

Значение отторжения в развитии поздней дисфункция трансплантированной почки

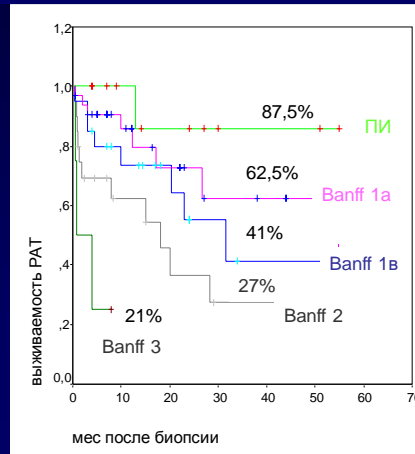
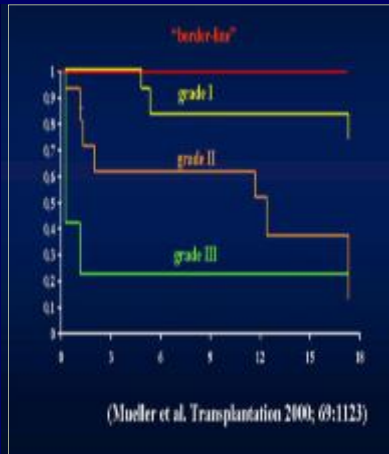
Столяревич Е.С

ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова, Москва

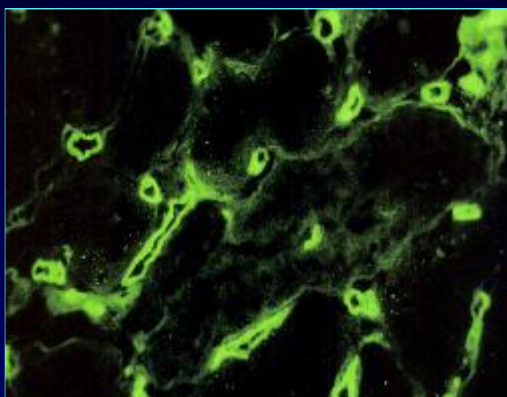
14 июня 2013г



Выживаемость трансплантатов в зависимости от типа отторжения



Критерии гуморального отторжения



Повреждение ткани почки:

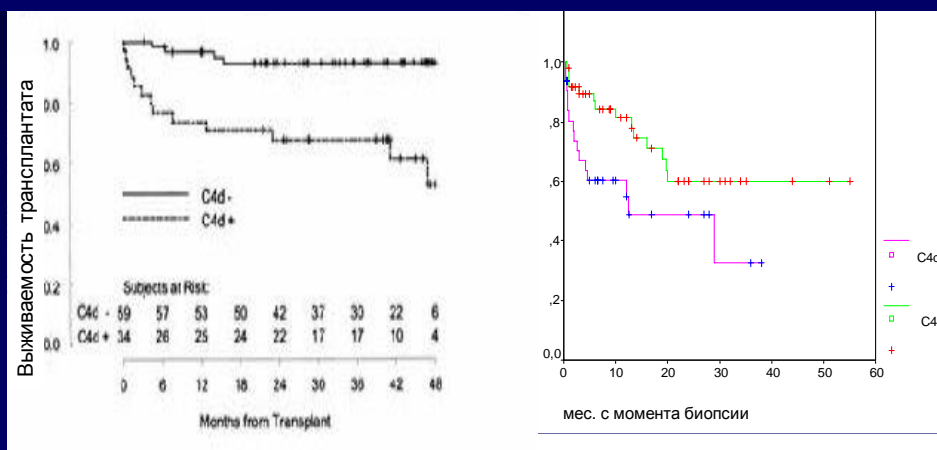
- ОКН
- Воспалительные клетки (включая нейтрофилы) в капиллярах клубочка и/или перитубулярных капиллярах

