



Критерии отбора пациентов для трансплантации почки. Фенотипирование. Отбор родственных доноров

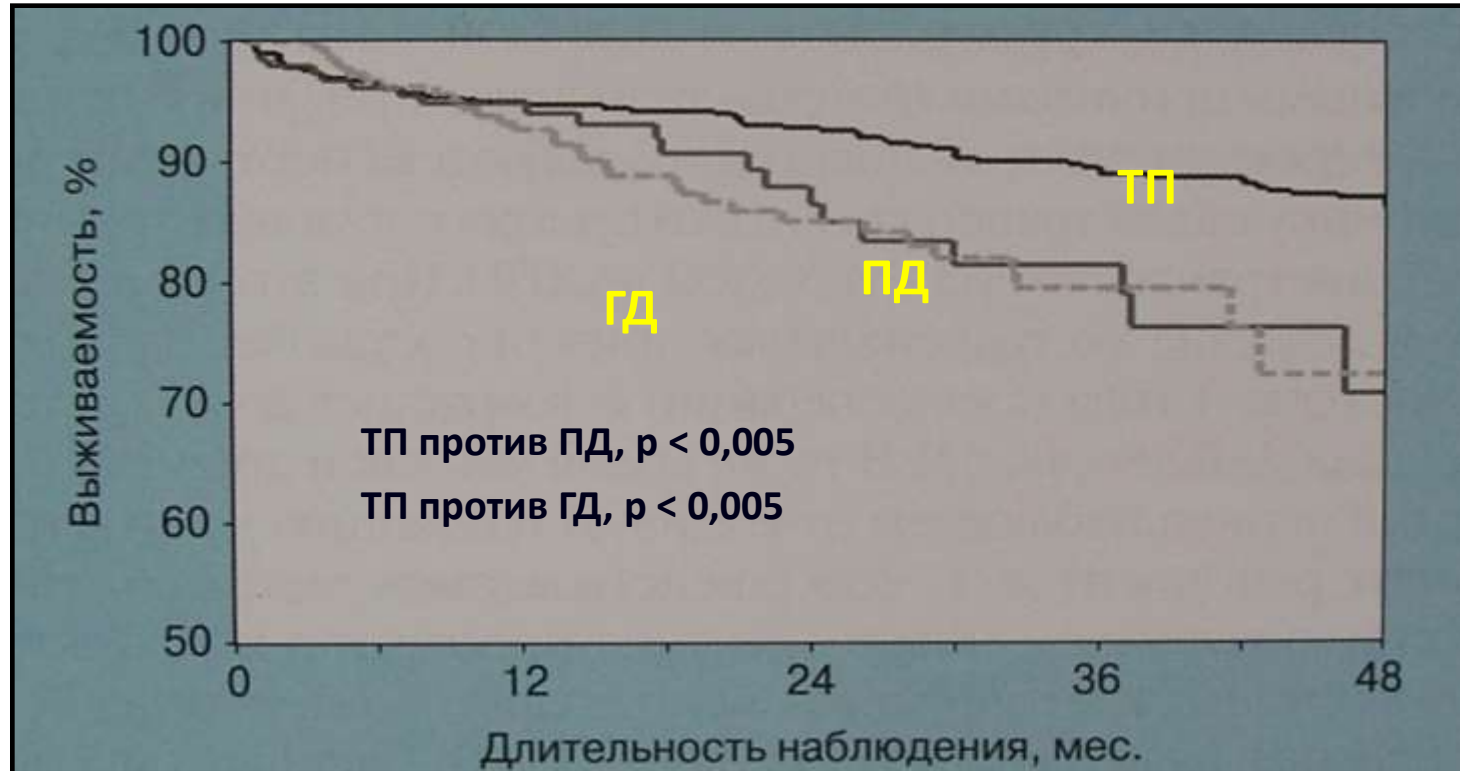
Е.И. Прокопенко

Факультет усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Кафедра трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов, Центр трансплантации и диализа

IX межрегиональная научно-практическая конференция Российского Диализного Общества в Приволжском Федеральном округе «Актуальные вопросы современной нефрологии», Пермь, 7-8 октября 2016 г.

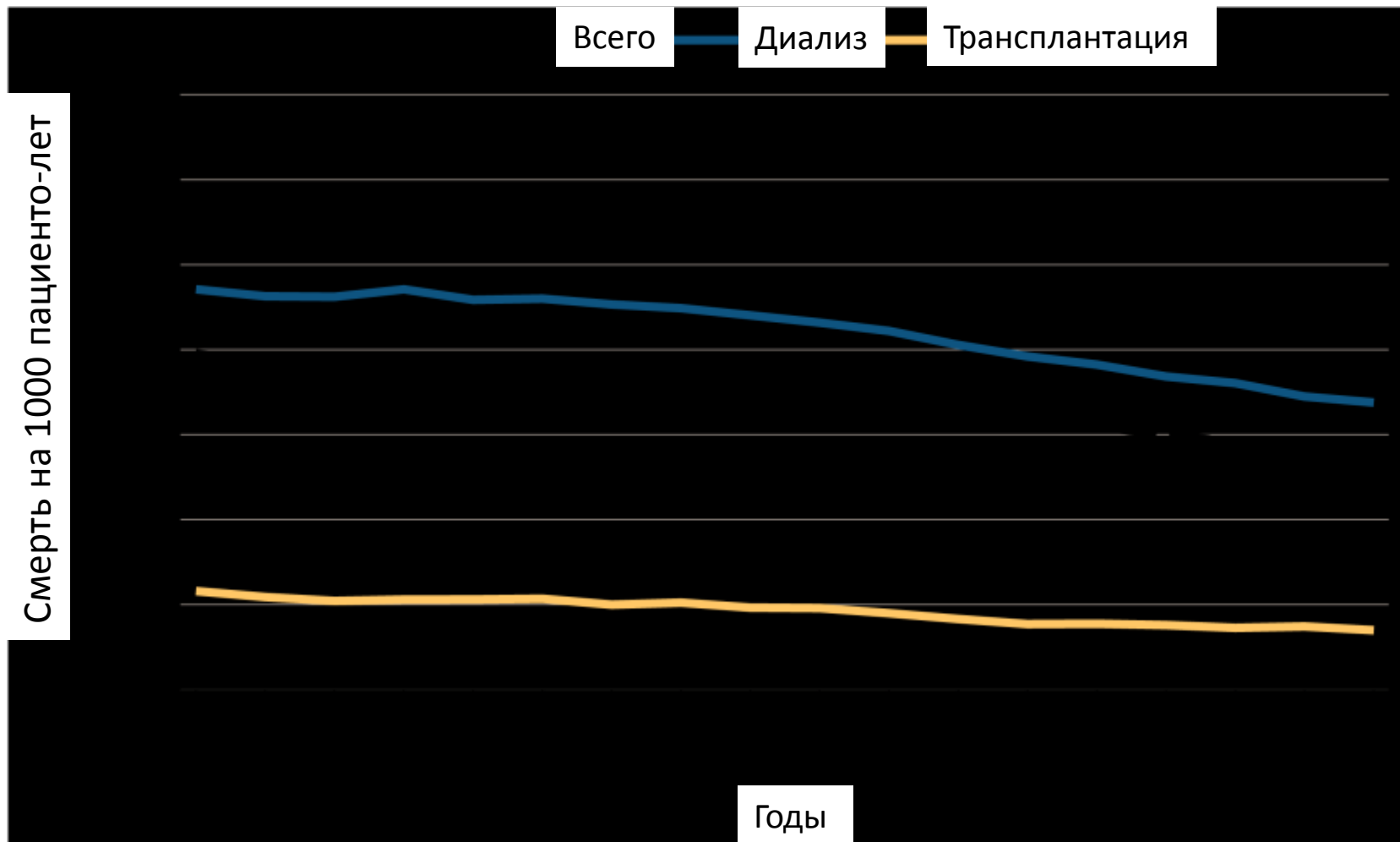
Выживаемость больных при различных видах ЗПТ при сопоставимом индексе коморбидности

Трансплантация почки – оптимальный метод ЗПТ



ТП- трансплантация почки; ПД-перитонеальный диализ; ГД –гемодиализ; ЗПТ- заместительная почечная терапия

Летальность пациентов с тХПН по всем причинам (смертей на 1000 пациенто-лет) в зависимости от модальности лечения, 1996-2013



тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

USRDS ESRD Database. Adjusted for age, sex, race, ethnicity, primary diagnosis and vintage. Vol 2, ESRD, Ch 6

Кто является кандидатом на трансплантацию почки?

Кандидатами на трансплантацию почки признаются пациенты с ХБП 4-5 стадий, не имеющих абсолютных противопоказаний к трансплантации

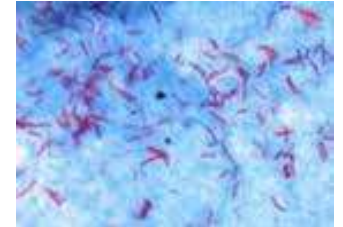


Основные противопоказания к трансплантации почки

- Активная первичная или метастатическая **злокачественная опухоль**
- **Текущая инфекция** при отсутствии лечения
- Тяжелое необратимое внепочечное заболевание
- ***Неприверженность к лечению***
- ***Психическое заболевание***
- ***Наркотическая зависимость***
- Агрессивное рецидивирующее заболевание почек
- Ограниченный реабилитационный потенциал
- Первичный оксалоз

Хронические инфекции у кандидатов на трансплантацию почки

- ***Хронические инфекции должны быть излечены до трансплантации***
- После излечения активного туберкулеза необходим период наблюдения не менее 12 мес.
- Пациентам с излеченным туберкулезом или туберкулезными контактами в анамнезе необходима профилактика изониазидом в течение 6-9 мес. после ТП
- Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С при активной репликации вируса должны пройти курс противовирусной терапии ***до трансплантации***
- При циррозе печени может рассматриваться комбинированная трансплантация почки и печени
- ВИЧ-инфекция ранее являлась противопоказанием к трансплантации

