

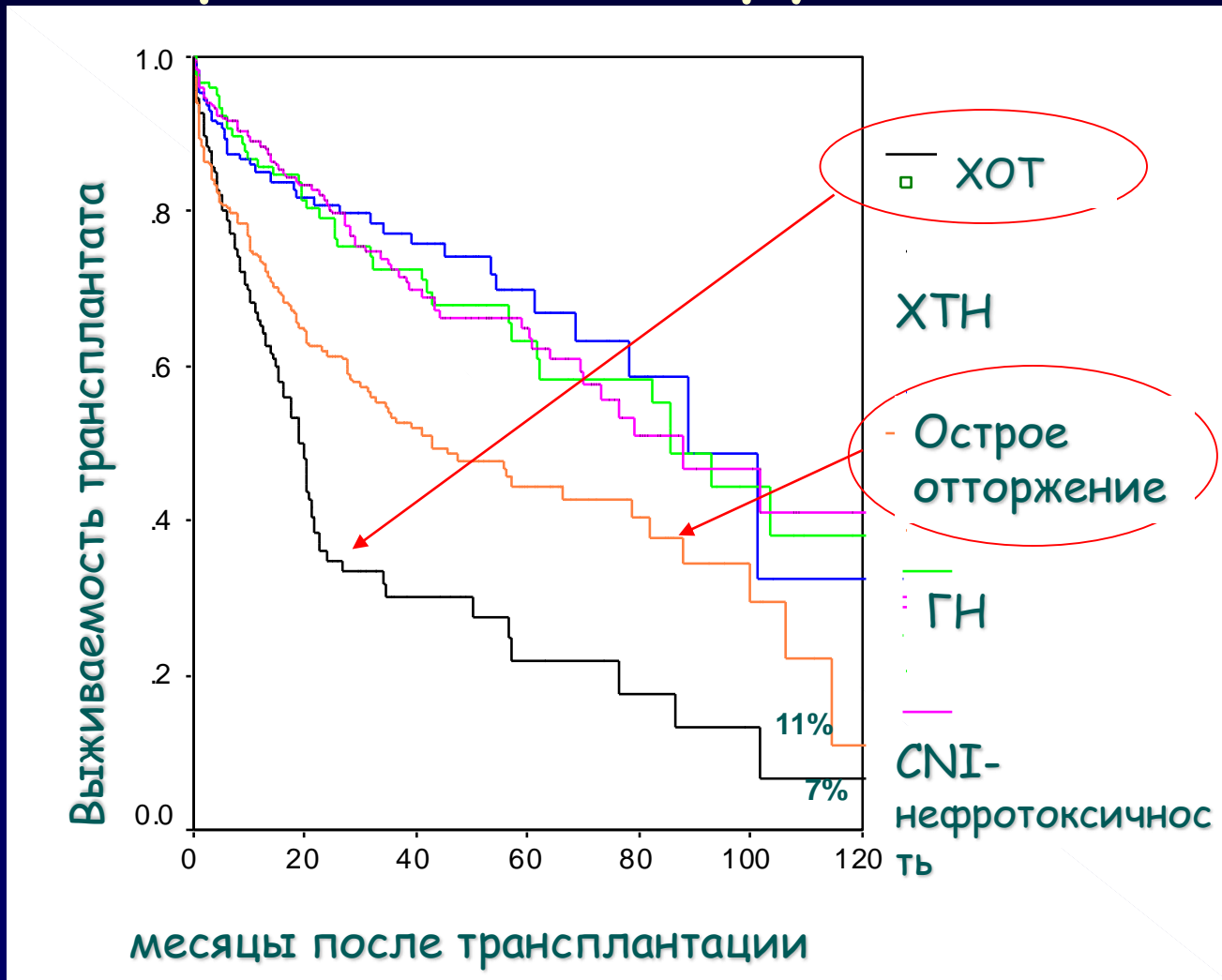
Диагностика и лечение отторжения в поздние сроки после трансплантации почки

Столяревич Е.С

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

Кафедра нефрологии фТДО МГМСУ

Отдаленная выживаемость трансплантата в зависимости от причины дисфункции



Острое отторжение

```
graph TD; A[Острое отторжение] --> B[преимущественно Т-клеточное]; A --> C[антитело-опосредованное]; B --> D[Тубуло интерстициальное]; B --> E[Сосудистое клеточное]; C --> F[Сосудистое гуморальное]; C --> G[Микроциркуляторное];
```

преимущественно Т-клеточное

антитело-опосредованное

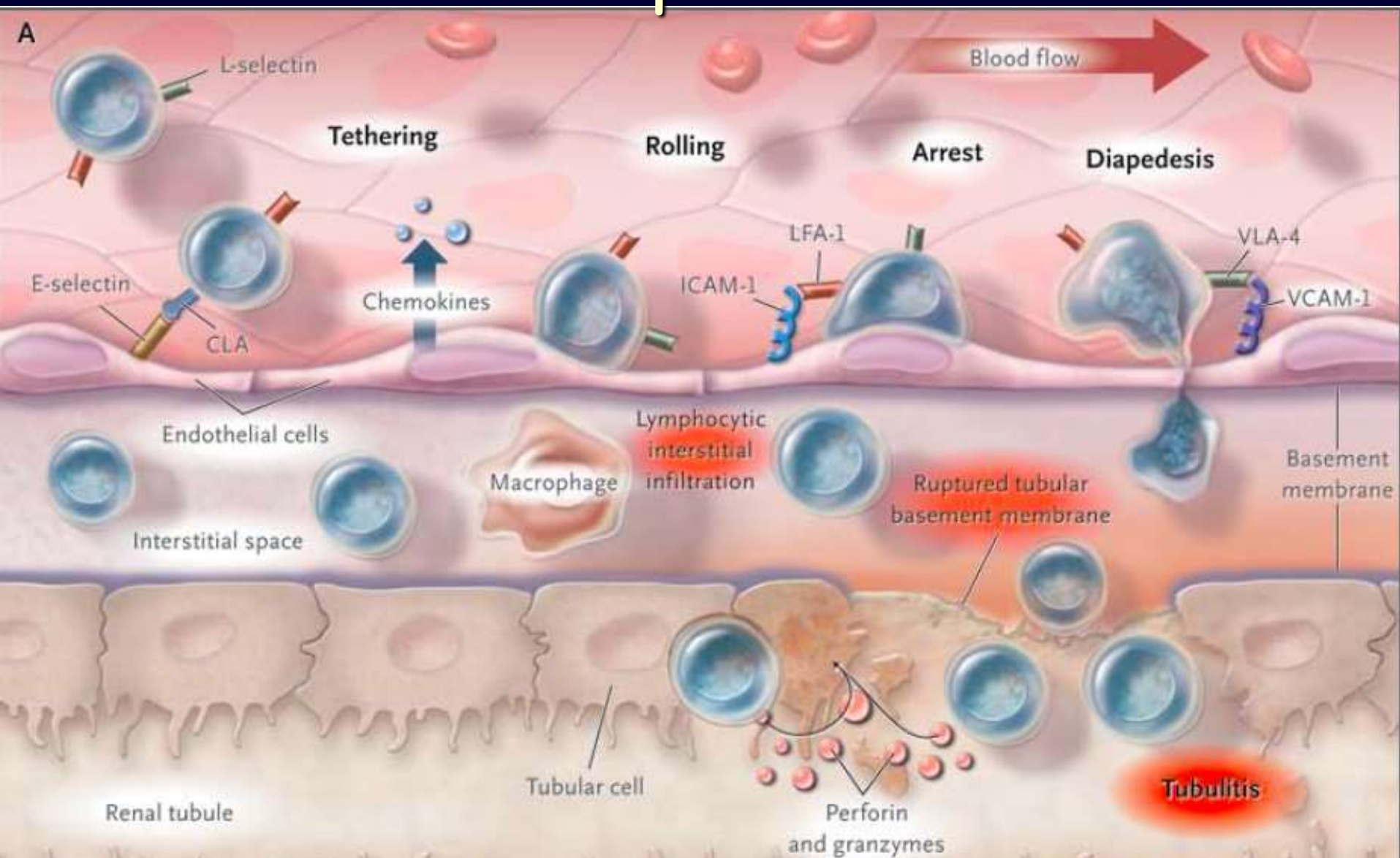
**Тубуло
интерстициальное**

**Сосудистое
клеточное**

**Сосудистое
гуморальное**

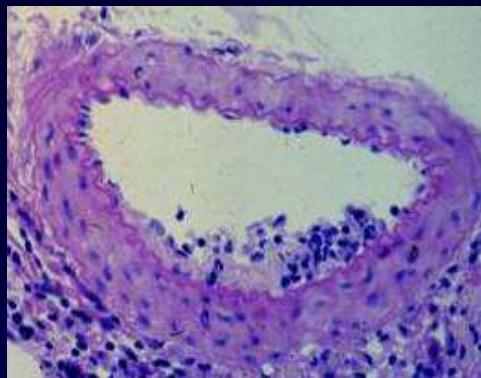
**Микро-
циркуляторное**

Механизм развития клеточного отторжения

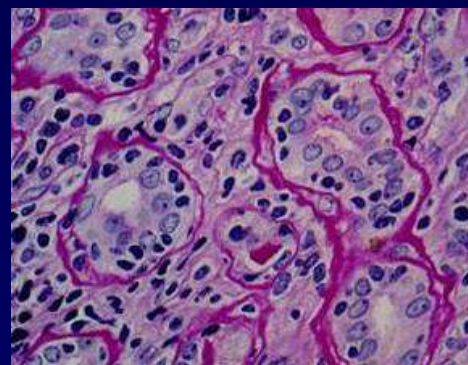
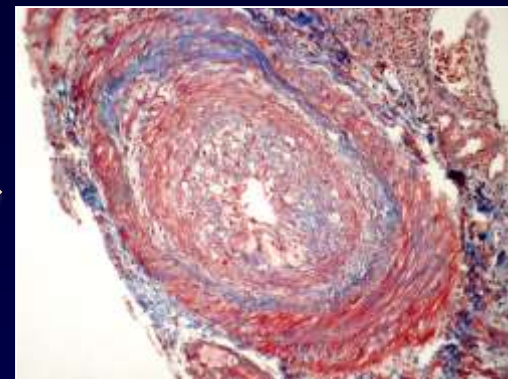