• Артериит

DSA+



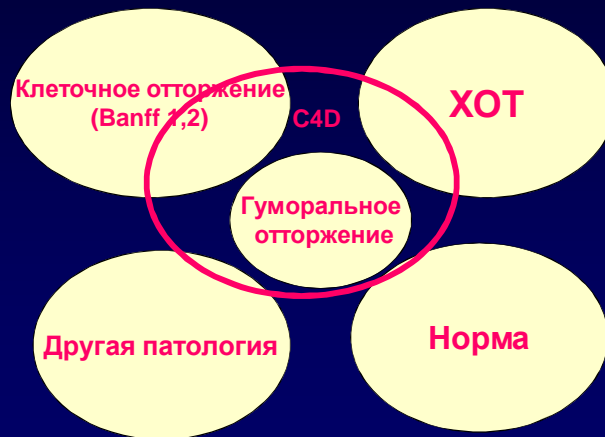
Выживаемость трансплантатов в зависимости от наличия гуморального компонента



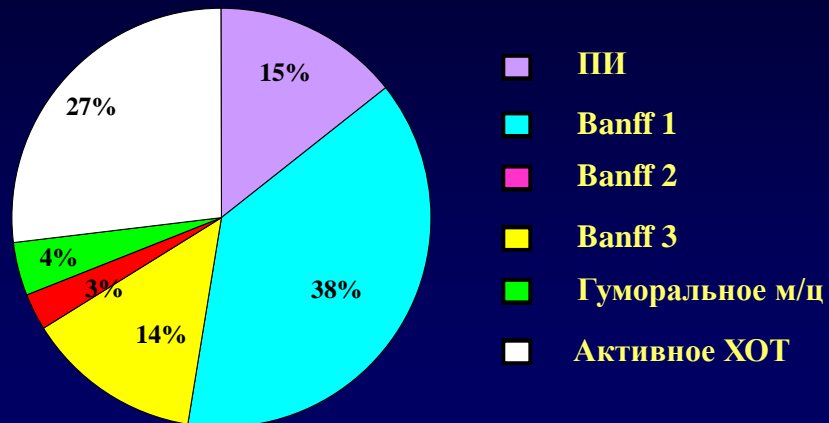
Herzenberg et al JASN 2002

НИИТИО 2007

Свечение C4D в трансплантате



Морфологическая структура отторжения (n=288)



DeKAF-исследование (Deterioration of Kidney Allograft Function)

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

Ретроспективное исследование
(440 индикаторных 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 I 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 Transplant.
Histopathology preliminary
Matas AJ, Leduc R, Gourishankar

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

CR:

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):424-30.