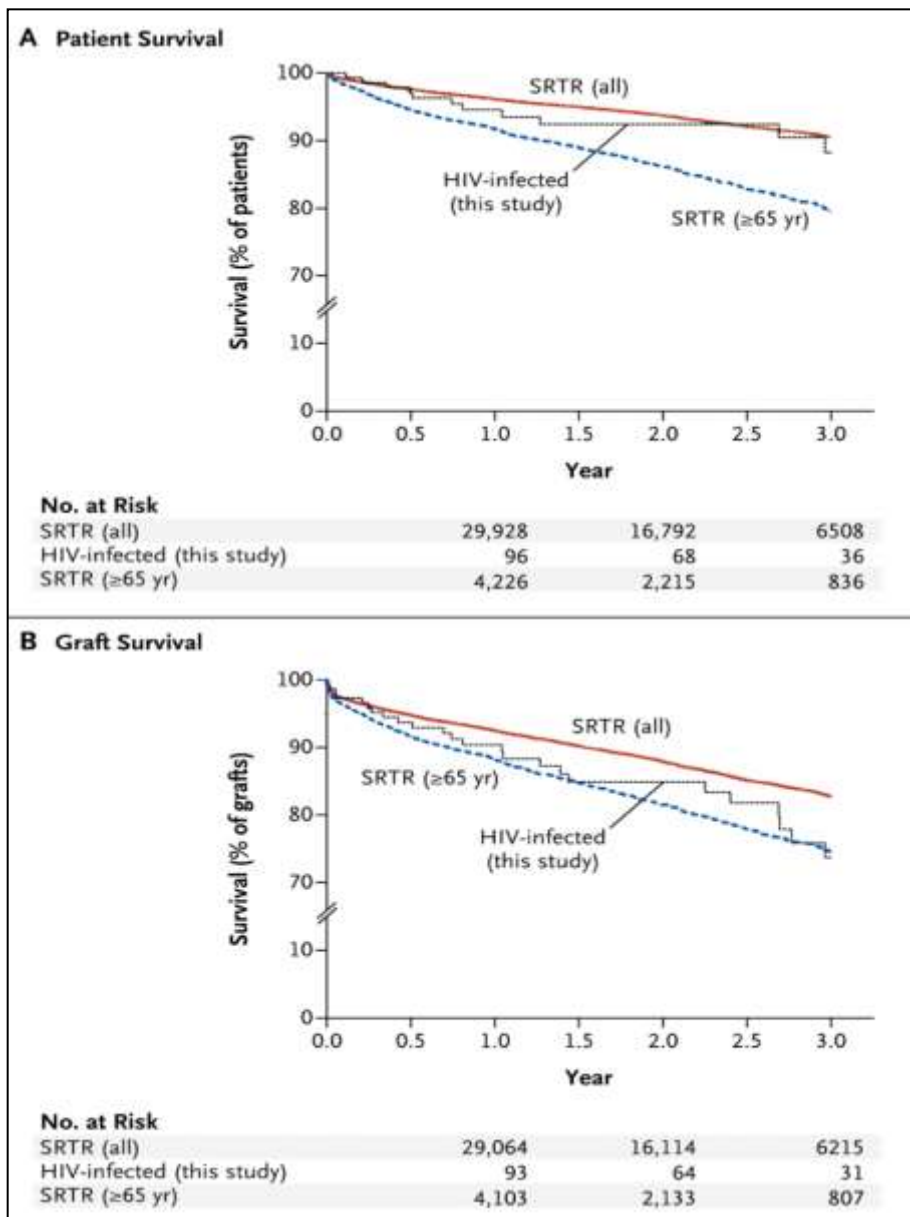


Update on kidney transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients

Khaled Nashar, Kalathil K Sureshkumar

- ТП у ВИЧ-инфицированных пациентов может выполняться
- Оптимальный режим иммуносупрессии не разработан, но в целом иммуносупрессия не влияет на течение ВИЧ-инфекции
- Описана более высокая частота отторжения РТ при ВИЧ-инфекции
- Особое внимание д.б. уделено взаимодействию между антиретровирусными препаратами и иммуносупрессантами
- Необходимо тесное сотрудничество между инфекционистами и трансплантологами
- Активно изучается возможность ТП от ВИЧ-инфицированных доноров ВИЧ-инфицированным реципиентам

Результаты ТП у ВИЧ-инфицированных пациентов



- 1- и 3-летняя выживаемость реципиентов составила 94,6% и 88,2%
- 1-летняя и 3-летняя выживаемость почечных трансплантатов - 90,4% и 73,7%
- В целом эти результаты лучше, чем у пациентов 65 лет и старше, но несколько хуже, чем у всех реципиентов
- Риск потери трансплантата был выше у пациентов с отторжением и получивших индукцию антитимоцитарным глобулином
- ВИЧ-инфекция оставалась хорошо контролируемой

Критерии включения в «Лист ожидания» трансплантации почки ВИЧ+ пациентов

Стандартные критерии включения в «Лист ожидания»



Хороший контроль ВИЧ-инфекции с вирусной нагрузкой <50 копий/мл и количеством CD4+ > 200 кл/мл

Отсутствие оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований

Стабильный режим антиретровирусной терапии

Психосоциальная адаптация и отсутствие в анамнезе алкоголизма, наркомании и токсикомании

- В РФ опыта трансплантации почки ВИЧ-инфицированным пациентам с тХПН пока нет
- Трансплантация органов от ВИЧ-инфицированных доноров в нашей стране запрещена законодательно

Показания к наиболее частым претрансплантационным урологическим вмешательствам

• Нефрэктомия:

- рецидивирующий пиелонефрит;
- инфицированные конкременты;
- массивная протеинурия;
- некорригируемая АГ;
- крупные солитарные кисты;
- поликистоз почек (инфекция, большие размеры почек, кровотечения из кист)
- ПМР, особенно инфицированный;
- туберозный склероз и др.



• **Резекция предстательной железы:**

- ДГПЖ с нарушениями уродинамики

Минимальный безрецидивный период ожидания до включения в «Лист ожидания» для опухолей

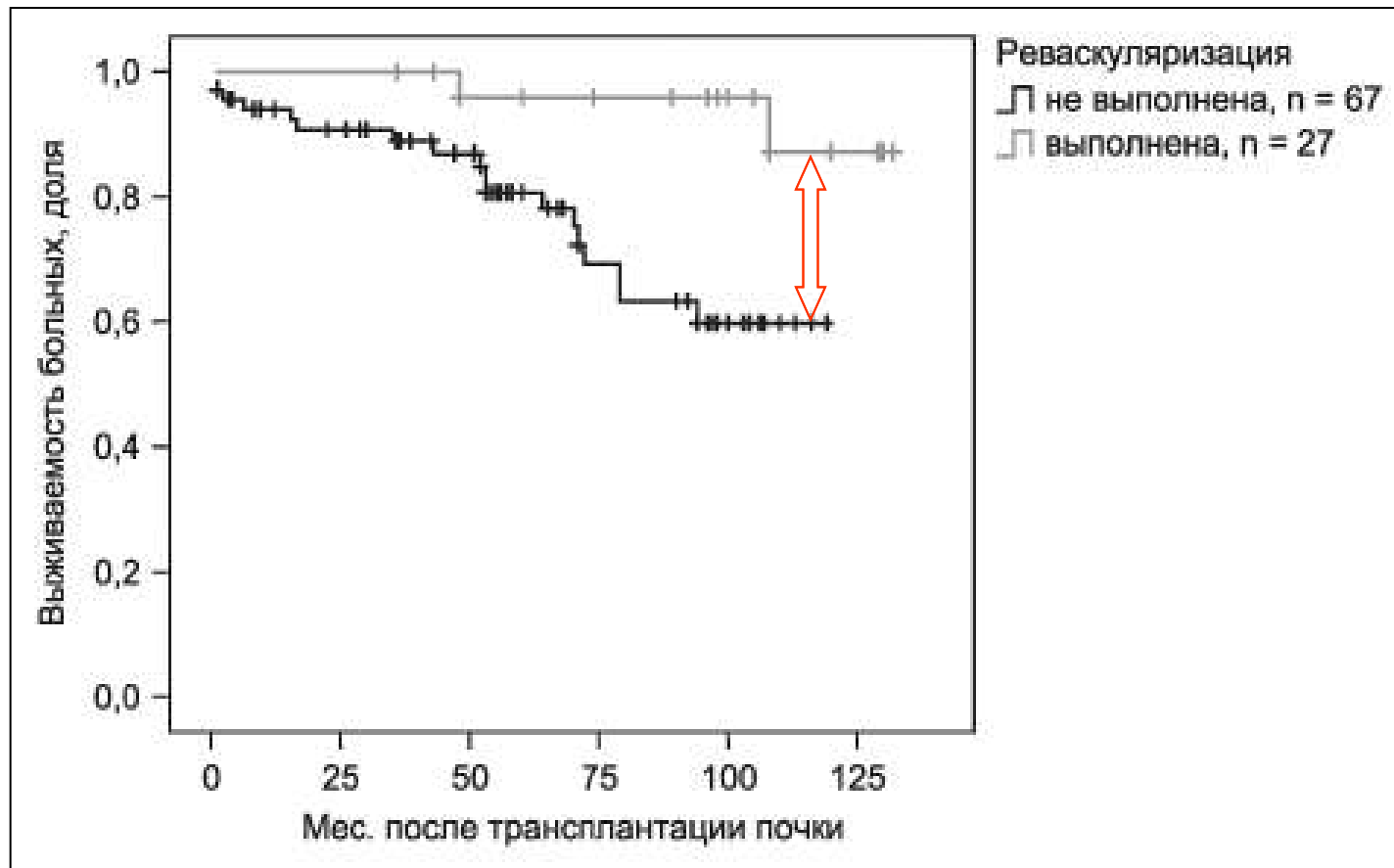
Тип опухоли	Минимальное время ожидания, годы
Опухоль Вильмса	2
Почечно-клеточный рак	Нет (инцидентальная опухоль)
	2 (опухоль < 5 см)
	5 (опухоль > 5 см)
Мочевой пузырь - <i>in situ</i>	Нет
- <i>Инвазивный рост</i>	2
Предстательная железа	2
Шейка матки - <i>in situ</i>	Нет
- <i>Инвазивный рост</i>	2-5
Тело матки	2
Молочная железа	2-5
Колоректальный рак	2-5
Лимфома	2-5
Кожа: баз.-клеточный рак	Нет
Чешуйчато-клеточный рак	Наблюдение
Меланома	5

Возможности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов ренального трансплантата



