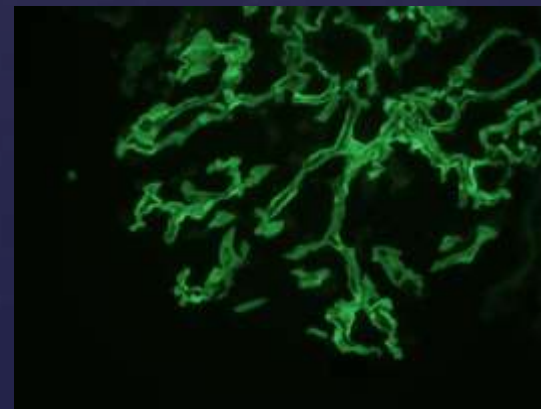
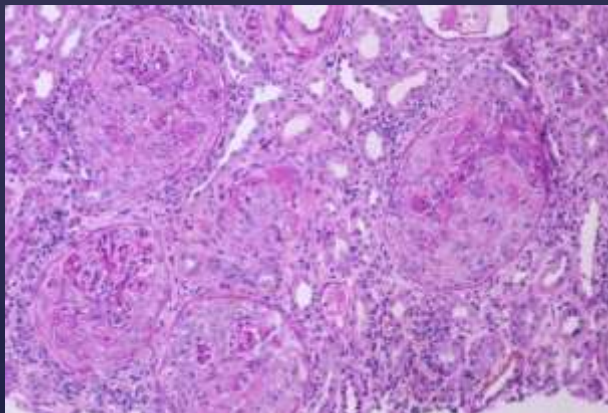
- «Пульсы» метилпреднизолона
- Ритуксимаб – эффективен для лечения исходного заболевания, есть отдельные сообщения об эффективности при рецидивах в трансплантате
- Циклофосфамид

# Анти-ГБМ болезнь (синдром/болезнь Гудпасчера)

- **Этиологические факторы**
  - Вирусная инфекция (вирус гриппа А2)
  - Органические растворители, углеводороды
  - Курение
  - Металлическая пыль
  - Кокаин
- **Специфические а/т к ГБМ**
- **Мишень для а/т - неколлагеновый домен 3 цепи коллагена IV типа (а/т Гудпасчера)**
- **Связывание а/т с мишенями в гломерулярных и альвеолярных мембранах**
- **Основные органы-мишени: почки и легкие**



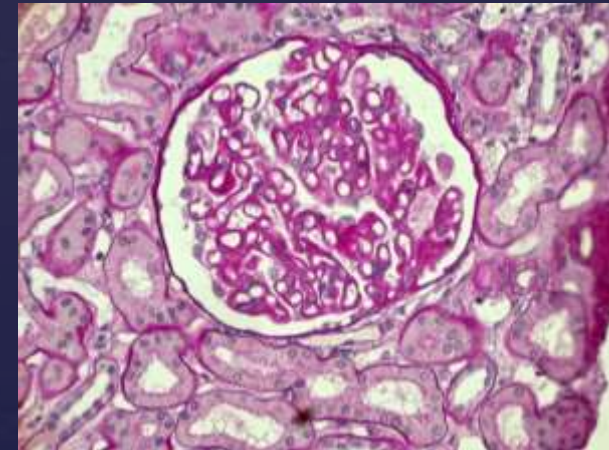
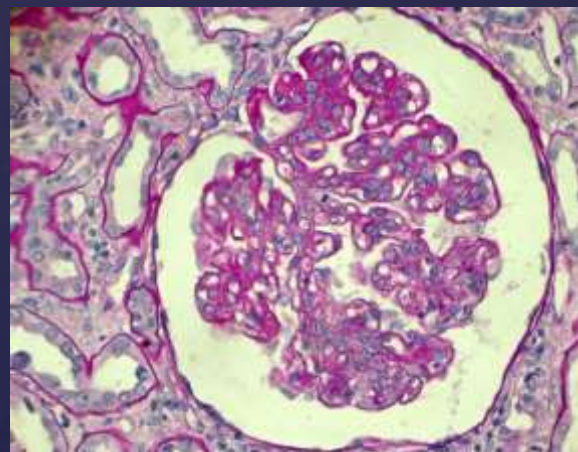
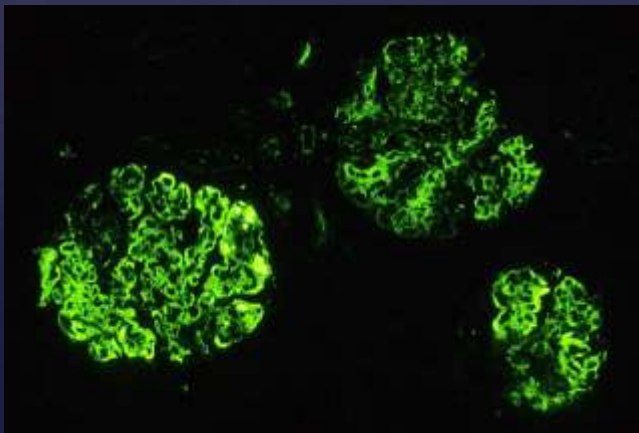
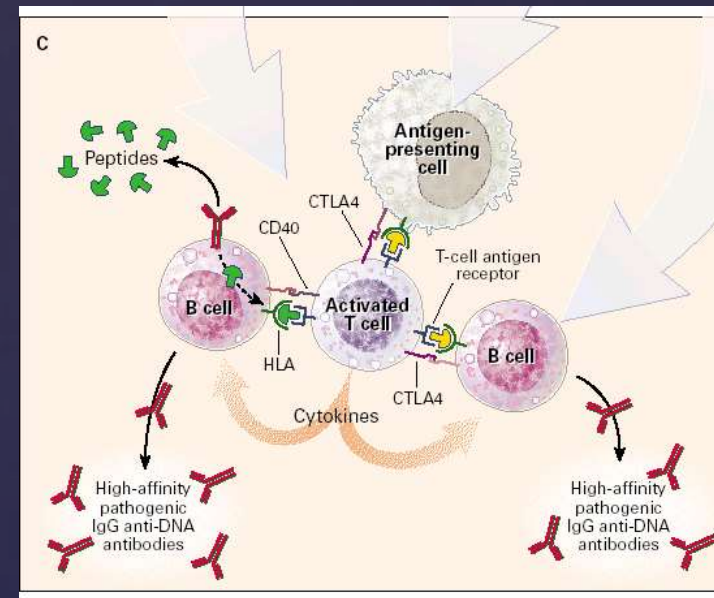
Hudson; JASN 15: 2514, 2004