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%

Острое отторжение (клеточное) -19%

Пограничные изменения - 7%

Трансплантационная гломерулопатия -20%

ХТН – 48%

CNI-нефротоксичность -30%

Возвратная/de novo патология – 18%

Нефроангиосклероз -9%

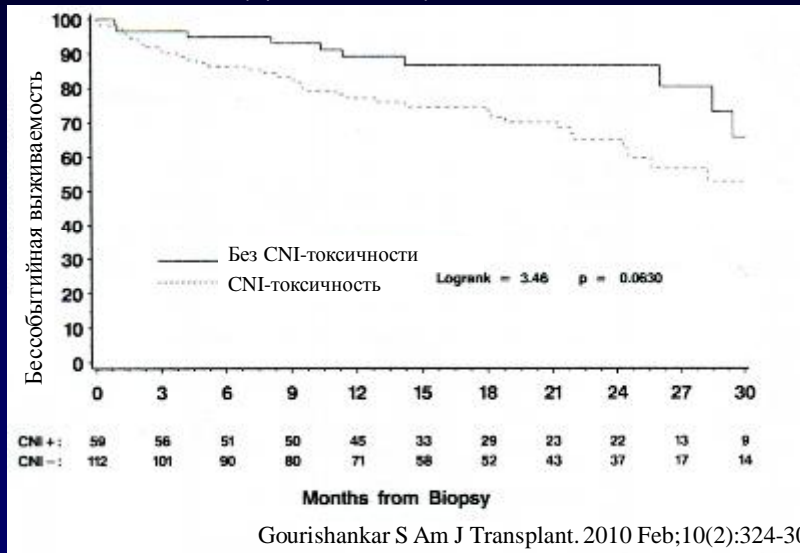
53%

57% пациентов имели DSA либо C4d+

Срок после АТП – 7,5 ± 6,1г

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

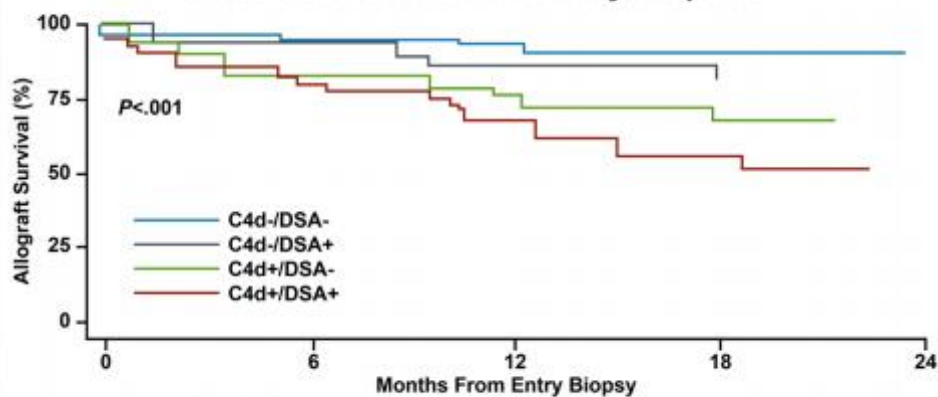
Значение морфологических признаков CNI - нефротоксичности для отдаленного прогноза дисфункции трансплантата



DeKAF: Key Findings to Date

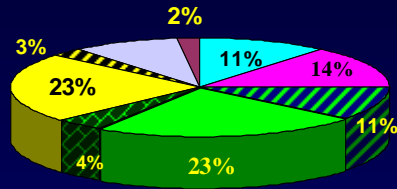
Patients at greatest risk for allograft failure had strong evidence of immunologic activation.

DeKAF Study Graft Survival by Cd4/DSA Group Cross-sectional Cohort Entry Biopsies



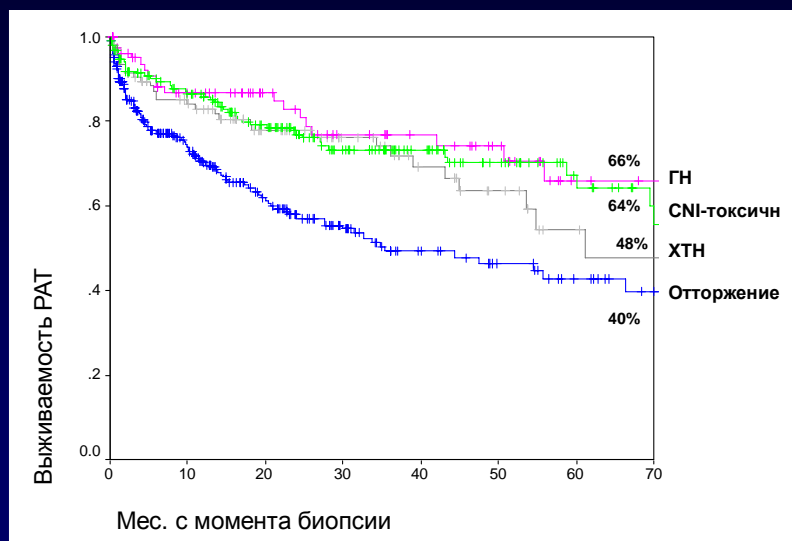
DSA = donor-specific antibodies
 Gaston RS, et al. *Transplantation*. 2010;90:68-74.