- Активное выявление заболеваний коронарных сосудов до АТП (пациенты с сахарным диабетом, анамнезом ИБС, изменениями ЭКГ, в возрасте 50 лет и старше должны подвергаться кардиальным стресс-тестам, а при их положительном результате – коронарографии).
- Наличие тХПН и лечение диализом не является противопоказанием к проведению нагрузочных кардиальных тестов!!
- При наличии показаний – исследование других сосудистых бассейнов
- ***Реваскуляризация миокарда (стентирование, АКШ), головного мозга (стентирование сонных артерий) до АТП***

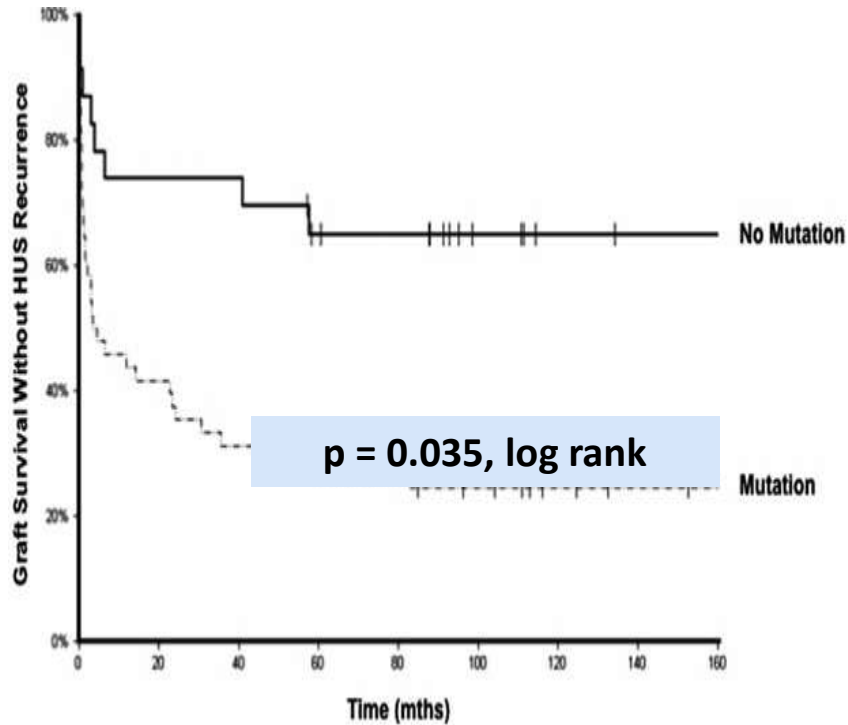
Реваскуляризация миокарда (ангиопластика со стентированием или АКШ) - эффективный подход к улучшению выживаемости реципиентов РТ с ИБС



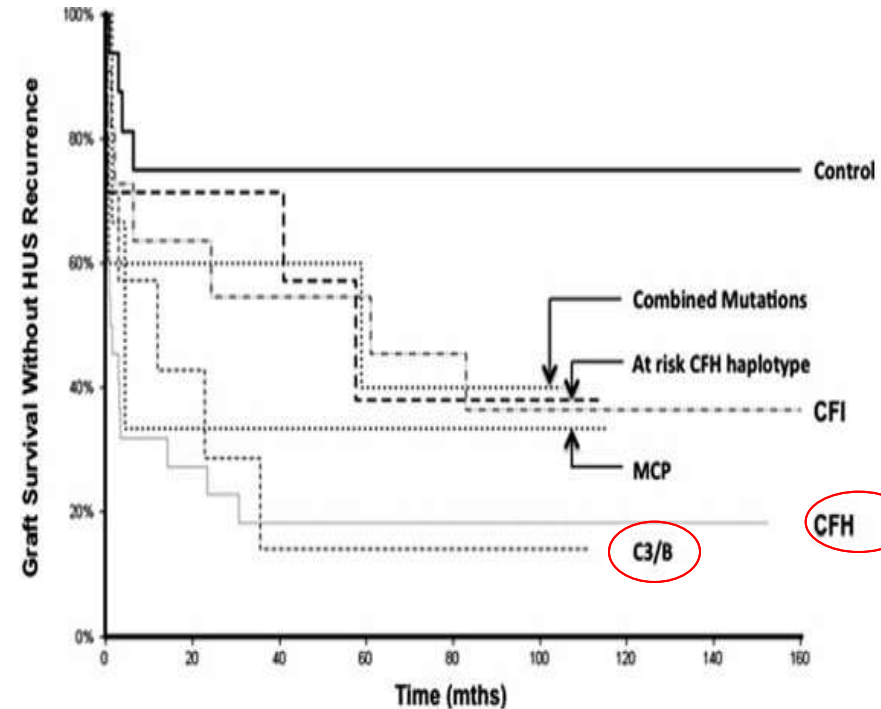
Значение первичного заболевания

- **Сахарный диабет** - комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы, но возможна и ТП
- **Тромбофилии**, прежде всего АФС – риск тромбозов
- **Амилоидоз** – повышенная летальность (инфекции, сердечные осложнения), рецидив в трансплантате
- **Парапротеинемия** – при доброкачественной моноклональной гаммапатии - 12-месячное наблюдение для исключения **множественной миеломы**
- **Первичная гипероксалурия** - сочетанная трансплантация почки и печени, изолированная ТП противопоказана
- **Васкулиты и СКВ** – ТП возможна при условии устойчивой ремиссии
- **Серповидно - клеточная анемия** – возможны потенциально смертельные гемолитические кризы на фоне роста гематокрита
- **ФСГС** – риск возврата тяжелого НС и потери трансплантата
- **Синдром Альпорта** – риск развития анти-БМК нефрита
- **ТТП и атипичный ГУС** – риск рецидива после ТП

Выживаемость ренальных трансплантатов без рецидивов аГУС зависит от выявления мутаций и их характера



Безрецидивная выживаемость трансплантатов **значимо ниже** у пациентов с выявленными мутациями генов комплемента

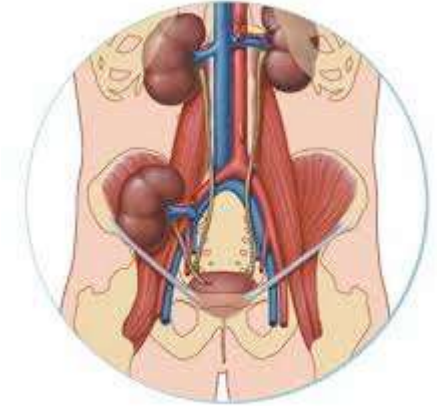


Наиболее низкая безрецидивная выживаемость трансплантатов наблюдалась у пациентов с мутациями **CFH, C3, CFB**

У кандидатов на ТП с установленным аГУС и неясными ТМА в анамнезе необходимо претрансплантационное генетическое исследование для выявления мутаций генов-регуляторов активности комплемента

Показания к отмене уже запланированной трансплантации почки

- ОРВИ
- Пневмония
- Перитонит (пациенты на ПД)
- Гнойные осложнения сахарного диабета
- Неизлеченная язва ЖКТ и/или желудочно-кишечное кровотечение
- Новые приступы стенокардии и/или отрицательная динамика ЭКГ
- Положительный тест на беременность у женщин



Факторы, влияющие на продолжительность функционирования почечного трансплантата

- Гистосовместимость
- Тип донора и биологическое состояние донорского органа (лучше результаты при пересадке почки от живого донора)
- Сроки холодовой ишемии
- Соответствие массы действующих нефронов донорского органа потребностям организма реципиента («размер донорского органа»)
- Возраст, основное заболевание реципиента, степень реабилитации к моменту операции
- «Эффект центра»
- Режим иммуносупрессии (один из ключевых факторов)

Значение иммунобиологии

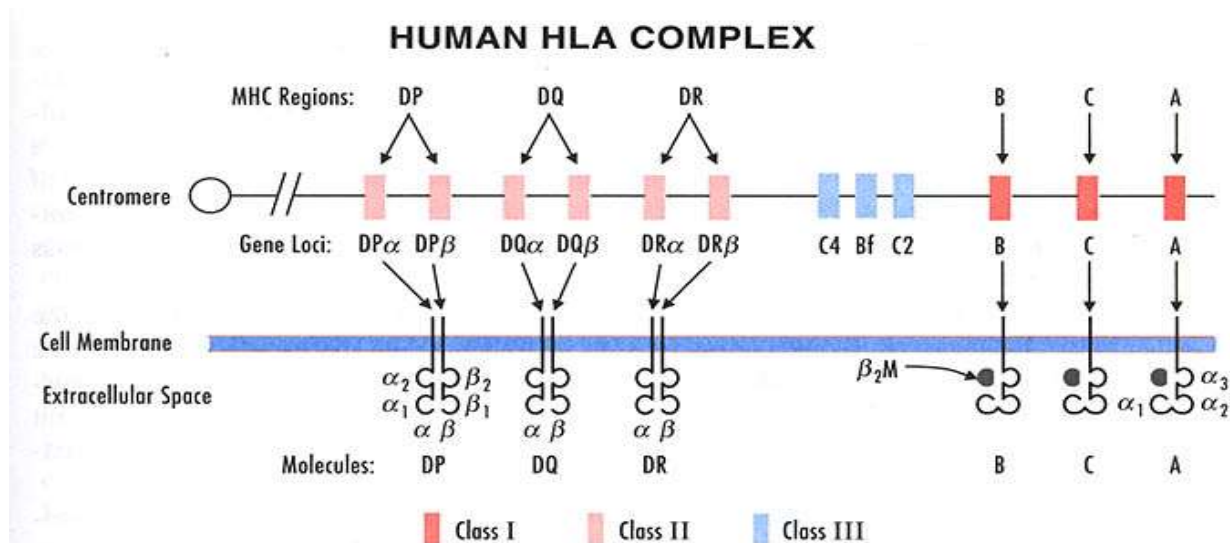
- Основной проблемой, ограничивающей возможности трансплантации, является прекращение функции трансплантата в связи с развитием отторжения
- Однако успехи в области трансплантационной иммунобиологии позволяют совершенствовать подбор пары донор - реципиент и иммуносупрессию.