**Т-клеточное
отторжение**

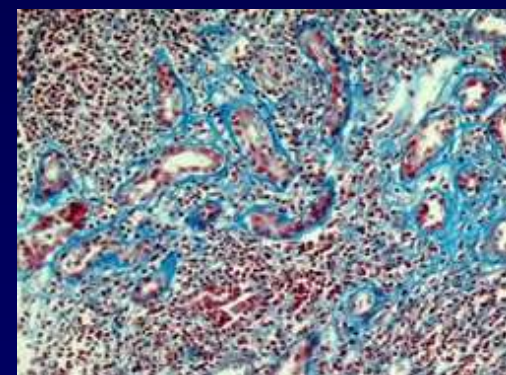
**Сосудистое
клеточное**



артериосклероз



**Интерстициальное
клеточное**



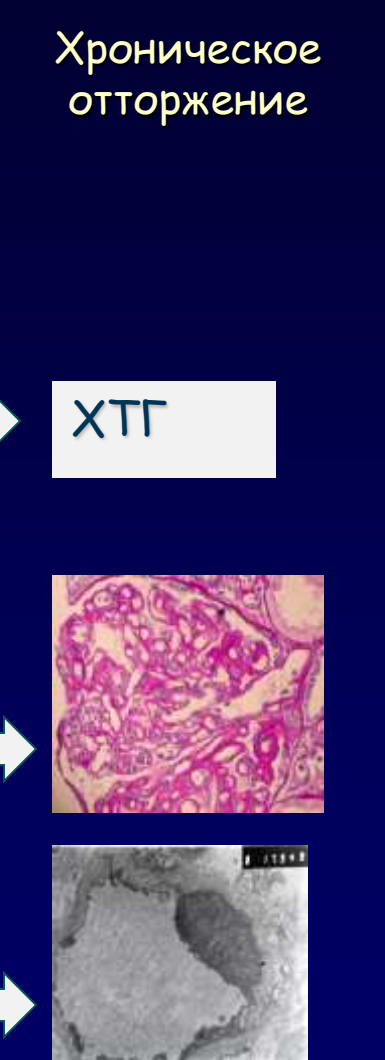
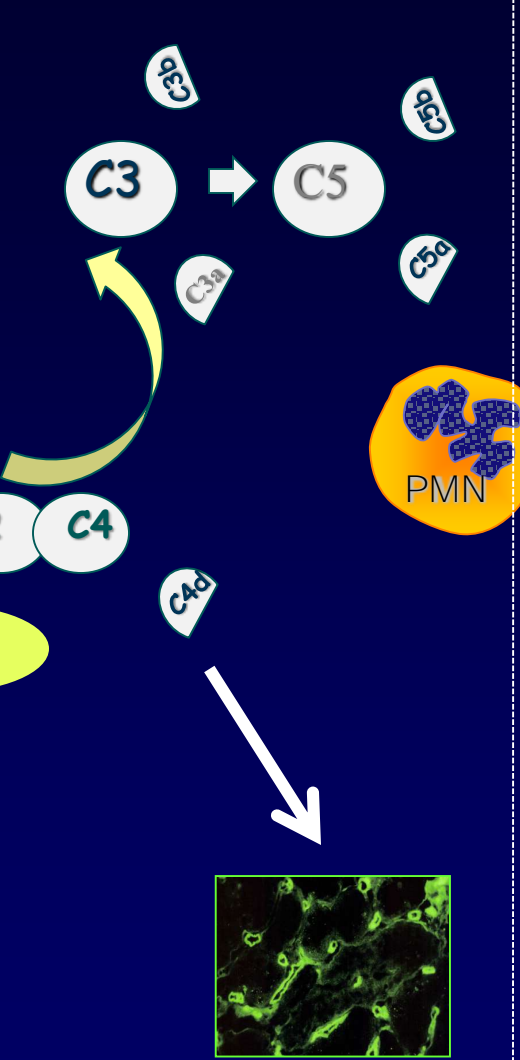
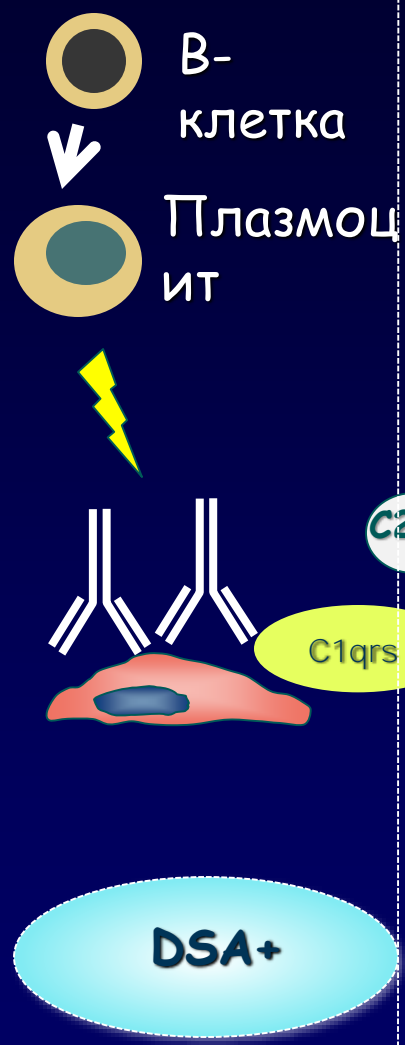
**Интерстициальный
фиброз**

Субоптимальная ИСТ

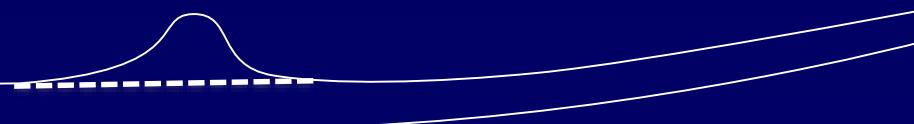
активация комплемента

микrocиркуляторное воспаление

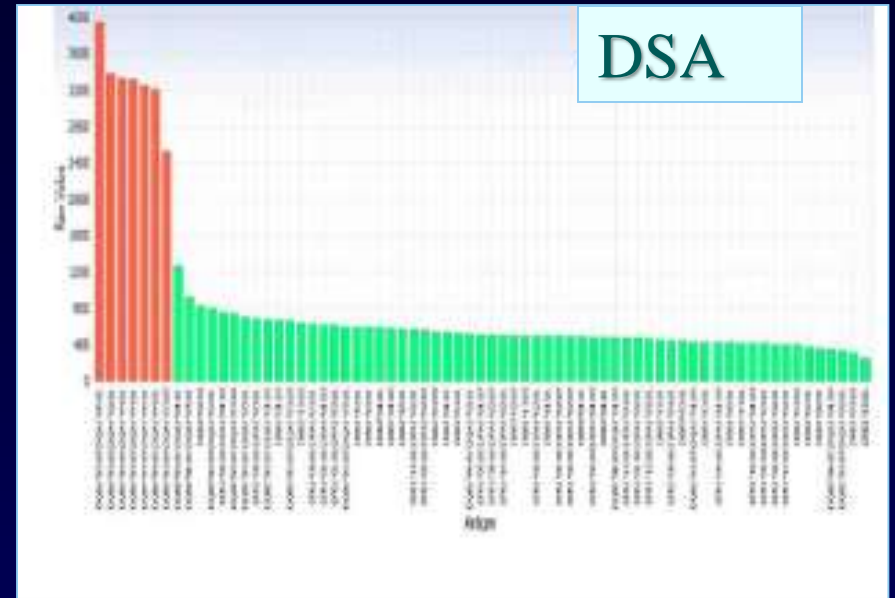
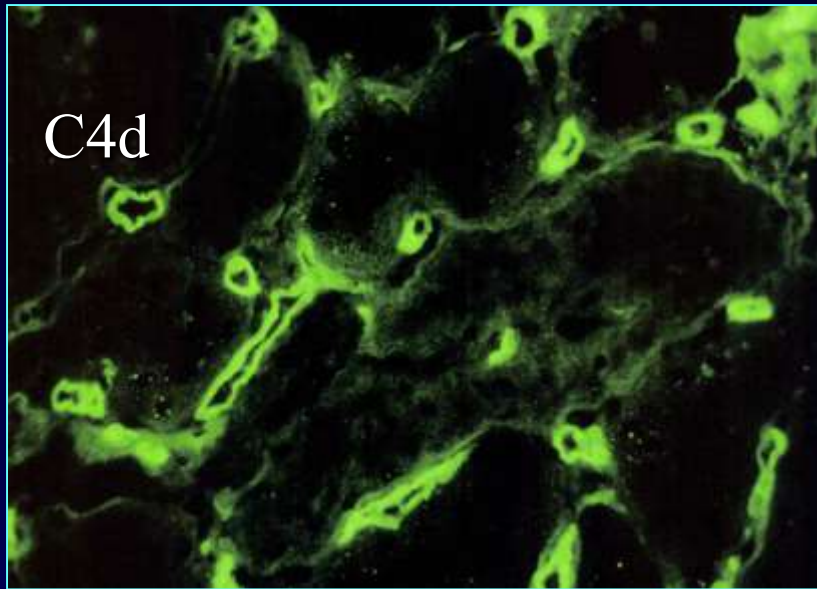
Репаративные процессы



Креатинин
протеинурия



Критерии гуморального отторжения

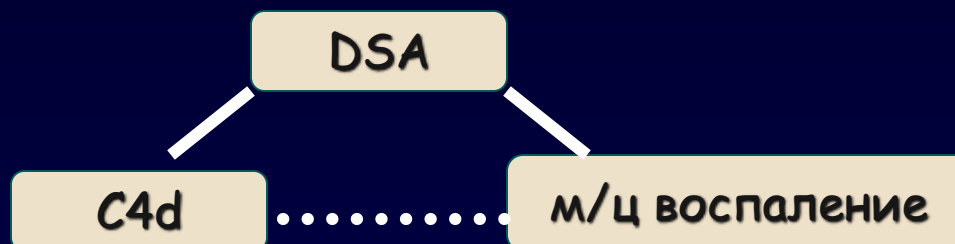


ОКН

Микроциркуляторное воспаление: нейтрофилы в капиллярах клубочка и/или перитубулярных капиллярах
Артериит

