

Великий Новгород, 12-15 июня 2013 г

Фактор роста фибробластов 23 типа у реципиентов почечного аллотрансплантата в различные сроки после операции

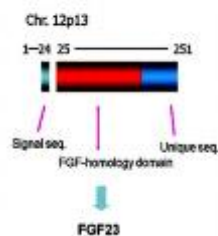
А.М. Есаян, А.Н. Нимгирова

Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова

Городской центр трансплантации почки,
нефрологии и диализа ГKB №31

Фактор роста фибробластов 23 типа – ФРФ23

Важнейшим прорывом в понимании регуляции гомеостаза фосфора
явилась идентификация фосфотонина, названного фактором роста
фибробластов 23 типа (ФРФ23)

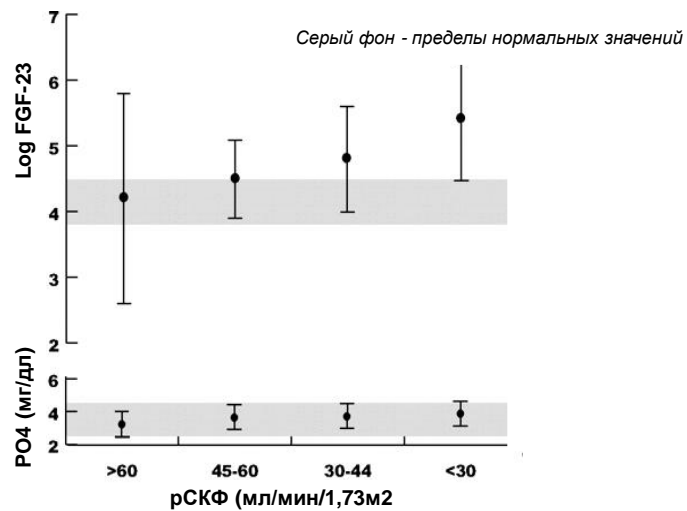


- Ген ФРФ23 находится в 12 хромосоме и состоит из 3-х экзонов
- Для взаимодействия ФРФ23 с рецептором (FGFR) необходим секреторный белок Klotho
Urakawa et. al, 2006

- Активация **ФРФ23/Klotho** комплекса приводит к отрицательному балансу фосфора посредством:
 - увеличения экскреции Pn в проксимальных канальцах
 - Подавления образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках
Nat Genet 26: 345–348, 2000

- Сигналы, передаваемые комплексом **ФРФ23/Klotho**, предупреждают атрофию тканей, стимулируют пролиферацию, и подавляют процессы апоптоза, вызванного повышенным уровнем витамина Д
Medici et. al. 2008

Средняя концентрация log ФРФ23 и фосфата в зависимости от СКФ



O.M. Gutiérrez, et al. Circulation. 2009; 119: 2545-2552

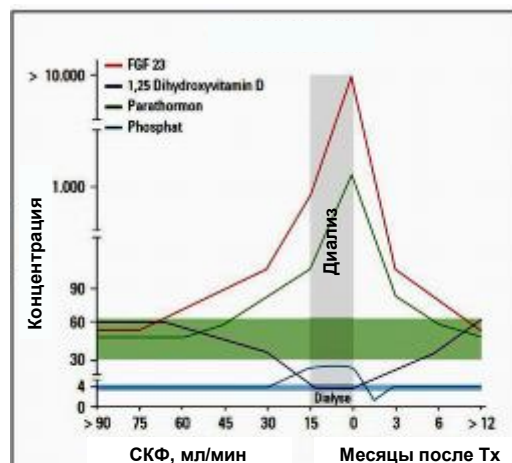
Эффекты ФРФ23

- Повышение ФРФ23 способствует поддержанию нормального уровня pH сыворотки при ХБП

ОДНАКО

- Повышение ФРФ23 приводит к раннему снижению уровня витамина D₃ при ХБП

Динамика уровней ФРФ23, 1,25(ОН)2Д3, ПТГ и фосфора по мере прогрессии ХБП и после трансплантации почки



M.Wolf, J Am Soc Nephrol 2010

Динамика FGF23 после трансплантации почки

- Уровень ФРФ23 остается повышенным в течение первых месяцев после Тх по сравнению с лицами с сопоставимым уровнем СКФ
- Различия обычно нивелируются через 12 месяцев

Evenepoel P, et al. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3: 1829–36.