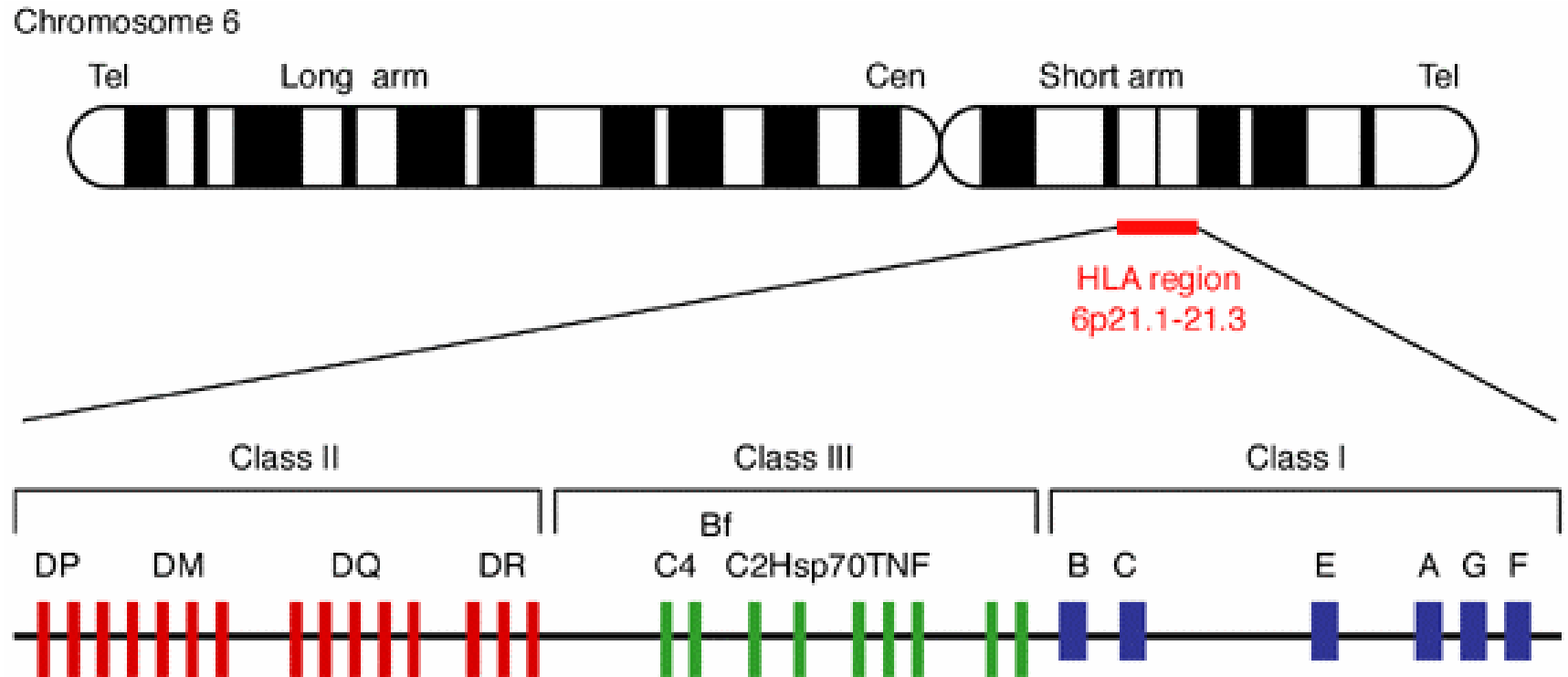
Кортикальный некроз трансплантата в исходе тяжелого отторжения

Главный комплекс гистосовместимости (МНС)

- Гены, детерминирующие отторжение или приживление трансплантатов, называются **главным комплексом гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex)**
- Продукты данных генов – это антигены, или молекулы МНС
- У человека антигены МНС называют HLA – человеческими лейкоцитарными антигенами
- Молекулы МНС чрезвычайно полиморфны (каждый локус может экспрессировать одну из сотен молекул)
- Активация Т-клеток зависит от МНС



Расположение генов главного комплекса гистосовместимости на 6-й хромосоме



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

HLA-типирование

К настоящему времени идентифицировано множество аллелей генов MHC

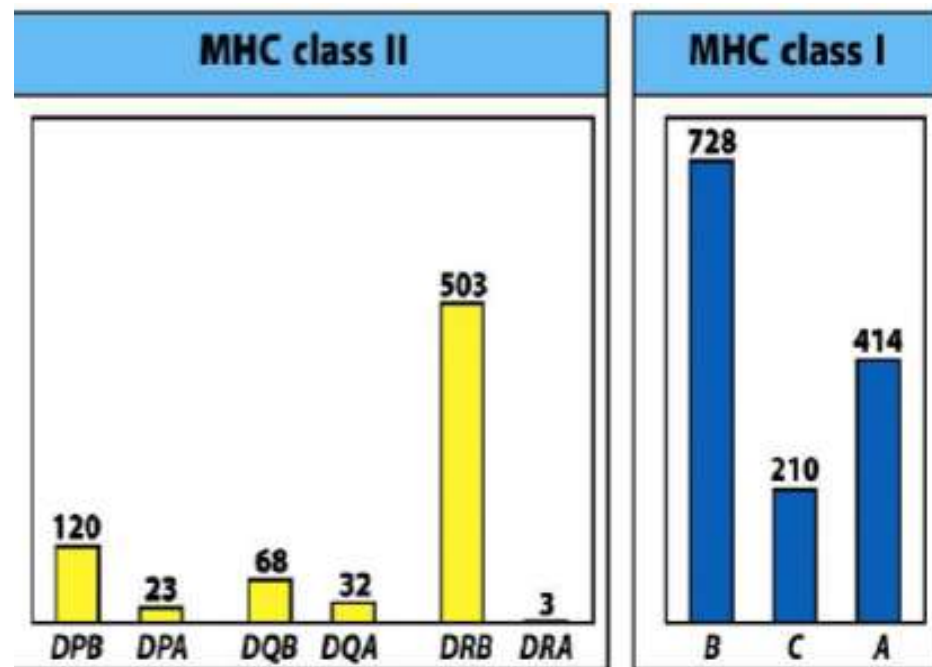
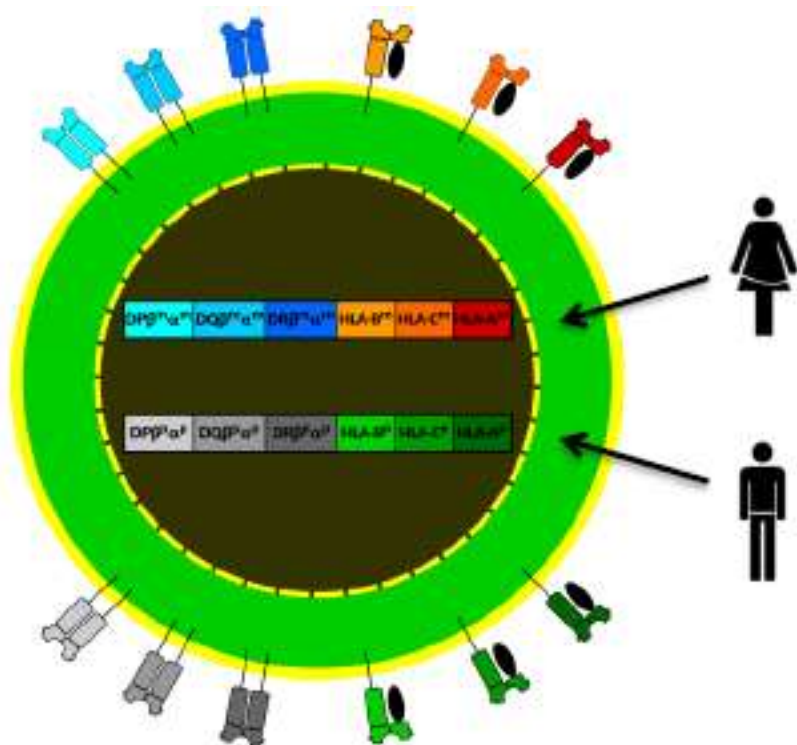


Figure 5-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

От каждого из родителей ребёнок получает по одному гену из каждого локуса классов I и II

HLA-антигены

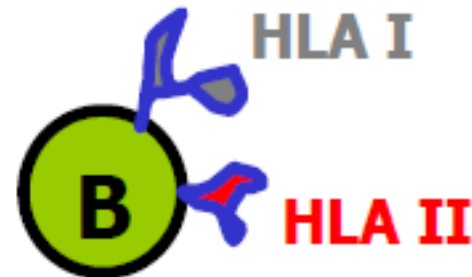
- **Класс I: антигены A, B и C** (и 3 неклассических антигена E, F, G):

- встречаются на поверхности большинства клеток;
- контролируют активацию и функцию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов



- **Класс II: антигены DR, DP и DQ** (и неклассические антигены DM и DO)

- постоянно экспрессируются антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами и моноцитами) и В-клетками, но могут появляться на активированных Т-клетках и эндотелиоцитах;
- в иммунном ответе на трансплантационные антигены *играют главную роль*



Минорные антигены

- На разных хромосомах существует 20 генетических регионов, названных минорными локусами
- Минорные локусы кодируют небольшие эндогенные пептиды, которые фиксируются в зонах связывания антигена с молекулой МНС
- Минорные антигены могут вызвать Т - клеточные реакции у лиц, идентичных по МНС

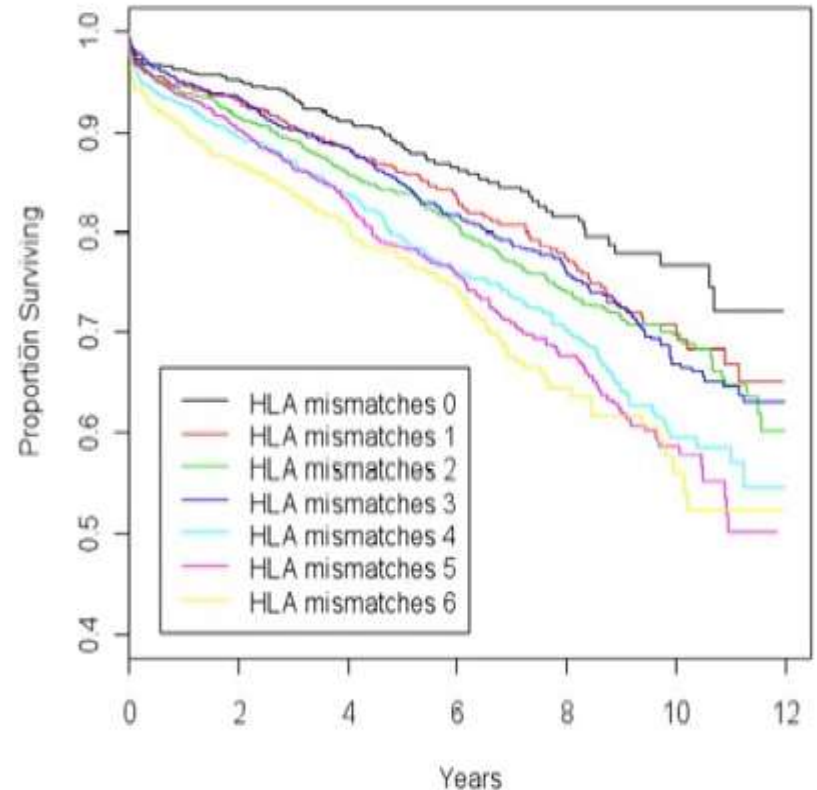
Table 1 | **Human minor histocompatibility antigens**