Хроническая трансплантационная гломерулопатия
Хроническая трансплантационная васкулопатия
Расщепление базальной мембраны ПТТК

Значение C4D для диагностики острого и хронического отторжения



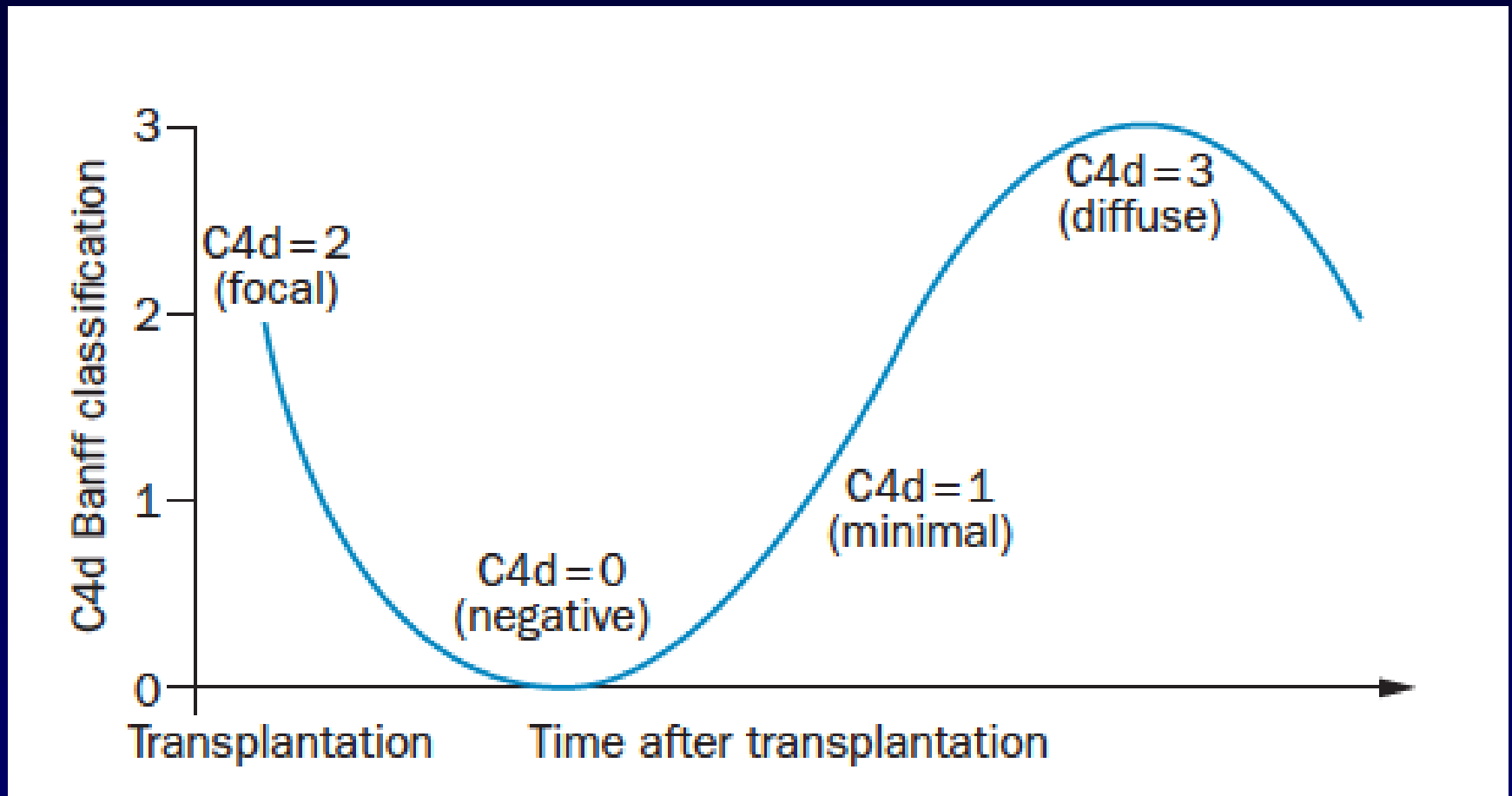
	Донорспецифичные а/т	
	Острое отторжение	Хроническое отторжение
C4D+	90%	88%
C4D-	2%	0

Mauiyyedi S J Am Soc Nephrol 2001, 2002

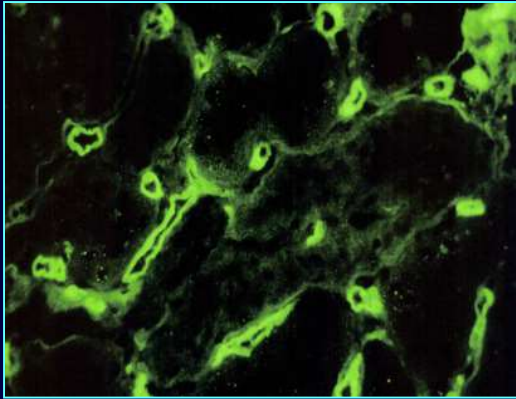
	гломерулит	ХТГ
C4D+	48-60%	24-67%

Regele, NDT 2001; Magil, Kid Int 2005; Fahim AJT 2007; Gaston, Transplantation 2010; Loupy, AJT 2011; Regele, JASN 2002; Sis, AJT 2007; Issa, Transplantation 2008; Haas AJT 2011

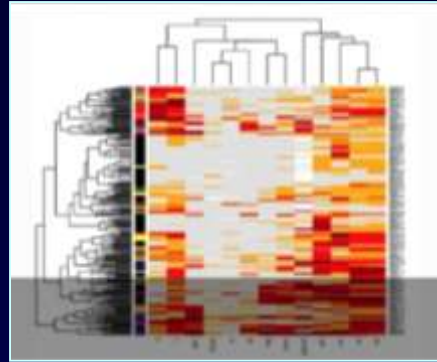
Динамика C4d в течение отторжения



Критерии гуморального отторжения (Banff 2013)



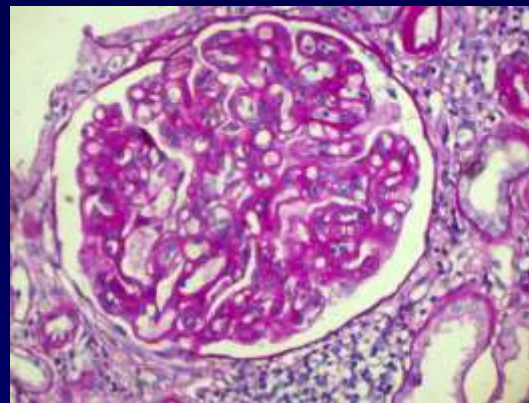
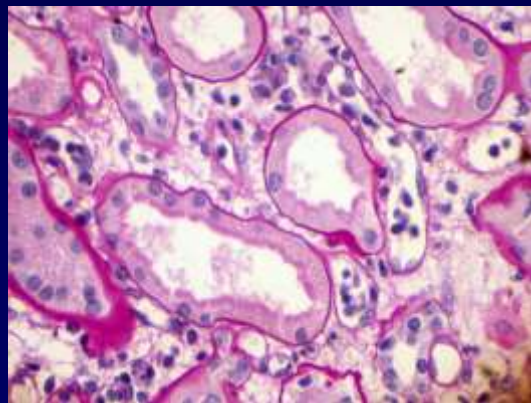
Свечение C4d на ПТК



Экспрессия генов активации эндотелия

Повреждение ткани почки:

- ОКН (в отсутствие другой причины)
- Воспалительные клетки в капиллярах клубочка и/или ПТК [$g > 0$ и/или $ptc > 0$]
- ТМА (в отсутствие другой причины)
- Артериит



Микроциркуляторное воспаление [$g + ptc$] ≥ 2

DSA+

предсуществующие DSA

образование DSA в результате:

- беременностей
- гемотрансфузий
- Предшествующих трансплантаций



Повышенный риск острого и хронического отторжения

de novo DSA

Образование DSA в различные сроки после АТП, возможно как следствие недостаточной иммуносупрессии



В зависимости от титра и свойств а/т могут быть сопряжены с риском отторжения, либо не оказывать повреждающего действия³

Трансплантация

Time

Острое
гуморальное
отторжение

HLA class I and/or II⁴

Хроническое
гуморальное
отторжение

HLA class II⁴

1. Loupy A, et al. Nat Rev Nephrol. 2012;8:348–357;
2. Nankivell BJ, et al. N Engl J Med. 2010;363:145114–62;
3. Turgeon NA, et al. Transplant Rev. 2009;23:25–33;
4. Colvin RB. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1046–1056.