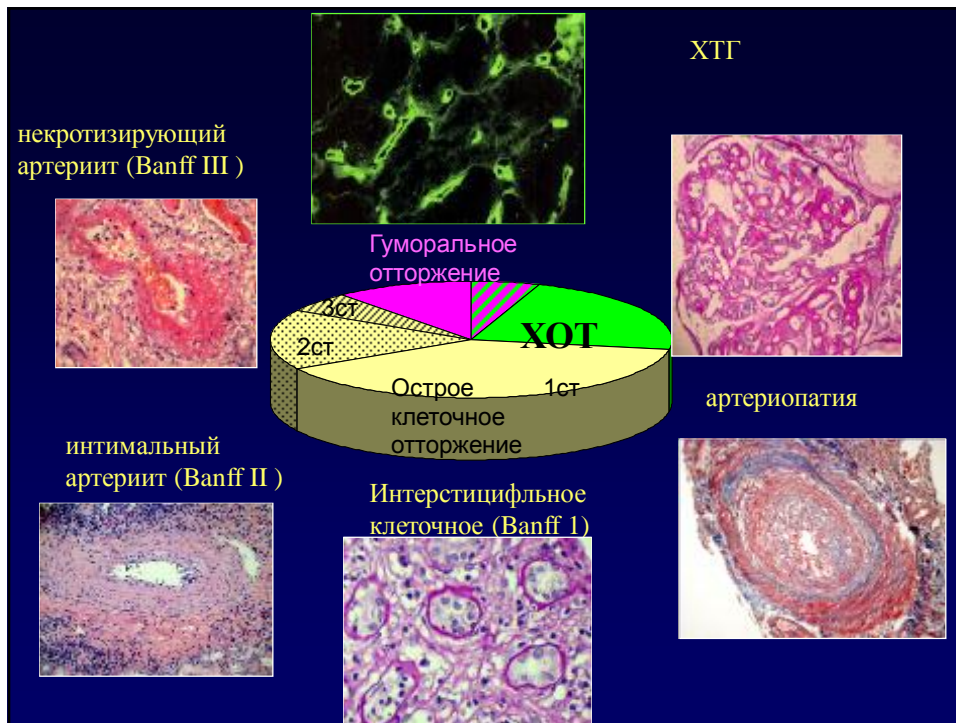
Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (НИИТиИО по результатам 853 биопсий):



- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ХТН | Хр. СуА-нефротоксичность |
| гломерулонефрит | Острая СуА-нт |
| Диабетическая нефропатия | Острое отторжение ХОТ |
| прочее | Пограничные изменения |

Выживаемость трансплантатов при различных вариантах поздней дисфункции





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):201-2.

Histopathologic preliminary data

Matas AJ, Leduc R, Gourishankar S, Grande J, Mannon R, Fairchild R.

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

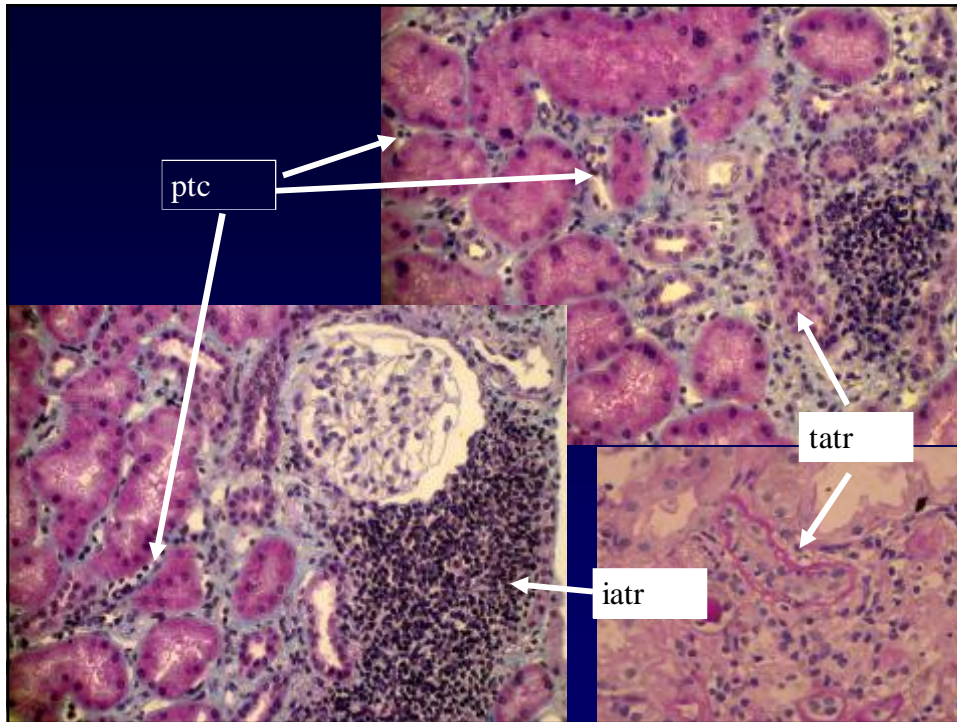
Pathological analysis of late allograft failure
Gourishankar S, Leduc R, Mannon R, Matas AJ.