Minor histocompatibility antigen	HLA restriction	Gene/chromosome	Peptide sequence	Tissue distribution	Identification technique
HA-1	HLA A201	<i>KIAA0223/19p13</i>	VLHDDLLEA	Haematopoietic	HPLC with mass spectrometry
HA-1	HLA B60	<i>KIAA0223/19p13</i>	KECVLHDDL	Haematopoietic	Polymorphic-peptide screening
HA-2	HLA A201	<i>MYOG1/7</i>	YIGEVLSV	Haematopoietic	HPLC with mass spectrometry
HA-3	HLA A1	<i>LBC/15q24-25</i>	VTEPGTAQY	Ubiquitous	HPLC with mass spectrometry
HA-8	HLA A201	<i>KIAA0020/9</i>	RTLDKVLEV	Ubiquitous	HPLC with mass spectrometry
HB-1	HLA B44	<i>5q32</i>	EEKRGSLSHWW	Haematopoietic, especially B-cell leukaemias	cDNA-expression cloning
UGT2B17	HLA 2902	<i>UGT2B17/4q13</i>	AELLNIPFLY	Ubiquitous	cDNA expression cloning
BCL2A1	HLA A24	<i>BCL2A1/15q24.3</i>	DYLQYVKQI	Haematopoietic	Genetic-linkage analysis
BCL2A1	HLA B4403	<i>BCL2A1/15q24.3</i>	KEFEDDIINW	Haematopoietic	Genetic-linkage analysis
HY B7	HLA B702	<i>SMCY</i>	SPSVDKARAEI	Ubiquitous	HPLC with mass spectrometry
HY A2	HLA A201	<i>SMCY</i>	FDSYICQV	Ubiquitous	HPLC with mass spectrometry
HY A1	HLA A101	<i>DFFRY</i>	IVDCLTEMY	Ubiquitous	HPLC with mass spectrometry
HY B60	HLA B60	<i>UTY</i>	RESEESVSL	Ubiquitous	cDNA-expression cloning
HY B8	HLA B8	<i>UTY</i>	LPHNHTDL	Ubiquitous	cDNA-expression cloning
HY DQ5	HLA DQ5	<i>DBY</i>	HIENFSDIDMGE	Ubiquitous	cDNA-expression cloning
HY DRB3	HLA DRB3	<i>RPS4Y</i>	VIKVNDTVQI	Not reported	cDNA-expression cloning

HLA, human leukocyte antigen; HPLC, high-performance liquid chromatography.

Тканевая совместимость

- Антигенные отличия, присущие донорской почке, являются потенциальными мишенями для отторжения
- Число HLA – антигенов, имеющих у донора, но отсутствующих у реципиента, является мерилем антигенности
- **Чем меньше число HLA-несовпадений, тем лучше выживаемость трансплантатов**



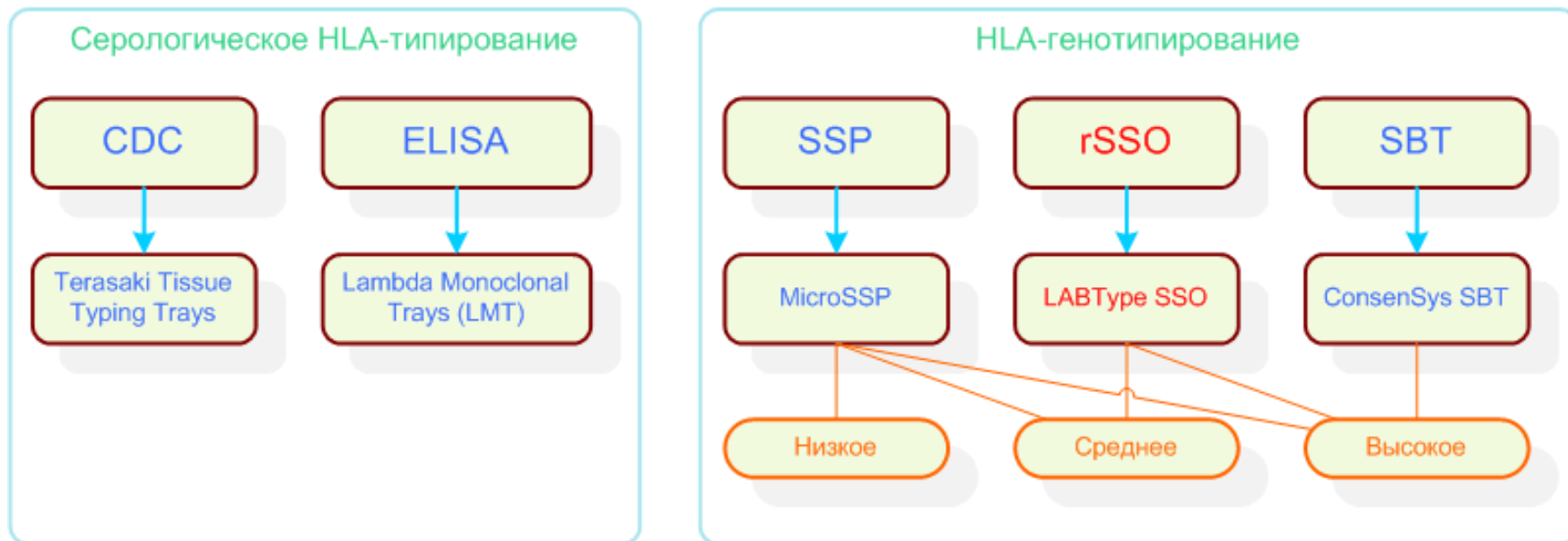
Years	0 HLA-MM	1 HLA-MM	2 HLA-MM	3 HLA-MM	4 HLA-MM	5 HLA-MM	6 HLA-MM
0	550	734	1795	1792	1181	1330	654
4	337	432	900	1042	601	611	285
8	140	194	360	439	225	189	82

HLA-совместимость донора и реципиента

- Найти HLA – совместимого неродственного донора трудно
- Ограничив себя подбором по 75 антигенам групп А, В и по 10 антигенам DR, теоретически можно выполнить не более 20% необходимых трансплантаций
- Практический опыт показывает, что не идеально подобранный трансплантат может длительно функционировать:
 - существуют «неиммуногенные» расхождения;
 - современная иммуносупрессия смягчает неидеальный подбор

Методы HLA-типирования

HLA-типирование



ДНК-типирование имеет бо́льшую точность и воспроизводимость по сравнению с серологическим типированием, не требует жизнеспособных лимфоцитов