Различия в прогнозе в зависимости от сроков возникновения

Dörje et al. Transpl 2013: 65 TR with 67 BR x acute dysfunction

→ 40 < 3 months vs 27 > 3 months postKTR

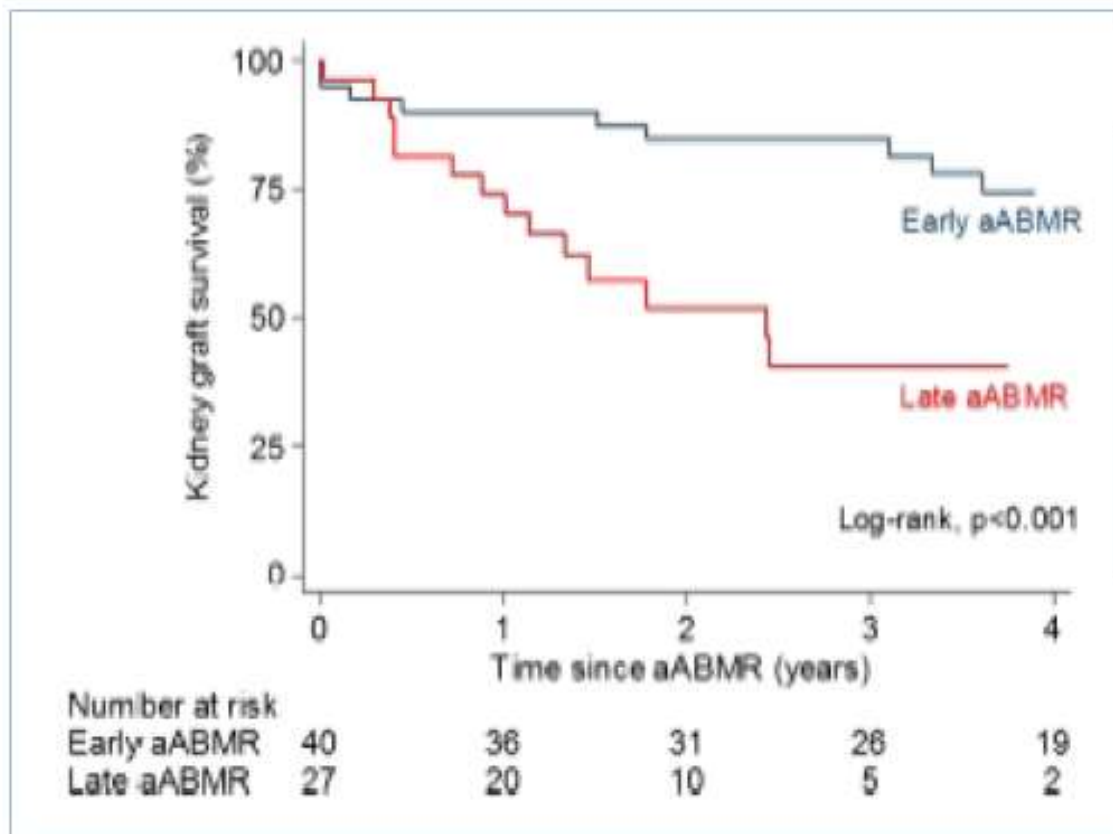


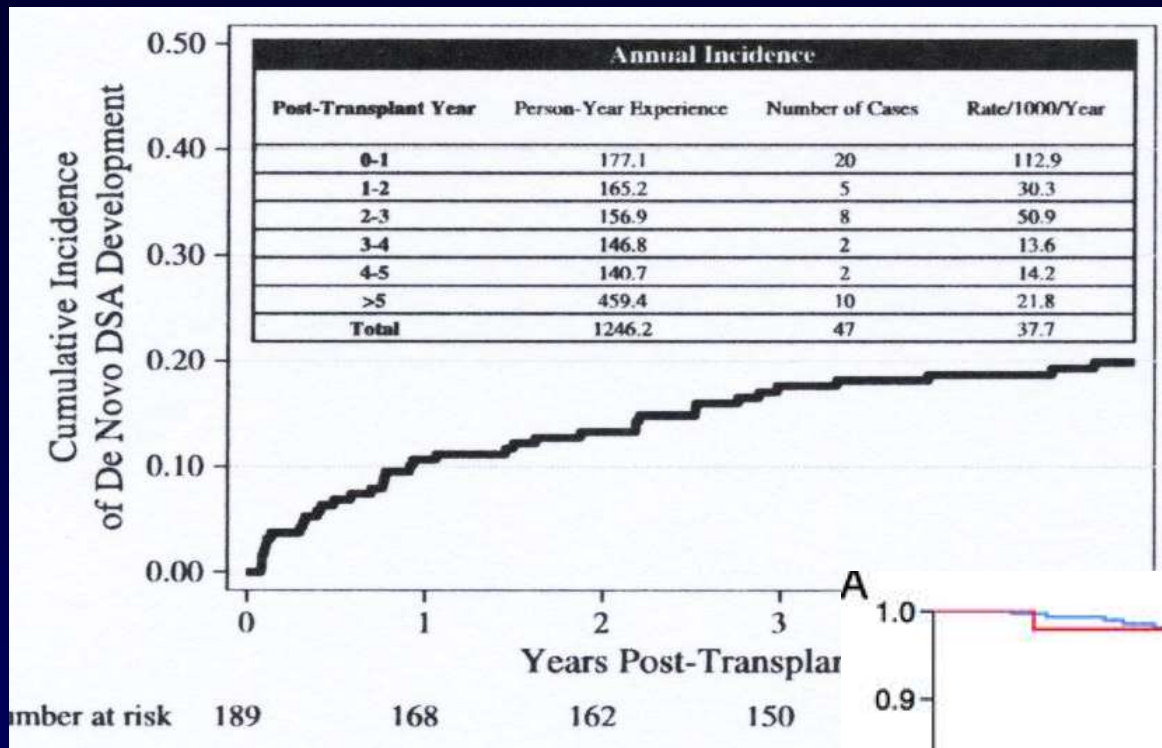
TABLE 2. Biopsy findings at rejection

Banff	Early aABMR (n=40), n (%)	Late aABMR (n=27), n (%)
Concomitant acute TCMR and aABMR	25 (63)	26 (96)
C4d positive	32 (80)	26 (96)
Transplant glomerulopathy	0 (0)	10 (37)
Borderline	8 (20)	13 (48)
IA or IB	5 (12)	11 (41)
IIA or IIB	12 (30)	2 (7)

Варианты гуморального отторжения в зависимости от сроков возникновения

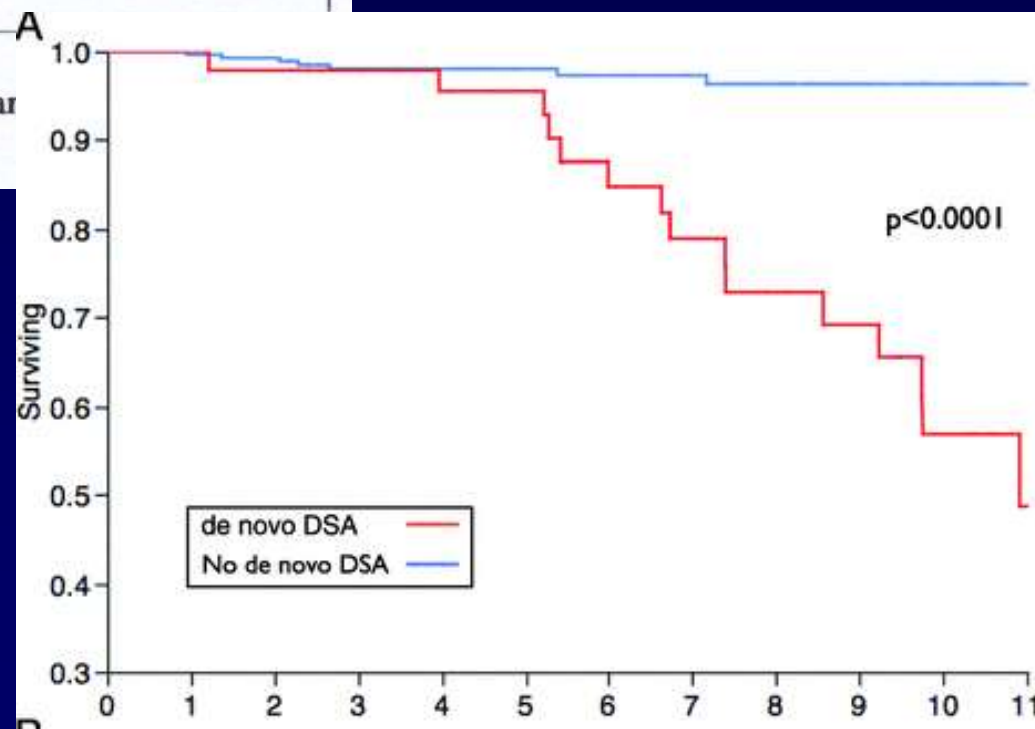
	раннее	позднее	P
возраст	50,9	37,9	0.001
пресенсибилизация	55%	15%	0.001
de-novo DSA	13%	52%	0.001
Субоптим ИСТ	0	56%	0.001
Выживаемость трансплантатов	75%	40%	0.008