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

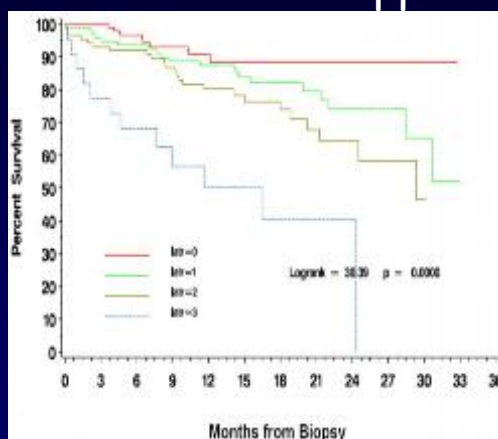
Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30.

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.



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)

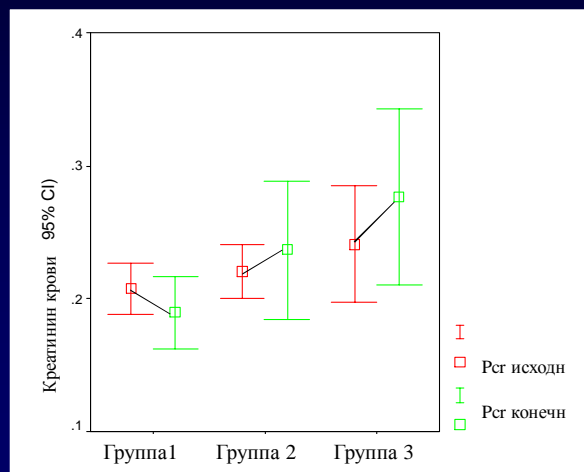
очаговая
инфильтрация
в зонах
склероза без
явлений
тубулита

Группа 3
(N=50)

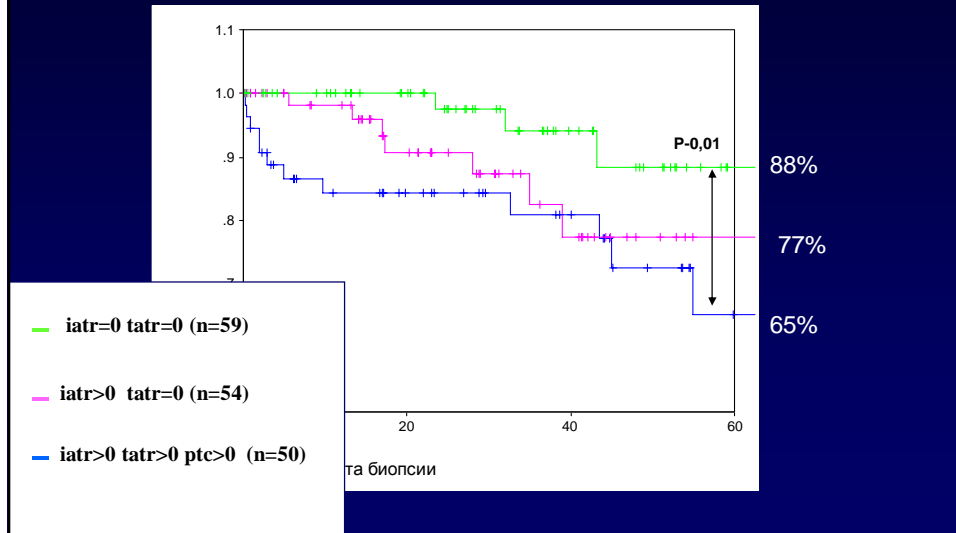
инфильтрация в
зонах склероза и/или
явления тубулита в
атрофичных
канальцах и/или
капиллярит (ПТК)

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 выраженности интерстициальной инфильтрации



Значение инфильтрации в зонах склероза и распространенности ТИС для прогноза

	95% CI for Exp(B)			
	OR	Lower	Upper	P
ИНФ	2.16	1.05	4.42	0,036
ТИС >50%	3.01	1.54	6.02	0,001