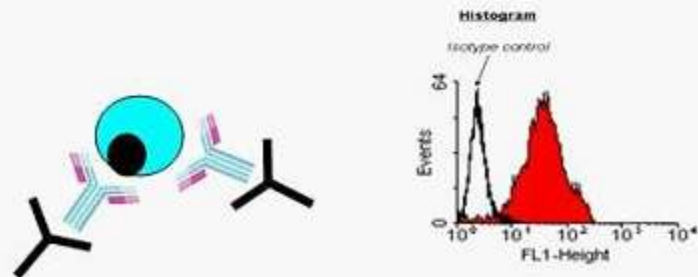
Определение анти-HLA антител



CELL-BASED ASSAYS

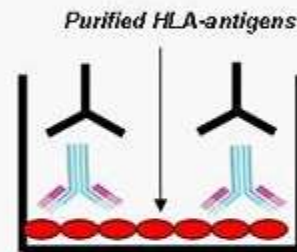


CDC cross-match

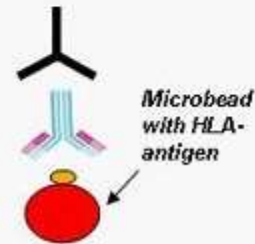


Flow cytometry cross-match

SOLID-PHASE ASSAYS



ELISA



Luminex



Определение предсуществующих анти-HLA-антител в лимфоцитотоксическом тесте

Сыворотка пациента инкубируется с 30-60 типами донорских лимфоцитов

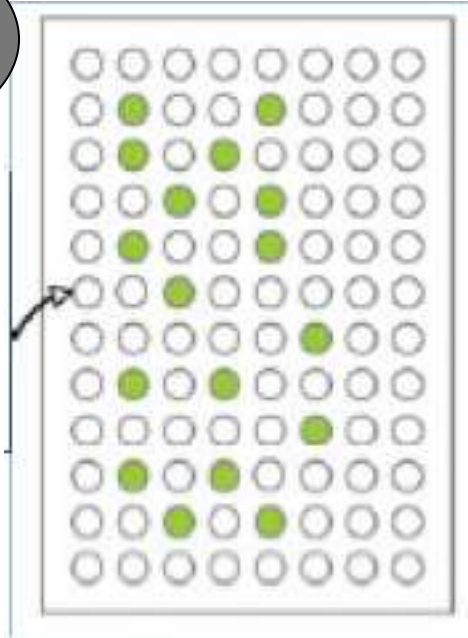


HLA I

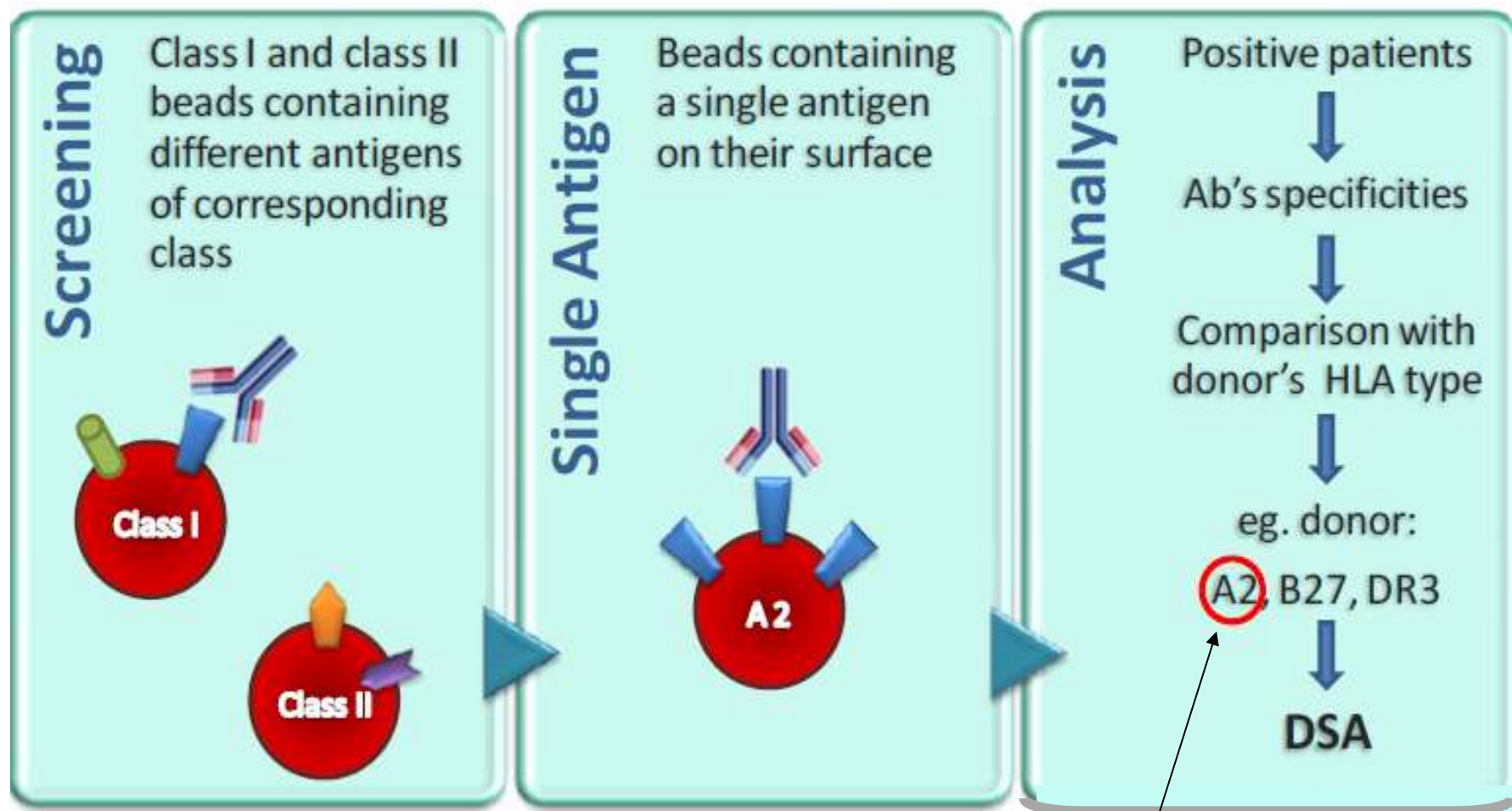
HLA I и II

Подсчет окрашенных лунок под микроскопом

● 34/60 = PRA 68%



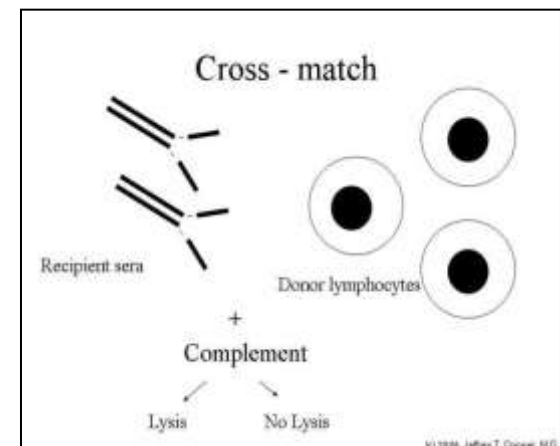
Стратегия определения анти-HLA-антител с помощью методики Luminex



Неприемлемый антиген

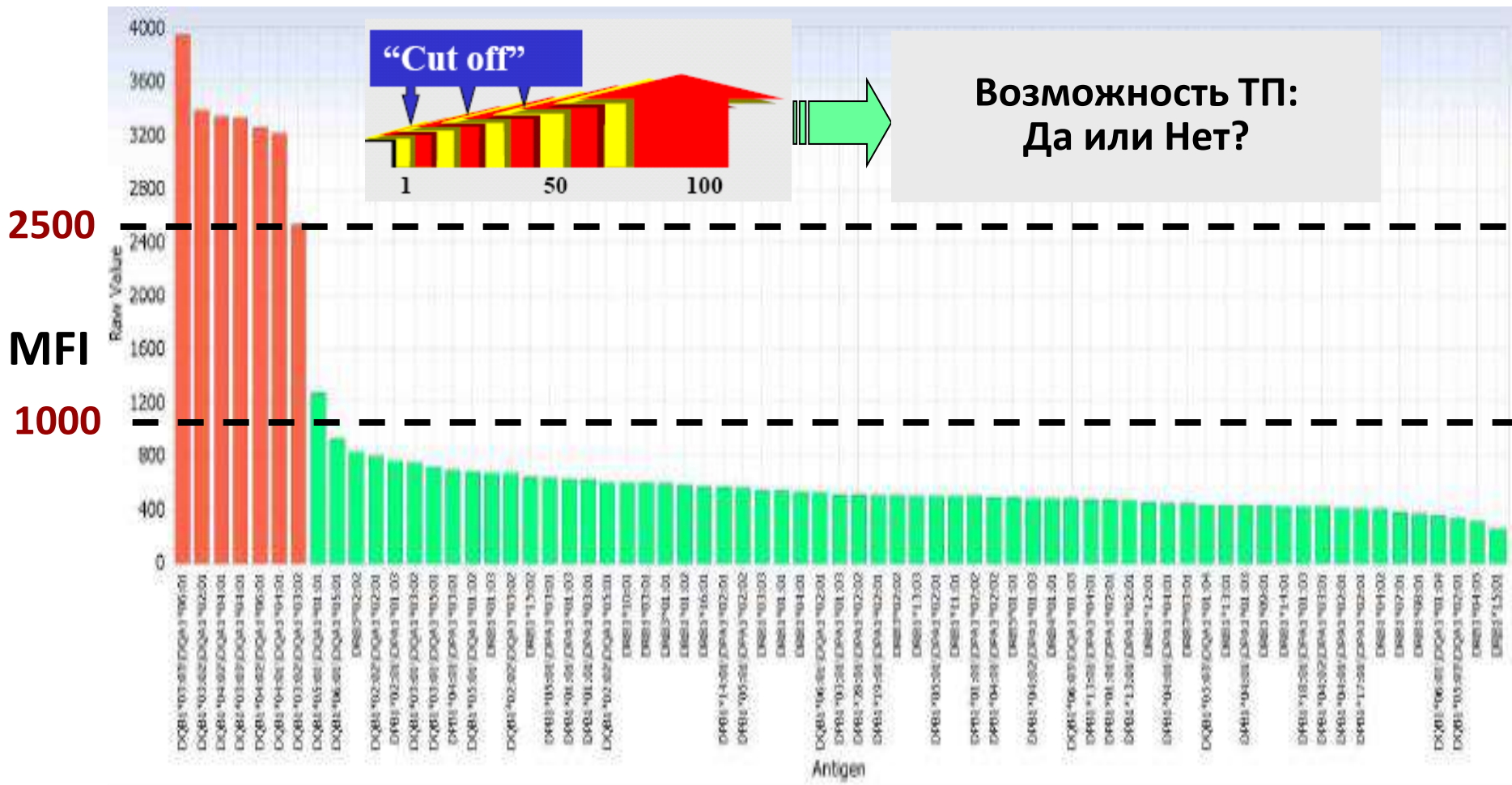
Иммунологическая оценка потенциального реципиента ренального трансплантата

- При включении в лист ожидания проводится **определение HLA – A, B и DR- антигенов**
- Комплементзависимым лимфоцитотоксическим методом исследуют **цитотоксические анти-HLA-антитела («панель-реактивные»)**
- В ряде центров используются также у всех кандидатов **твердофазные методы для выявления антител к HLA – антигенам I и II класса**
- Затем определяется **специфичность анти-HLA – антител** (если они обнаружены)
- Перед операцией – прямая перекрестная проба (мишень для сыворотки реципиента – лимфоциты донора) – **кросс-матч**



Виртуальный кросс-матч Lumindex

Проблема: нет единого мнения о «точке отсечения» («cutt-off»)

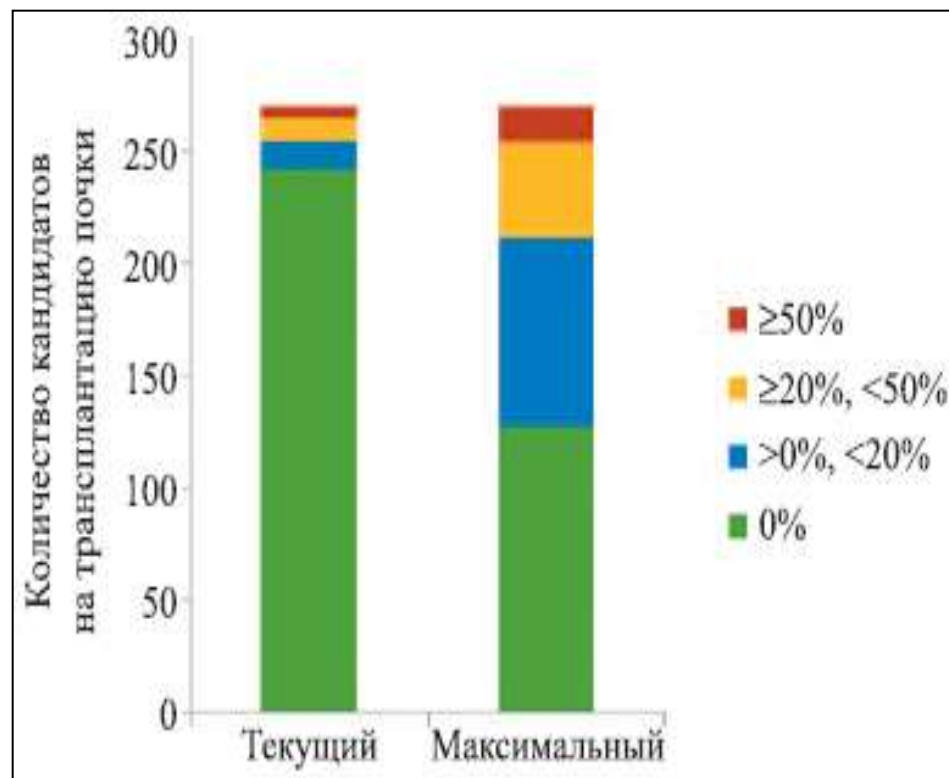


Прогностическая ценность различных вариантов претрансплантационного кросс-матча

- **+ лимфотоксический тест:** 95% вероятность потери трансплантата менее чем через 48 час после ТП
- **+ флоуцитометрический кросс-матч:** возможность потери трансплантата в течение 1 года
 - при первой ТП 1-летняя выживаемость снижается на 12% (75% vs 87%)
 - при повторной ТП – снижение на 25% (60% vs 85%)
- **+ виртуальный кросс-матч:** потеря трансплантата в течение 48 ч? Через 1 год? Через 5 лет?
 - Пороговые значения? «Лишняя» информация?