Значение DSA для отдаленного прогноза АТП



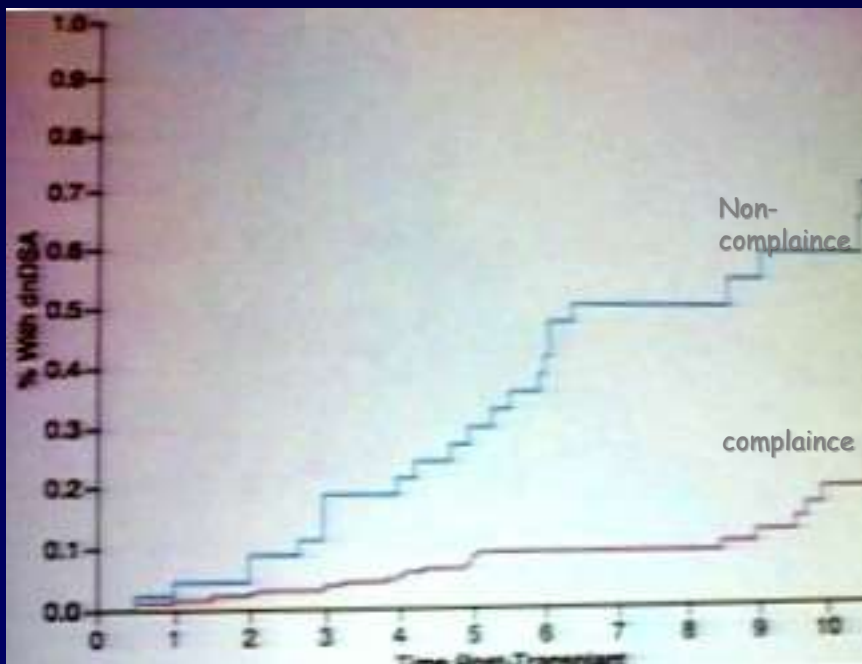
Влияние DSA на выживаемость

Частота выявления DSA в зависимости от срока



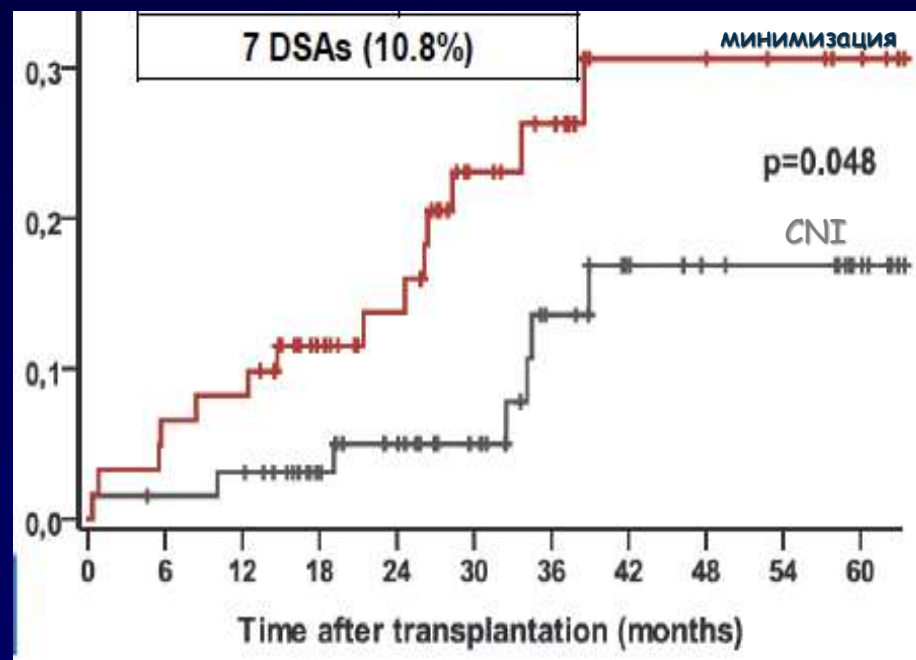
Недостаточная иммуносуппрессия как причина de-novo DSA

некомплаентность



Wiebe 2012

Минимизация ИСТ



L. Liefeldt^{et al.}

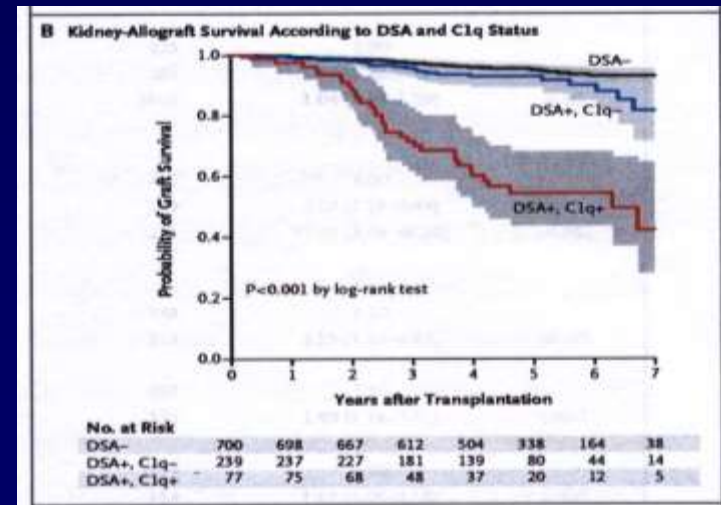
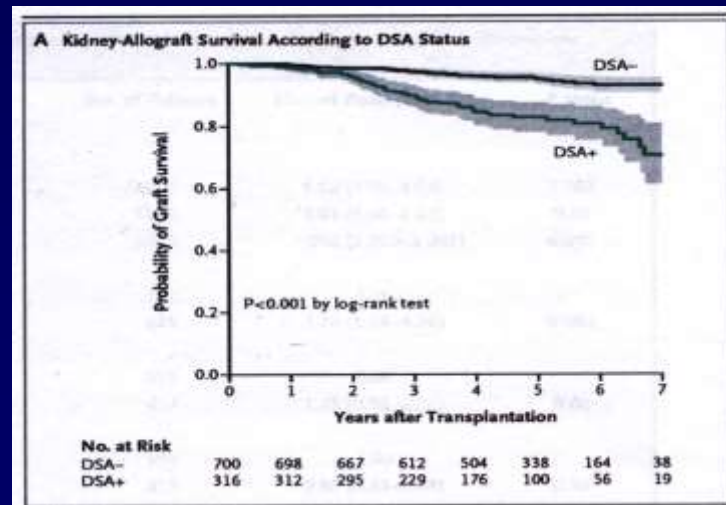
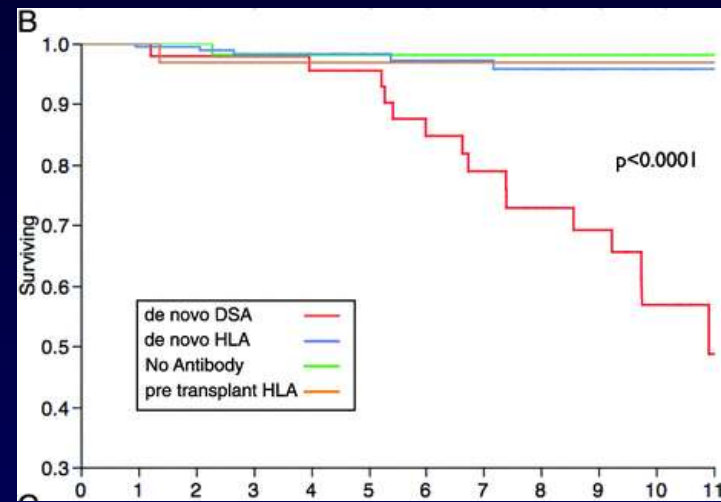
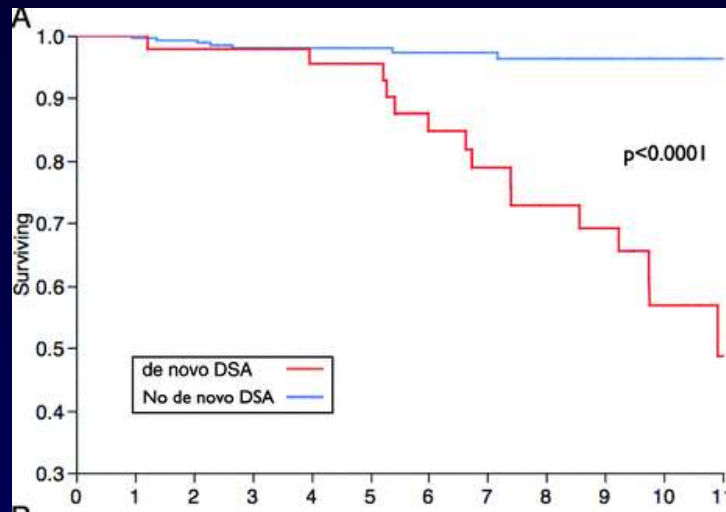
Частота определения DSA после АТП

Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation

иммунологический риск

Очень высокий (десенсибилизация)	Высокий (DSA+ XM-)	Средний (DSA в анамнезе)	Низкий
DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA в 1 мес	Мониторинг DSA в случае: non-compliance, ↓ ИСТ, дисфункции
После 12мес определение DSA в случае: non-compliance, изменения ИСТ, дисфункции трансплантата			

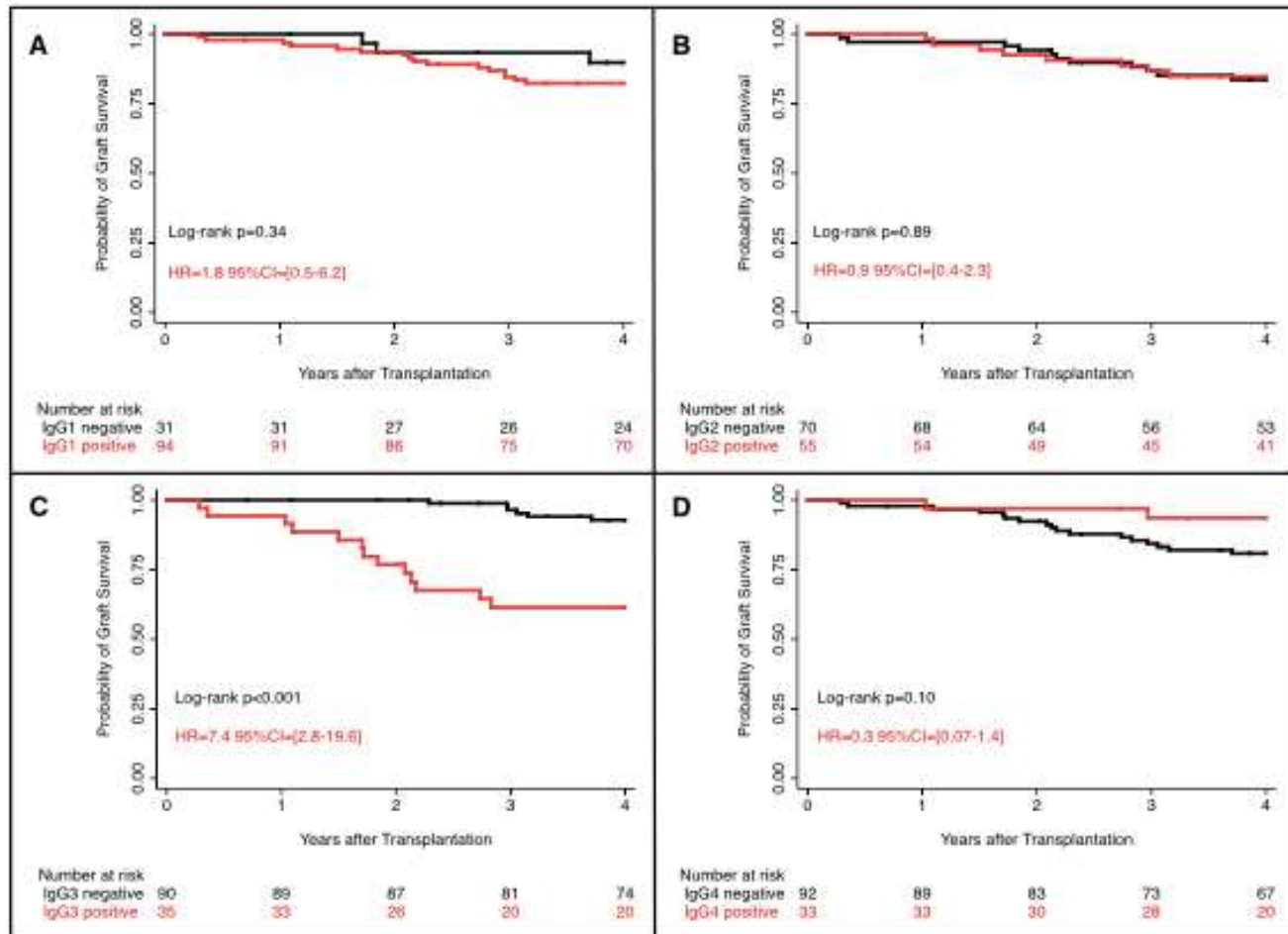
Выживаемость трансплантатов в зависимости от свойств антител