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

Evidence for anti

Gaston RS, Cecka JM

R, Rush D, Matas AJ

Am J Transplant. 2010

Histopathologic

preliminary data

Matas AJ, Leduc R, F

Gourishankar S, Gas

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

annon

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

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

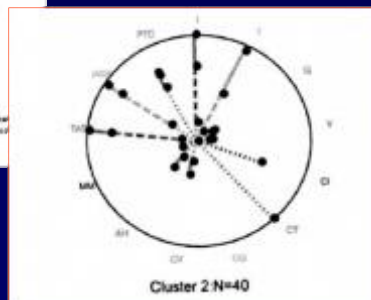
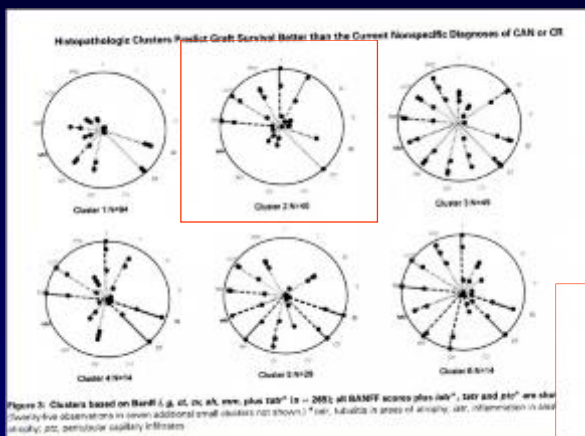
Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Mannon R, Matas AJ

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.

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

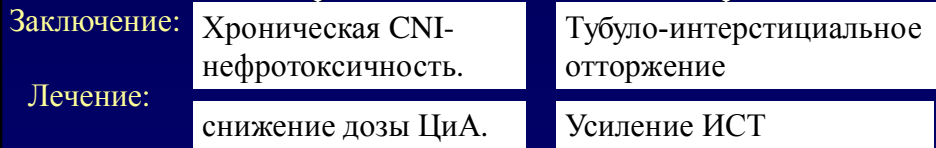
Sis B, Finecke G, Ch

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

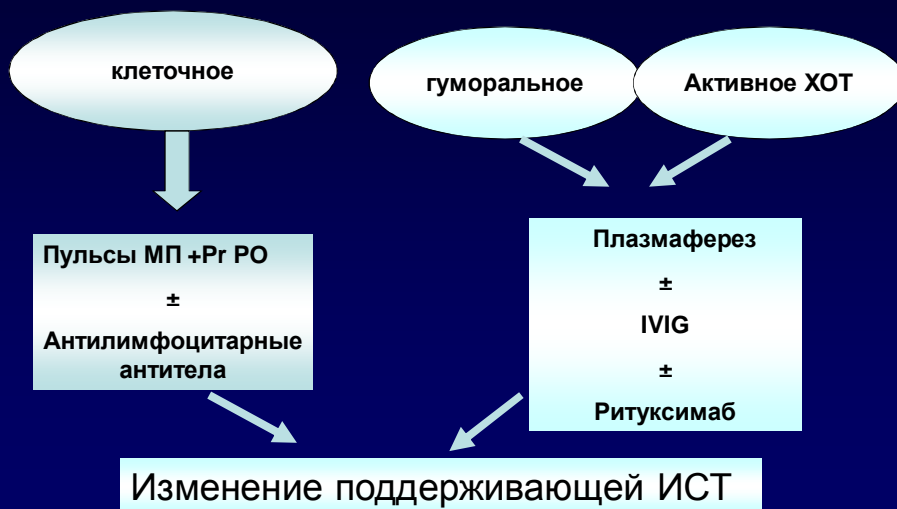


Пациент N. 7 лет после АТП. В течение месяца повышение Pcr до 0,2 ммоль/л. Протеинурия -0,3 г/л.