- Частота рецидивов 5% (до 50% при + а/т к ГБМ)
- Факторы риска рецидива
  - Циркулирующие антитела к ГБМ
  - Отсутствие антител к ГБМ более 6 месяцев – риск рецидива менее 5%
- Лечение
  - Кортикостероиды
  - Циклофосфамид
  - Плазмаобмены
- Посттрансплантационная анти-ГБМ болезнь у больных с синдромом Альпорта – может развиваться вследствие аутоиммунной реакции на неоантигены трансплантата

# Системная красная волчанка

- Нарушение иммунной толерантности к ядерному материалу
- Нарушения клиренса апоптотических клеток
- Нарушение функции Т-лимфоцитов и синтез провоспалительных цитокинов
- Продукция антиядерных и других аутоантител
- Прямое повреждающее действие аутоантител
- Иммунные комплексы - циркулирующие и образующиеся *in situ*
- Тромбоваскулит - в рамках АФС (антифосфолипидные а/т)



- ❑ Частота рецидивов 2-10% (морфологически 30-50%)
- ❑ Факторы риска рецидива
  - Женский пол
  - Молодой возраст
  - Этнические особенности
  - Повышенные а/т к ДНК к моменту Tx не являются предикторами рецидива
- ❑ Клинические проявления
  - Серологические маркеры не имеют большого значения
  - Протеинурия, микрогематурия, функция обычно не нарушена
  - Гистологический тип обычно соответствует таковому в собственных почках, реже – может быть иным
- ❑ Сроки развития рецидива – в среднем 3 года после Tx
- ❑ Выживаемость пациентов – не отличается от выживаемости в общей популяции трансплантированных больных
- ❑ Выживаемость трансплантата
  - Потери трансплантата вследствие рецидива 2-7%
  - При агрессивном течении несколько выше
- ❑ Особенности донора – существенно не влияют на результаты Tx
- ❑ Сроки трансплантации
  - Трансплантация нежелательна при сохраняющейся активности заболевания
  - Если пациент в ремиссии, трансплантацию откладывать нежелательно – длительное пребывание на диализе ухудшает исходы
  - Сохраняющаяся серологическая активность допустима при отсутствии клинических проявлений