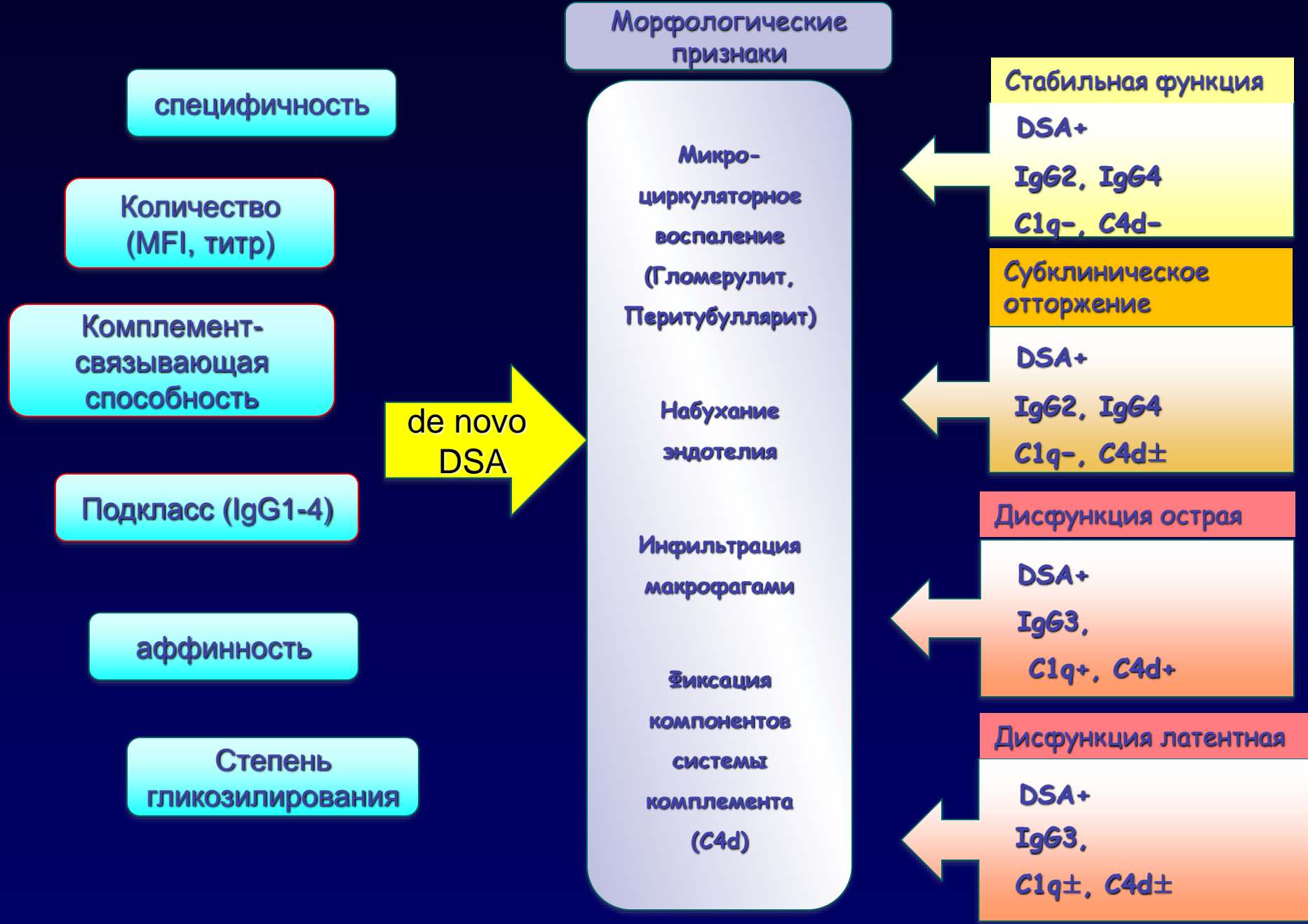


Выживаемость трансплантатов в зависимости от свойств антител

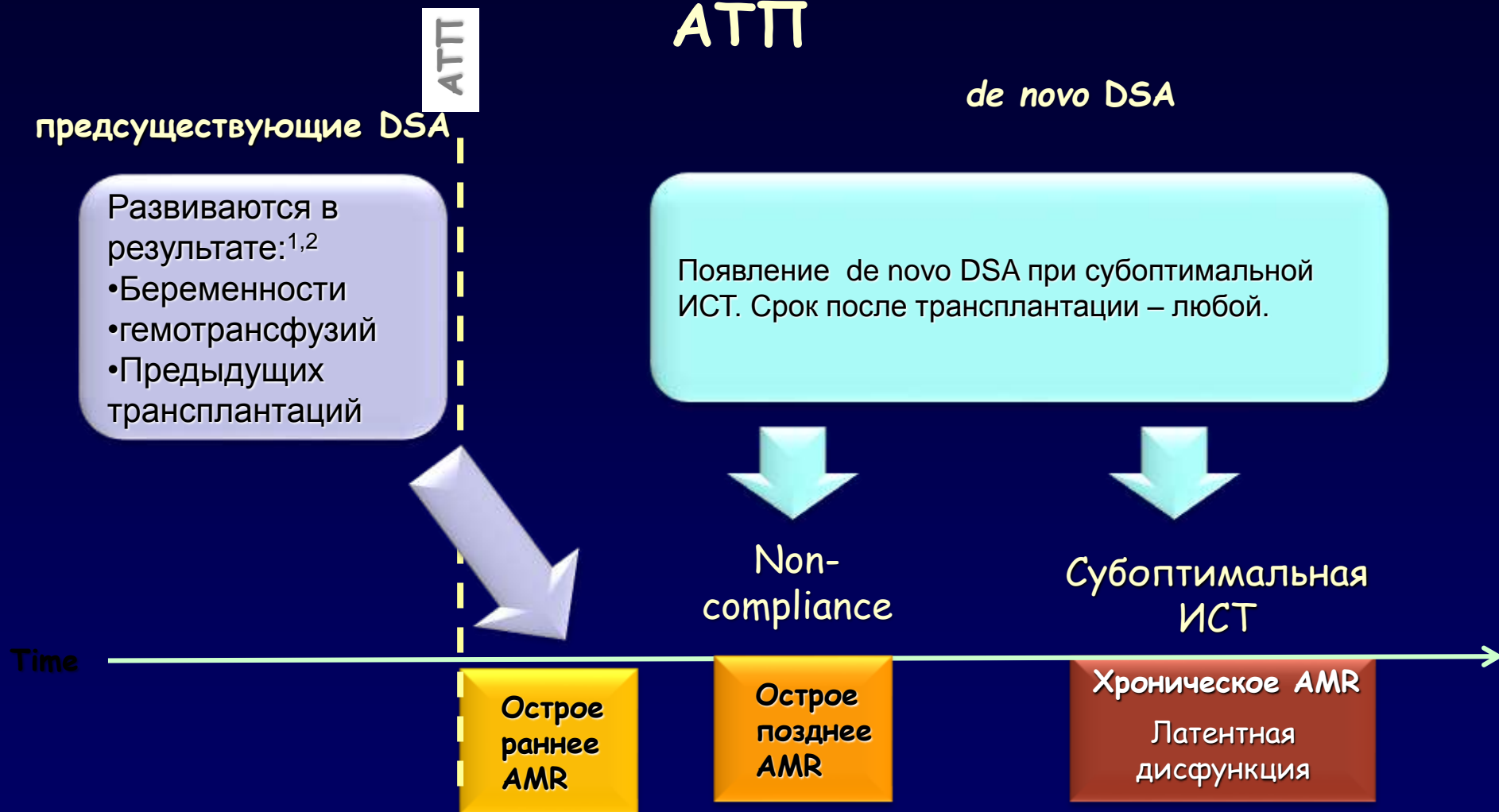
www.jasn.org

CLINICAL RESEARCH





Виды DSA в зависимости от срока после АТП



Клиническая картина гуморального отторжения определяется текущей ИСТ

Клиническая картина	всего	Compliant	Non compliant
Острое повышение SCr	14	0	14
Протеинурия и/или медленный рост SCr	17	12	5
Бессимптомное течение	15	15	0