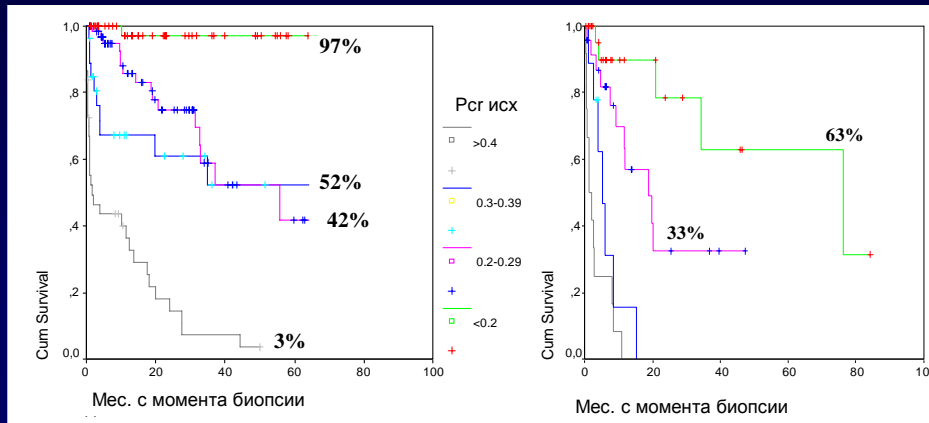
В препарате 16 клубочков, два из них склерозированы полностью, еще в 4 клубочках – ишемия капиллярных петель. Остальные клубочки без особенностей.
 Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 40-50% почечной паренхимы. Неспецифическая инфильтрация интерстиция лимфоцитами, 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



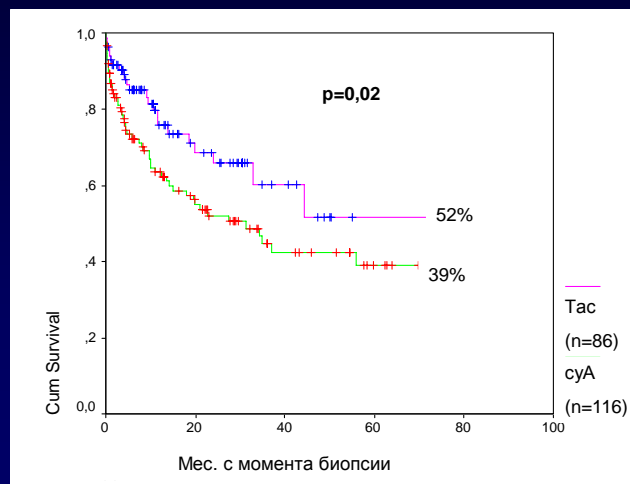
Лечение острого отторжения



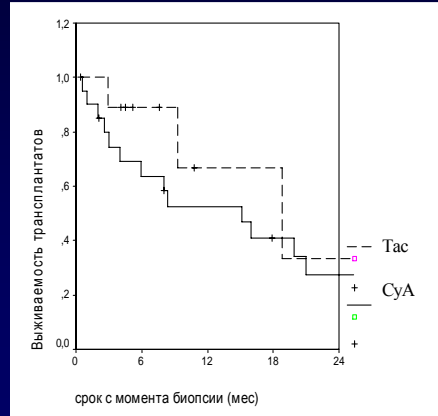
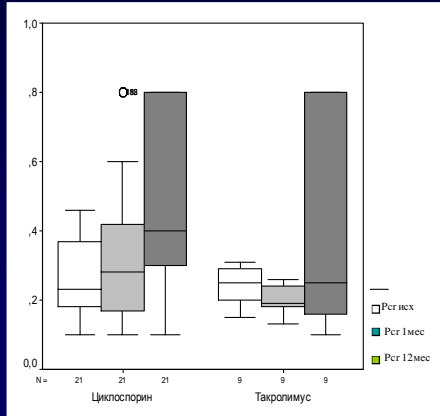
Функция трансплантата – основной предиктор прогноза при отторжении



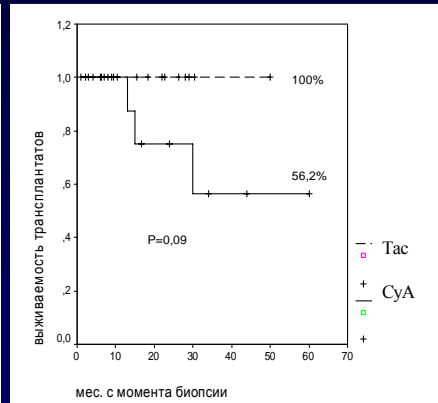
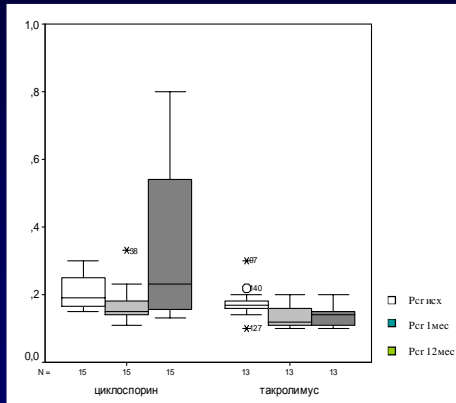
Выживаемость РАТ после конверсии ЦиА на ТаС по поводу позднего острого отторжения в сравнении с продолжением СуА