## □ Профилактика рецидива

- Иммуносупрессия после Тх сама по себе снижает риск рецидива

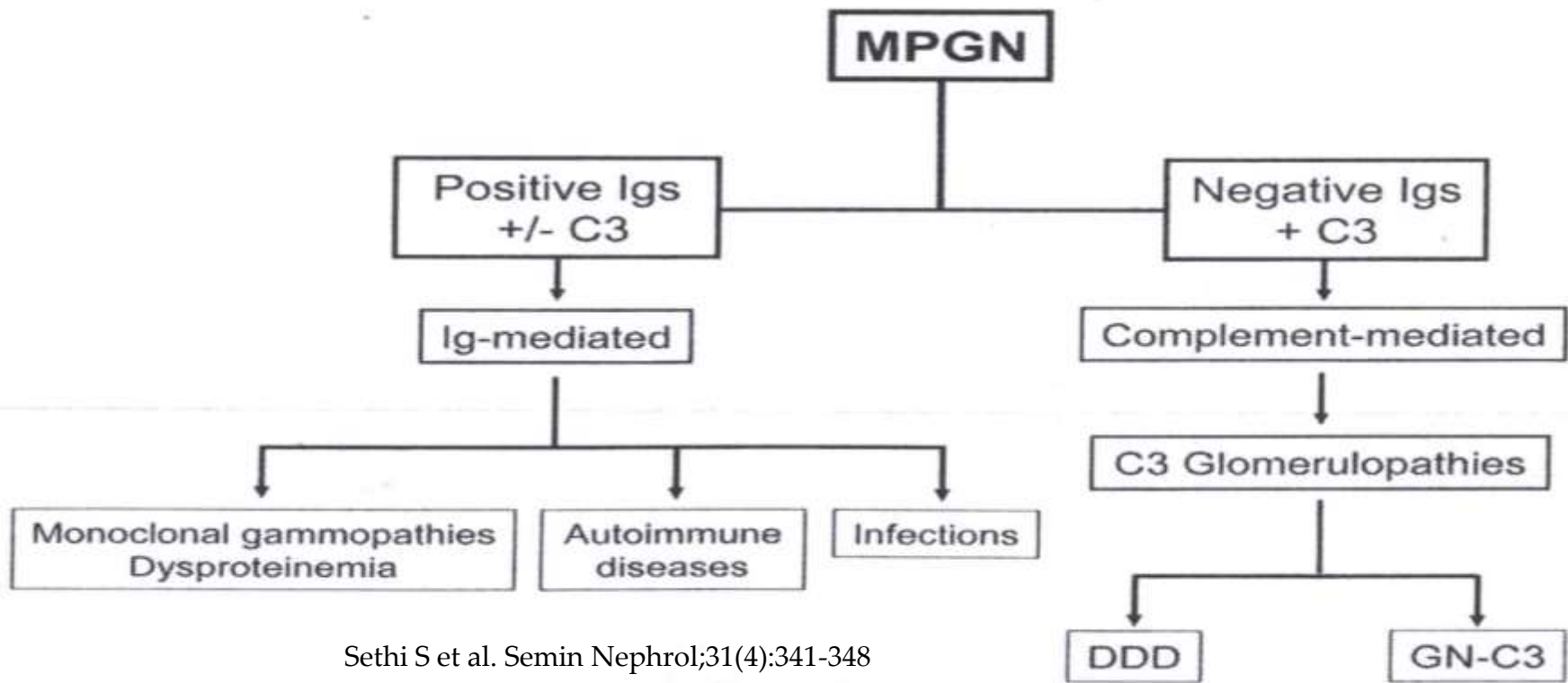
## □ Лечение рецидива

- Высокие дозы кортикостероидов
- Циклофосфамид
- Плазмаферез – отдельные сообщения об успешном применении
- Единичные сообщения о применении ММФ
- Ритукисмаб

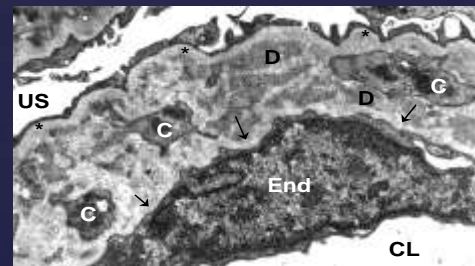
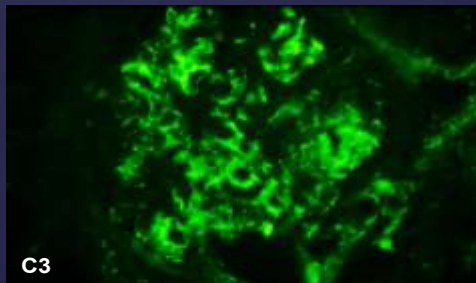
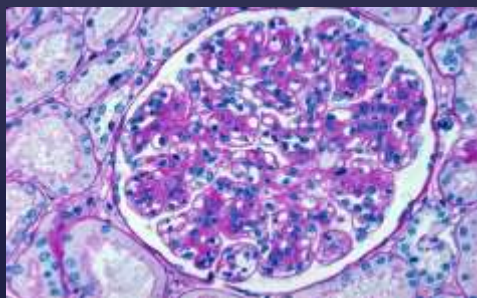
## □ Тромботические осложнения

- До 25% больных
- Ассоциированы с антифосфолипидными антителами и волчаночным антикоагулянтом
- Могут развиваться в любое время после трансплантации, но как правило не в раннем послеоперационном периоде
- Желательно предоперационное назначение антикоагулянтов у пациентов с аКЛ и/или тромбозами в анамнезе