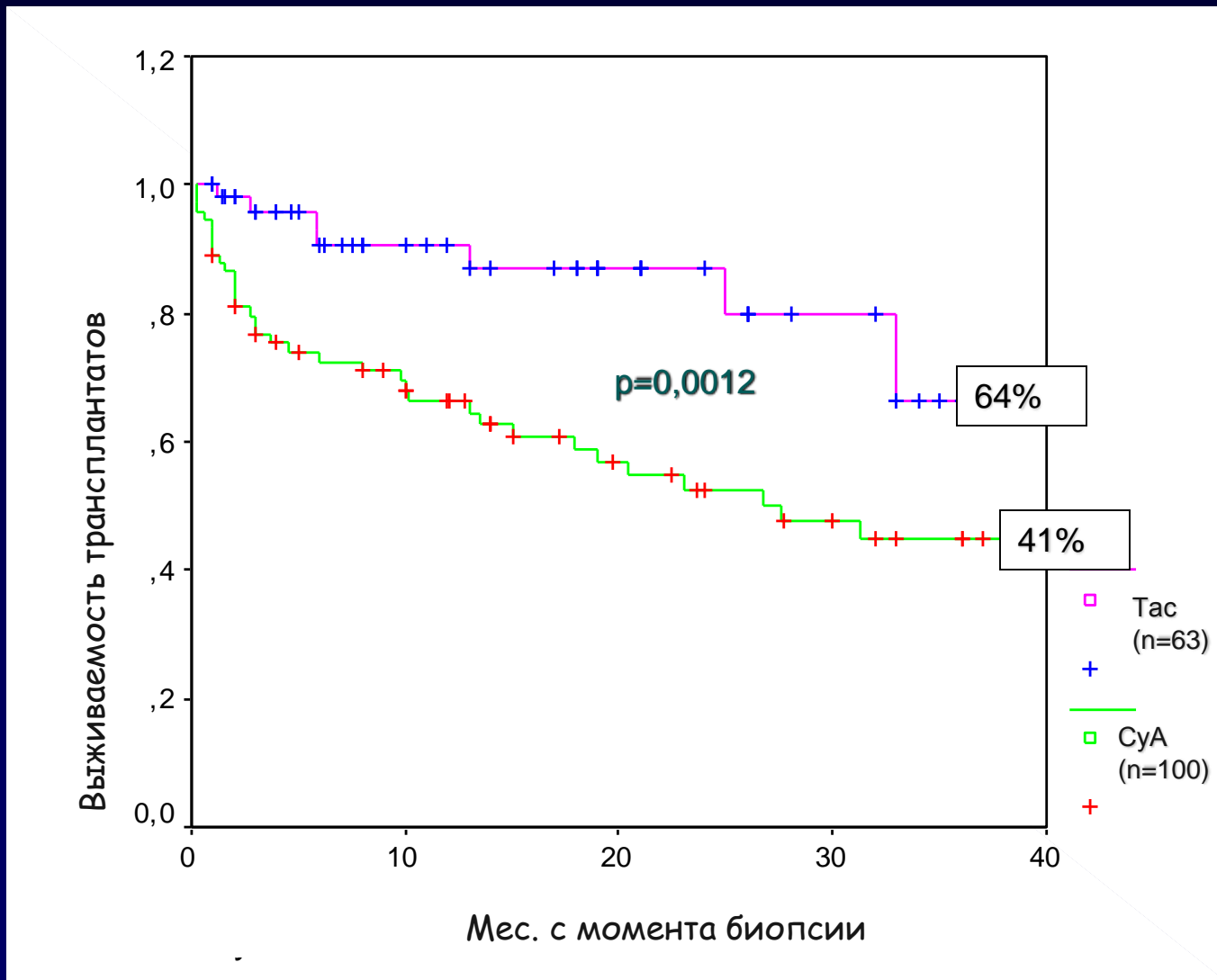
Клинико-морфологические варианты гуморального отторжения

	Позднее острое	Позднее «тлеющее»	Стабильная функция
креатинин	490ммоль/л	156 ммоль/л	56 ммоль/л
Срок (мес)	60	61	49
C4d	80%	39%	57%
Тубулит/вакулит	2,0/0,1	0,54/0	0,35/0
cg	0.25	0.92	0
Субоптим ИСТ	100%	53%	6%
Потеря трансплантата	57%	40%	0

Лечение отторжения

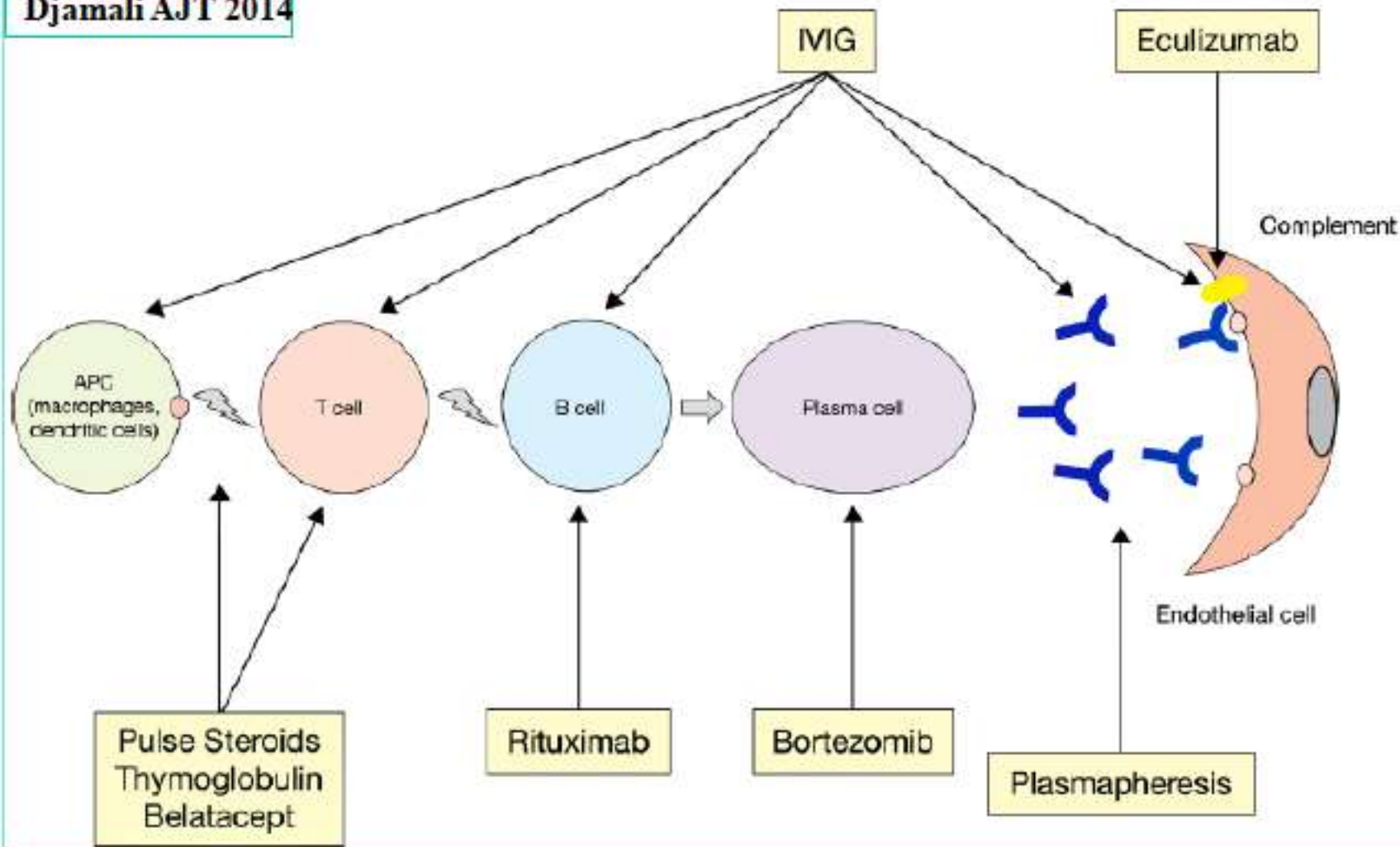


Выживаемость трансплантатов при позднем отторжении в зависимости от ИСТ



Возможности лечения гуморального отторжения

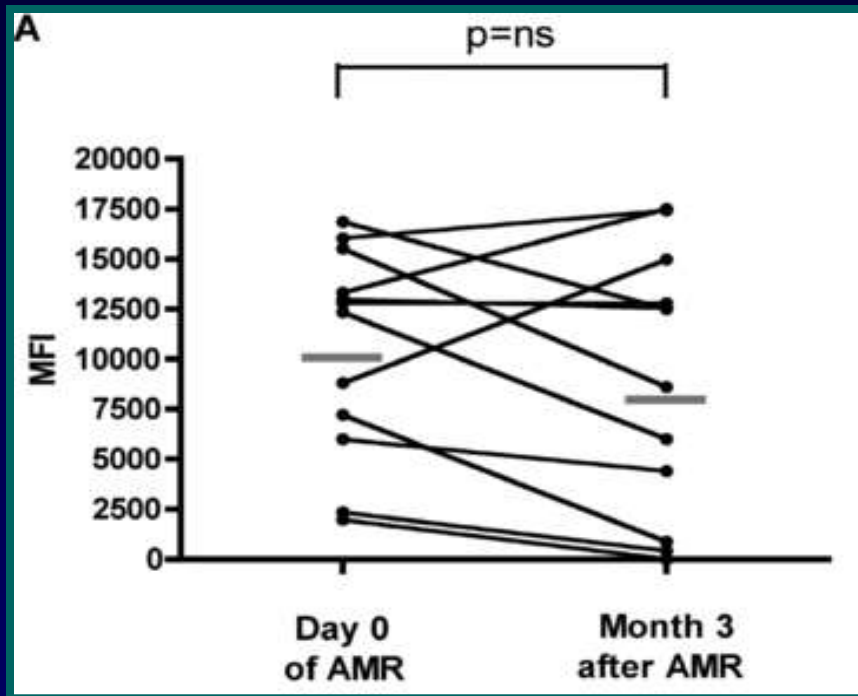
Djamali AJT 2014



Лечение гуморального отторжения

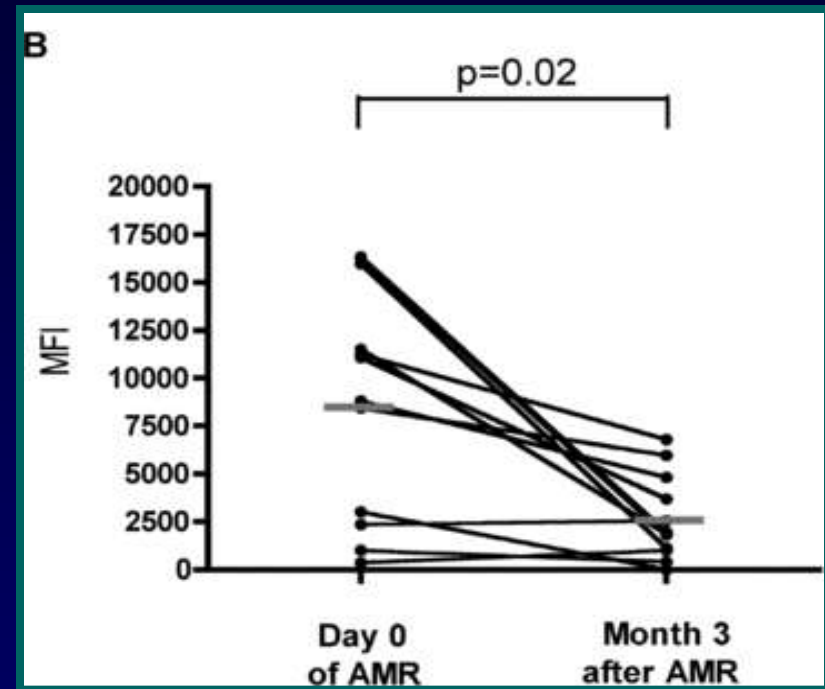
- Плазмаферез № 6-7 с объемом замещения 1,5-2л и введением ВВИГ в дозе 0.1г/кг после каждого сеанса
- В/В иммуноглобулин (в суммарной дозе 1г/кг)
- Ритуксимаб 375 мг/м²
либо
- В/В иммуноглобулин - 2 г/кг
- Ритуксимаб 375 мг/м²