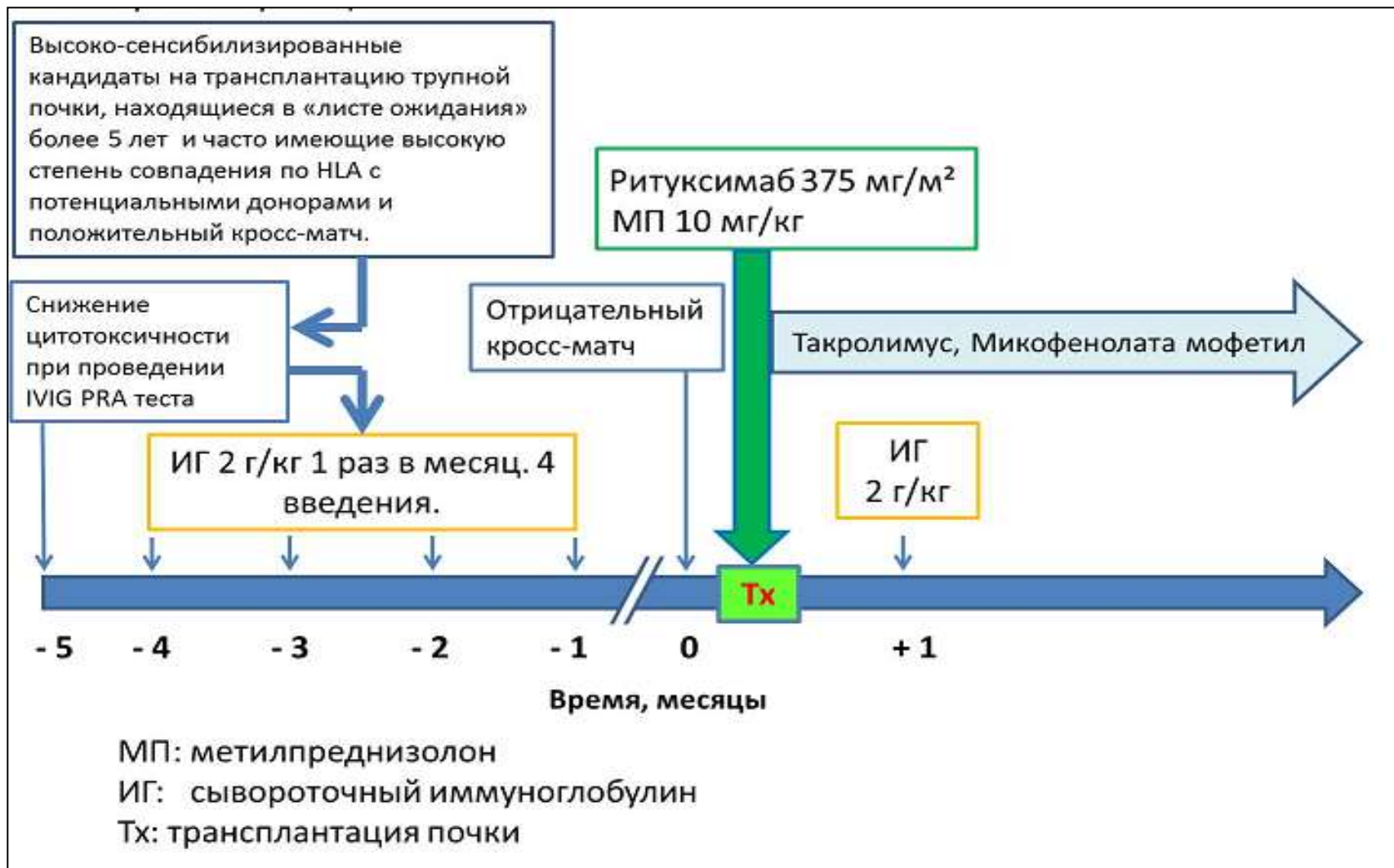
Высокосенсибилизированные пациенты

- Более 20% больных имеют средний (20-50%) и высокий (>50%) уровень предсуществующих антител
- Сенсибилизация связана с **беременностями, гемотрансфузиями или предшествующими трансплантациями**
- При высоком уровне анти-HLA антител и частых + кросс-матчах с трупными донорами пациенты нуждаются в десенсибилизации

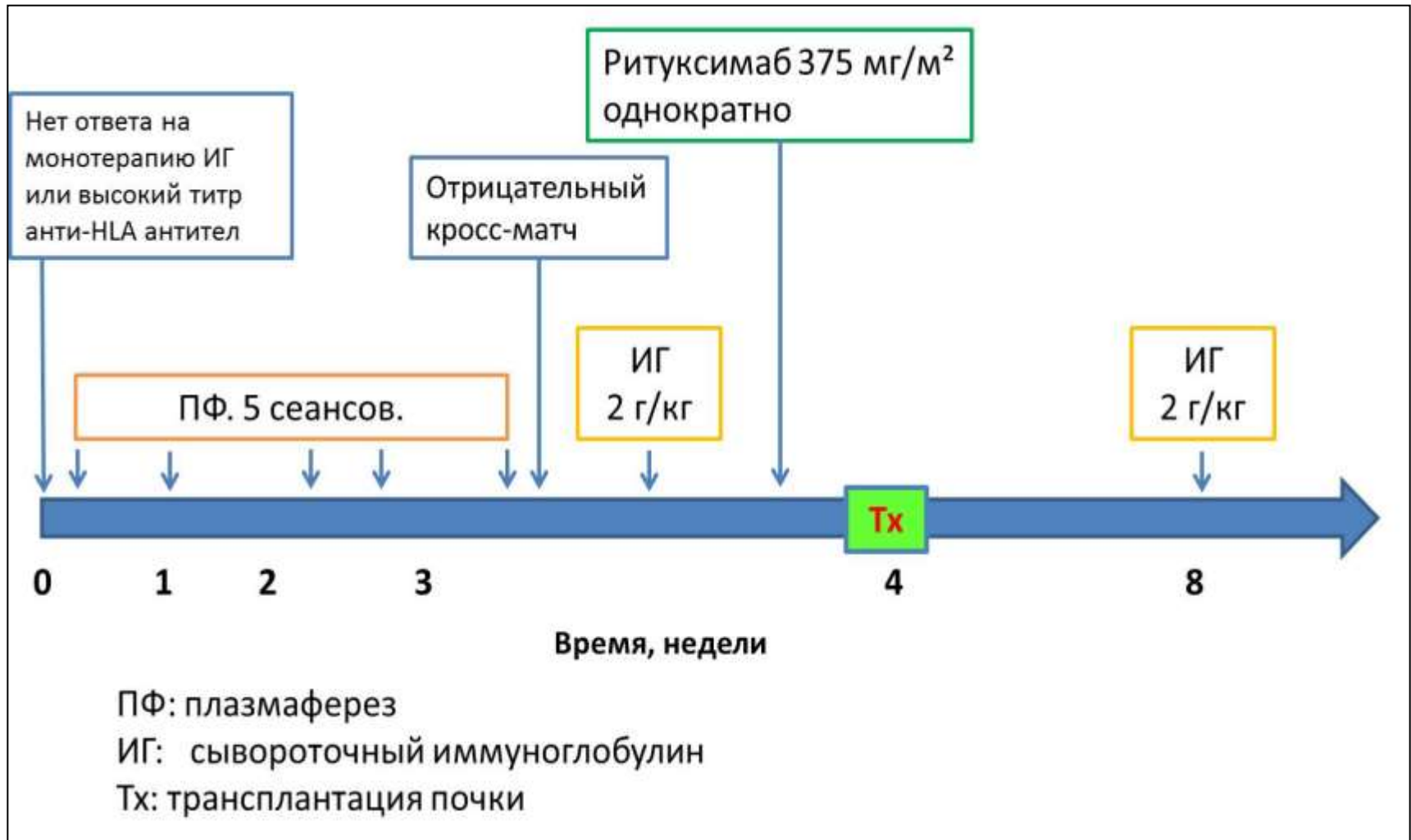


Распределение пациентов в листе ожидания в зависимости от текущего и максимального уровня PRA: только 47% пациентов никогда не имели антител