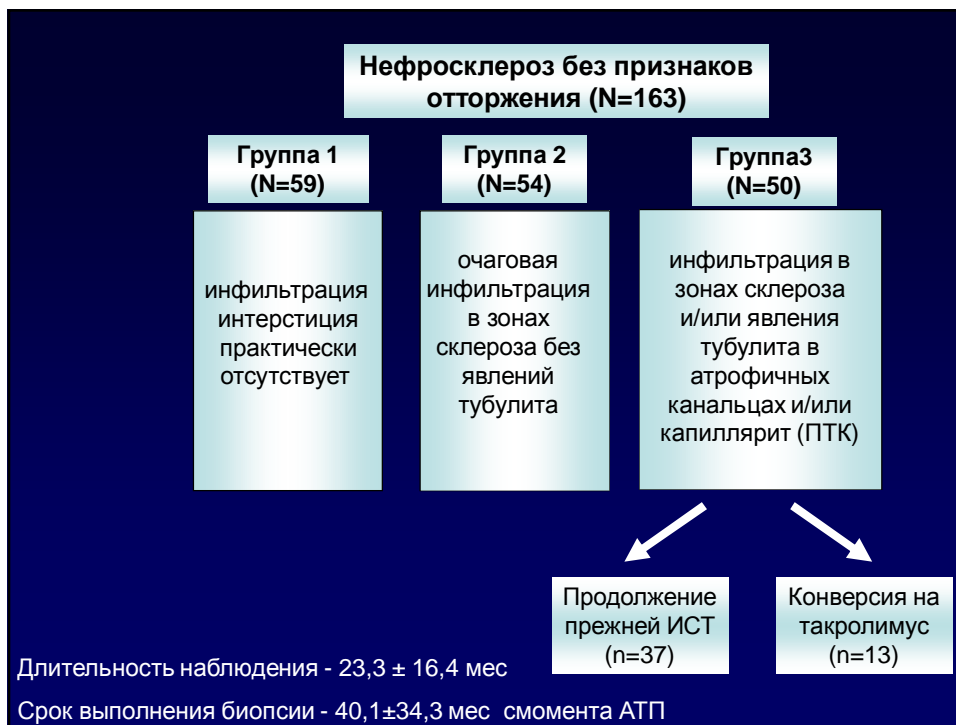
Конверсия на такролимус при активном ХОТ



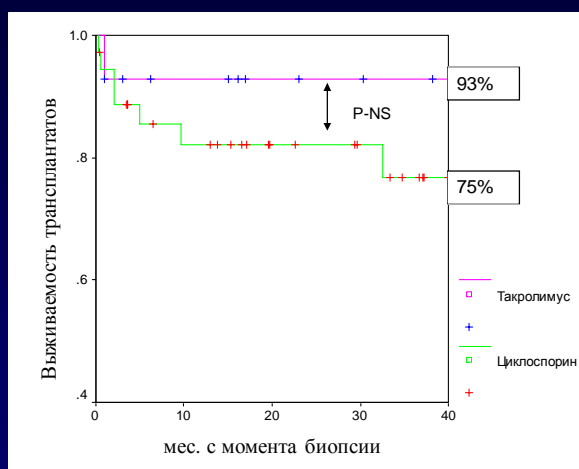
Конверсия на такролимус при пограничных изменениях



НИИТиО 2011г



ВЫЖИВАЕМОСТЬ трансплантатов в зависимости от ИСТ (группа 3)



- Острое отторжение трансплантата остается серьезной проблемой в клинической нефротрансплантологии
- Морфологический тип отторжения и присутствие гуморального компонента - независимые предикторы прогноза при позднем отторжении трансплантата.
- Конверсия на такролимус в сочетании с пульс-терапией КС у пациентов с инфильтрацией интерстиция в зонах склероза и тубулитами в атрофичных канальцах является одной из возможностей замедлить темпы прогрессирования нефросклероза.