# МПГН – современные представления



Sethi S et al. Semin Nephrol;31(4):341-348





- ❑ Частота рецидивов 80-100%
- ❑ Факторы риска рецидива
  - Молодой возраст
  - Тяжесть поражения по данным биопсии собственных почек/полудуния
  - Гипокомплементемия
  - Уровень C3 Nef фактора не является предиктором
- ❑ Клинические проявления
  - Массивная протеинурия
  - Нарушение функции трансплантата
  - Комплемент может быть в норме
  - Дифференциальный диагноз с трансплантационной гломерулопатией
- ❑ Сроки возникновения рецидива
  - 1,5-4 года после Tx
  - Еще раньше - если выполняются протокольные биопсии
- ❑ Потери трансплантата
  - 15-25% в течение 5 лет
  - Выживаемость Tx хуже, чем у пациентов с другими гломерулярными заболеваниями собственных почек
- ❑ Особенности донора – при родственной Tx риск рецидива выше

## □ Профилактика рецидива

- Выявление и оценка дисрегуляции комплемента
- Инфузии СЗП пре- и посттрансплантационно с заместительной целью

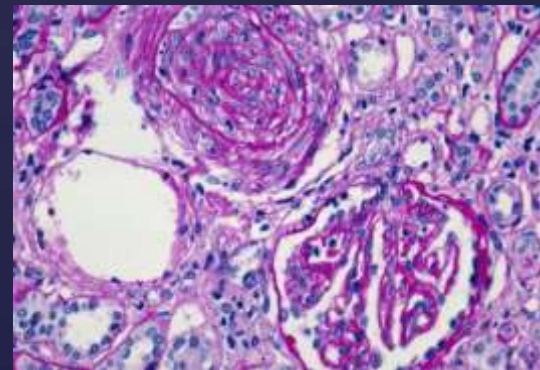
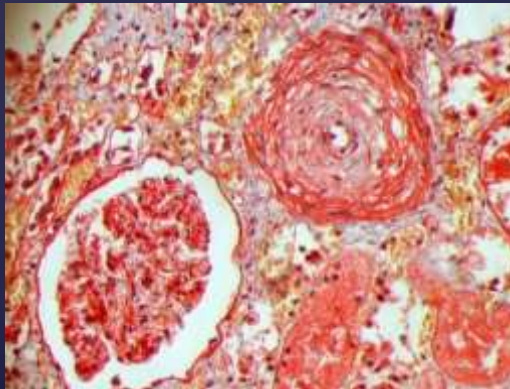
## □ Лечение

- иАПФ/БРА
- Контроль АД
- СЗ Nef
  - Плазмаферез с замещением альбумином
  - Экулизумаб?
- Мутации гена фактора H
  - СЗП и/или плазмаобмены

# Атипичный ГУС – комплемент-ассоциированная ТМА

Угнетение и контроль комплемента	Интегральные белки
Фактор H (CFH), Фактор I (CFI)	C3
MCP (CD46)	Фактор В (CFB)
тромбомодулин	
CFH ауто-антитела	Noris M, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2010; Noris et al <i>NEJM</i> 2009

- ❑ Причина тромбообразования: повреждение эндотелия
- ❑ Генетические дефекты приводят к хронической неконтролируемой активации комплемента
- ❑ CFH ауто-антитела – приобретенная форма, ассоциированная с мутацией в CFHR1 и 3 генов
- ❑ Постоянное образование C5a и C5b – мощных протромботических, провоспалительных и деструктивных молекул
- ❑ Различные триггеры, например инфекции, усиливают активацию и ускоряют поражение жизненно важных органов



□ Частота рецидивов 30-50%

□ Факторы риска рецидива

- Поздняя диагностика аГУС
- Короткий интервал между дебютом и тХПН
- Использование ингибиторов кальциневрина
- Трансплантация от родственного донора

□ Клинические проявления

- Гемолиз, тромбоцитопения
- ТМА при биопсии трансплантата
- Дифференциальный диагноз с возникновением ТМА de novo

□ Сроки развития рецидива - у 80% в течение месяца после Тх

□ Профилактика

- Избегать назначения ингибиторов кальциневрина
- Билатеральная нефрэктомия?
- Плазматерапия
- Трансплантация печени
- Экулизумаб
- Белатасепт?

## Заключение

- ❑ До выполнения трансплантации необходимо установить диагноз основного заболевания во всех случаях, когда это возможно
- ❑ При повторной трансплантации необходимо выяснить причину потери предыдущего трансплантата
- ❑ Модифицировать режимы иммуносупрессии в зависимости от основного заболевания
- ❑ При появлении протеинурии у больного после Tx – выполнить биопсию трансплантата с электронно-микроскопическим исследованием