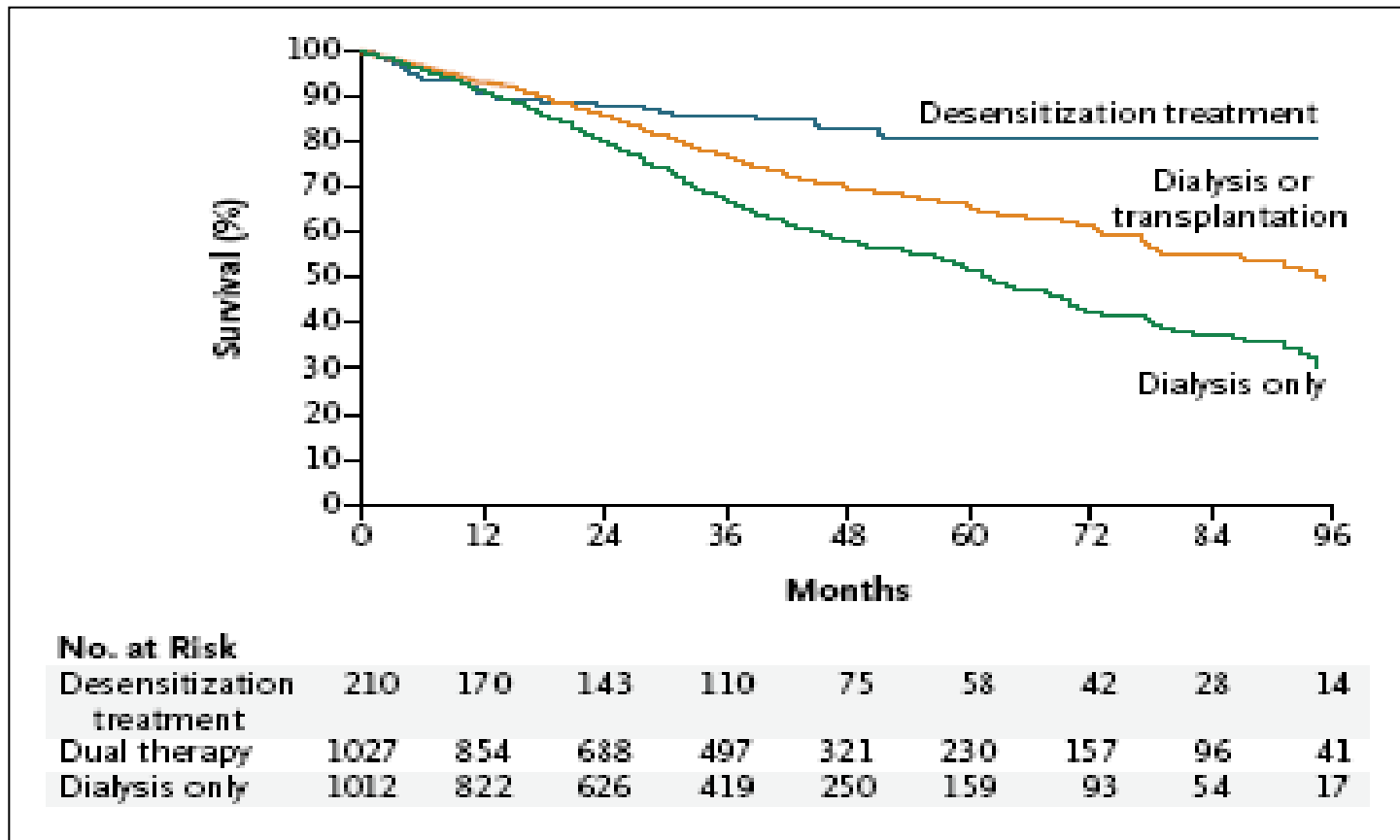
Вариант протокола десенсибилизации перед ТП от умершего донора при частых + cross-match пробах



Протокол десенсибилизации перед ТП при резистентности к высоким дозам иммуноглобулина

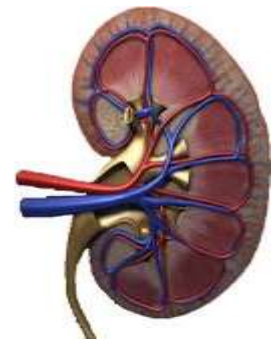


Десенсибилизация обеспечивает лучшую выживаемость пациентов, чем ожидание



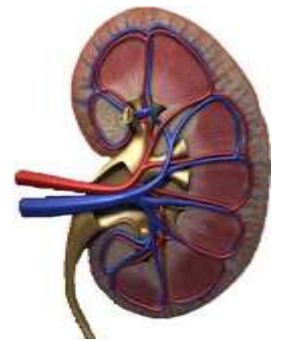
Преимущества трансплантации почки от живого донора

- Лучшие результаты одногодичной (90 и 95%) и отдаленной выживаемости трансплантата (период полужизни 12 - 20 лет)
- Чаще всего первичная функция
- Сокращение периода ожидания трансплантации и возможность ее планирования
- Моральное удовлетворение донора

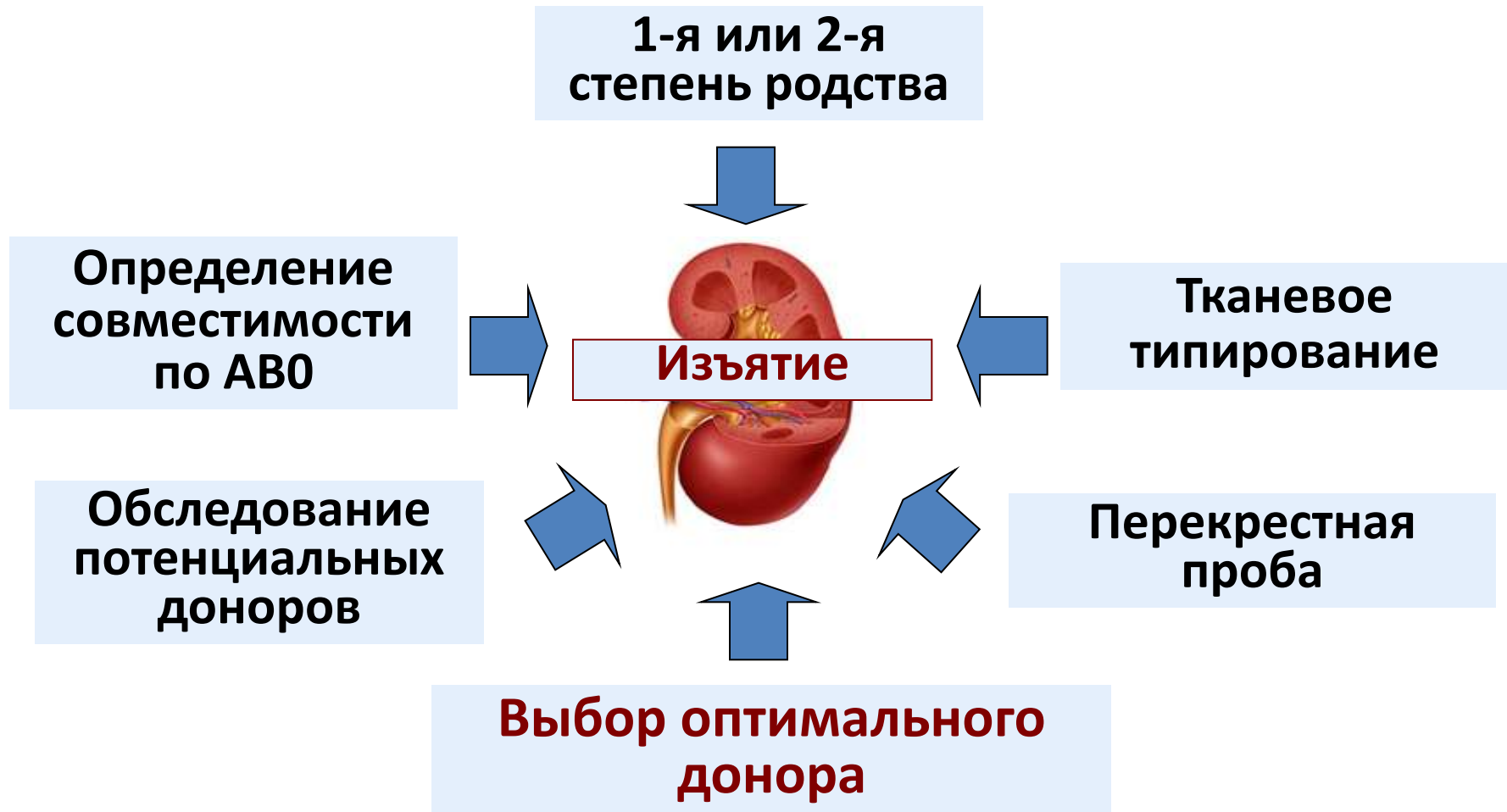


Недостатки трансплантации почки от живого донора

- **Риск обследования донора** – ангиография, КТ в ангиографическом режиме
- **Не нулевая послеоперационная летальность** – до 1 : 2000
- **Послеоперационные осложнения у донора:** серьезные (2%) и малые (50%).
- **Отдаленная заболеваемость** – АГ, нераспознанная донорская ХБП с прогрессированием после нефрэктомии
- **Стресс для донора и его семьи**



Отбор потенциального живого донора



Обследование живого донора почки

1. Полный анамнез и осмотр, определение индекса массы тела
2. Лабораторное обследование – **исключить инфекции, сахарный диабет и гиперхолестеринемию.**
3. Анализ мочи, посев мочи, суточная протеинурия, определение СКФ
4. **Тест на беременность у женщин.**
5. ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки.
6. Урография.
7. **МСКТ с контрастированием**
8. Повторение перекрестной пробы.

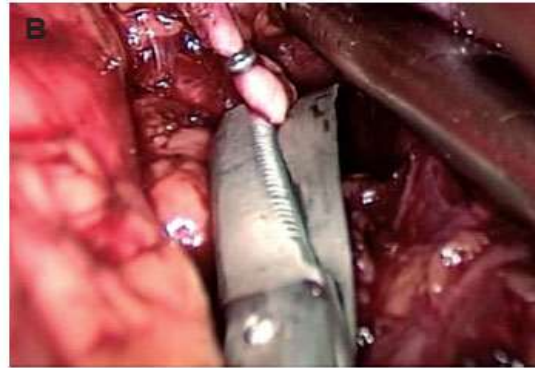
Критерии исключения живых доноров

- Возраст моложе 18 лет и старше 65 лет.
- АД выше 140/90 мм рт. ст.
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Протеинурия больше 250 мг в сутки
- Микрогематурия
- СКФ менее 80 мл/мин.
- Урологическая патология
- Тромбозы и эмболии в анамнезе
- Психиатрические противопоказания

Преимущества и недостатки открытой и закрытой нефрэктомии у живых доноров

Открытая нефрэктомия	Лапароскопическая нефрэктомия
Безопасность и быстрота	Отсутствие боли
Минимальная тепловая ишемия	Малый доступ, быстрое восстановление
Боль, большой рубец, длительный период восстановления	Риск повреждения органа, возможность получения короткой почечной ножки
Опасность формирования послеоперационной грыжи	Необходимость дополнит. оборудования, опыта При длительном пневмоперитонеуме – ишемия почки

Минимальные косметические последствия лапароскопической донорской нефрэктомии в сравнении с открытой операцией





Спасибо за внимание!