Эффективность терапии (ТФ+ВВИГ+Ритуксимаб) при остром гуморальном отторжении



IVIg

IVIg 2g/kg в течение 2 дней
1р/ 3нед x 4 +



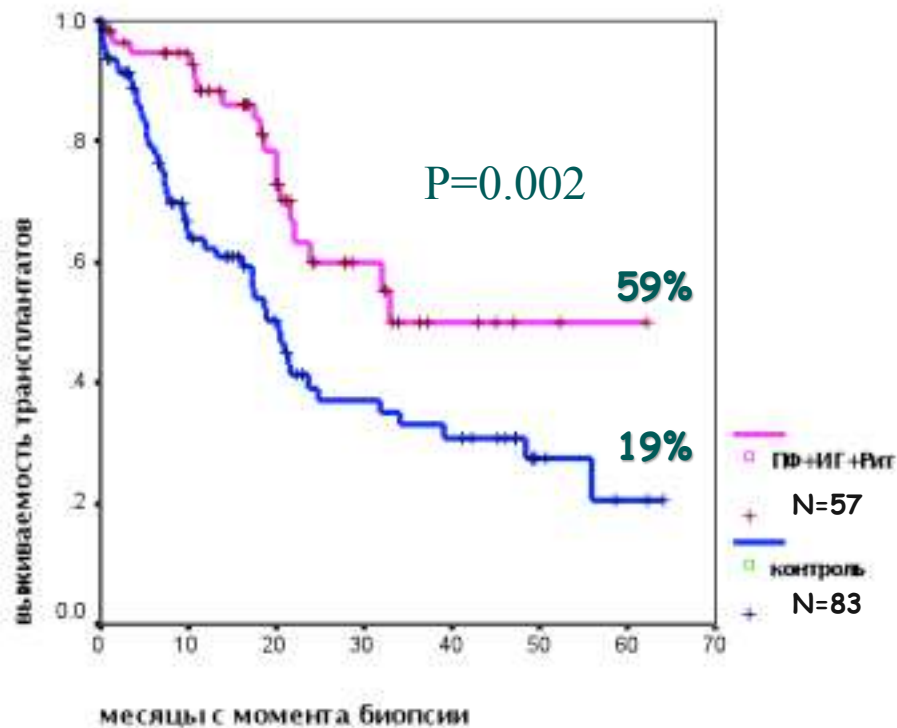
PP/IVIg/Rituximab

(ТФ+IVIg 100мг/кг) x 4
IVIg 2г/кг в течение 2 дней 1р/ 3нед x 4
Ритуксимаб №2 (375 mg/m²)

Эффективность терапии ВВИГ и Ритуксимабом при ХОТ

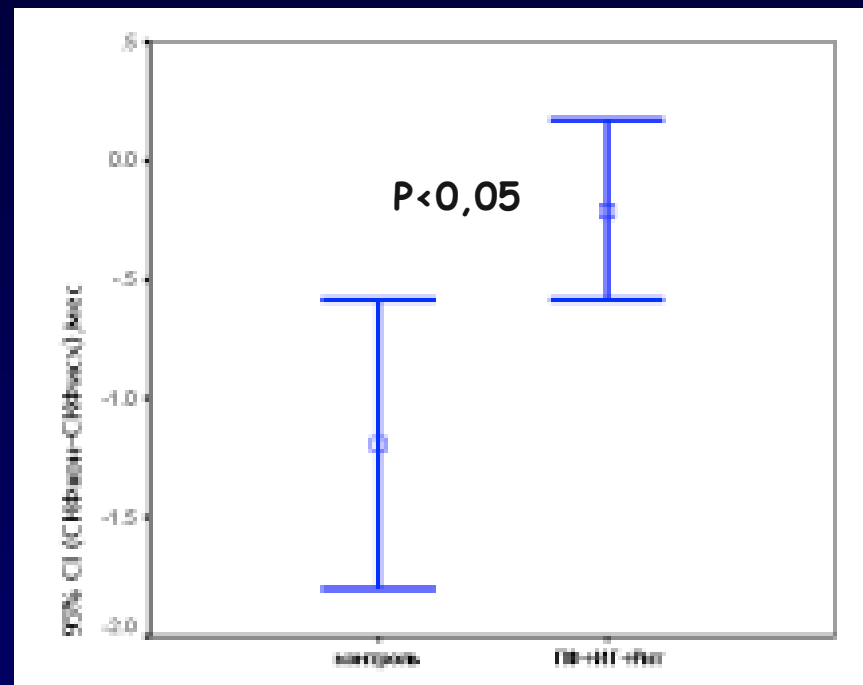
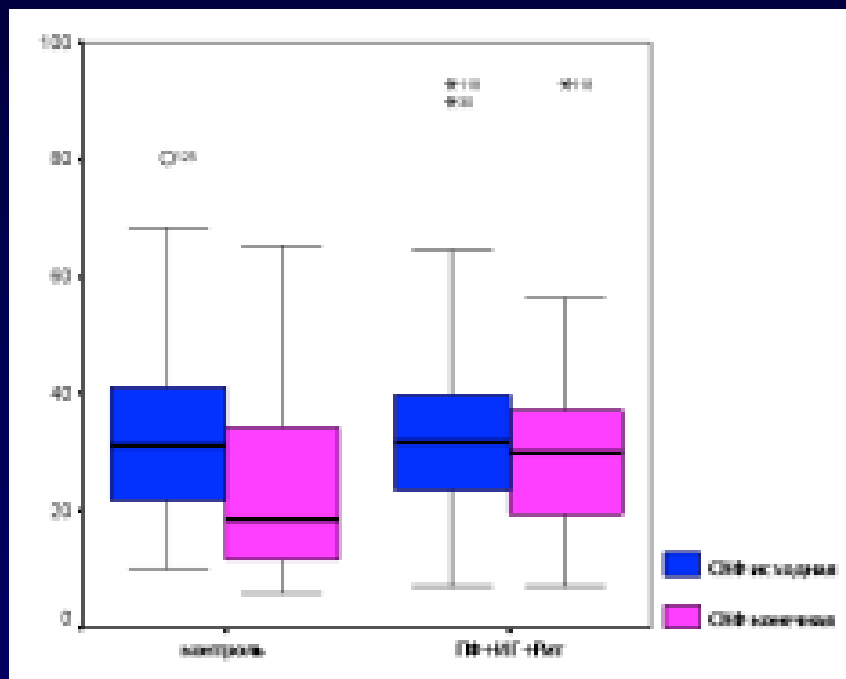
Author	N	PF	IVIg	RTX	Result
Billing et al ¹	6	No	1 g/kg weekly 4 weeks	375 mg/m ² weekly	Positive in four cases but no response in the two cases with more severe transplant glomerulopathy and more diffuse C4d deposits
Fehr et al ²	4	No	0.4 g/kg daily days 2-5	375 mg/m ² one dose	Functional improvement in the 4 cases, stable in 3 of them (1 case of acute humoral rejection)
Jordan et al ³	2	No	Unk dose	Unk dose	Decreased donor specific antibodies titles and decrease in proteinuria
Walser et al ⁴	9	6 sessions	30g	500 mg one dose	Only 1/9 functioning graft at 18 months

Эффективность терапии (ПФ+ВВИГ+Ритуксимаб) при гуморальном отторжении



	Лечение n=57	Контроль N=83	P
Срок (мес)	70,7 ± 50,1 мес	61,9 ± 60 мес	0.5
Креатинин (ммоль/л)	230 (180;320)	200 (160;260)	0.1
Протеинурия (г/сут)	1.05 (0.3;2.7)	1.2 (0.5;2.7)	0.6

Динамика СКФ при гуморальном отторжении в зависимости от лечения



Бортезомиб в лечении ХОТ

Author	N	PF	IVIg	RTX	BZM	Result
Woodle et al ¹	66 cases in 51 pts	before each BZM dose	Unknown doses	375 mg/m ² only one dose	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	Mean decrease of 65% in donor specific titles (>50% in 54%)
Flechner et al ²	20	before each BZM dose	before each BZM dose	375 mg/m ² only one dose	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	Good response if SCr was <3 mg/dl before treatment
Walser et al ³	10	6 sessions	30g	No	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	6/10 functioning grafts at 18 months

1Am J Transplant 2010;10(suppl 4):83;

2Transplantation 2010;90:1486-1492;

3Nephrol Dial Transplant 2012;27:1246-1251

причины

Пресенсибилизация.

Недостаточная базовая
иммуносупрессия

Non-compliance

Вариабельность
фармакокинетических
параметров.

пути профилактики

Совершенствование
подбора органа с учетом
имеющихся антител.

Не использовать
минимизирующие протоколы
ИСТ

Использование более
удобных режимов приема
препаратов

Избегать смены
иммуносупрессантов,
использовать препараты с
наименьшей вариабельностью
фармакокинетики.

Раннее выявление гуморального отторжения

- Мониторинг уровня антител для раннего выявления de-novo DSA
- В случае выявления de-novo DSA выполнение биопсии с определением C4d
- При выявлении признаков острого гуморального отторжения - лечение с использованием ВВИГ, Ритуксимаба и ПФ