ФРФ23 у реципиентов аллотрансплантата почки

- Высокий уровень ФРФ23 является независимым фактором риска потери аллотрансплантата и смерти от всех причин (n=984; относительный риск - 1.46; доверительный интервал: от 1.28 до 1.68; $P < 0.001$).
- При этом другие параметры оценки обмена фосфора, включая фосфор, кальцитриол и ПТГ, не коррелировали с уровнем ФРФ23 и с частотой потери аллотрансплантата или смерти

Wolf, et al. *JASN*, 2011 V22 (5), 956-966

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

- исследование факторов, влияющих на уровень ФРФ23 у пациентов на ранних и отдаленных сроках после аллотрансплантации почки

Контингент обследованных

- В исследование были включены 46 реципиентов почечного аллотрансплантата Городского центра трансплантации почки ГКБ №31 Санкт-Петербурга
- Всем пациентам была выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТПП) впервые
 - М:Ж – 23:23
 - Возраст 18 – 57 лет
 - Длительность диализной терапии – от 5 до 192 месяцев
 - Программный гемодиализ – 38
 - Перитонеальный диализ – 8
- Группа 1 – послеоперационный период ≤ 24 мес.
n=21 (минимальный период после операции 11 мес.)
- Группа 2 – послеоперационный период > 24 мес.
n=25 пациентов (максимальный период 146 мес.)

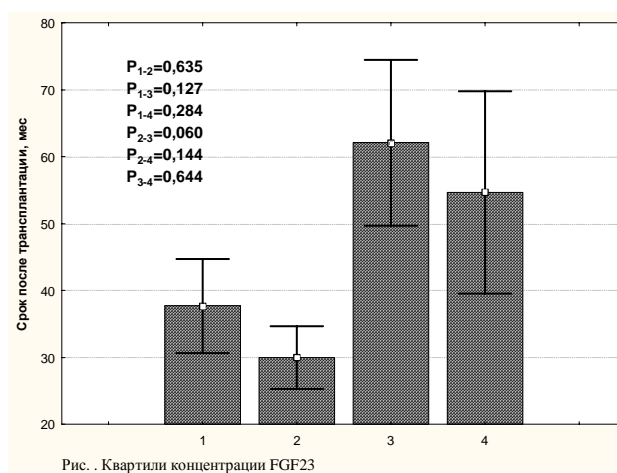
Методы обследования

- В сыворотке крови
 - креатинин
 - мочевины
 - Фосфор неорганический
 - общий кальций
 - липидограмма
 - мочевая кислота
 - протеинограмма
- Суточная протеинурия
- СКФ по формуле MDRD
- ЭхоКГ
- УЗИ трансплантата
- Человеческий ФРФ23 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартного набора (Human FGF-23 ELISA Kit, «Millipore», США)

Клинико-лабораторные показатели в группах сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, лет	39±10,5	37±11,1	НД
Длительность ЗПТ до АТП, мес	59,7±61,7	43,3±38,8	НД
АДс, мм рт.ст	126±7	124±6	НД
АДд, мм рт.ст.	80±5	78,8±7	НД
Нб, г/л	125±12,6	123,3±19,4	НД
S Cr, мкмоль/л	0,167±0,07	0,152±0,08	НД
pСКФ, мл/мин	43,47±19,25	45,84±17,76	НД
S P _i , ммоль/л	1,05±0,16	1,02±0,22	НД
Протеннурия, г/л	0,07±0,07	0,03±0,07	НД

Уровни ФРФ23 в зависимости от сроков после трансплантации



Есяян А.М. и соавт., 2013

Группа 1. Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между сывороточным уровнем ФРФ23 и клинико-лабораторными показателями в первой (n=21)

Представлены только значимые коэффициенты

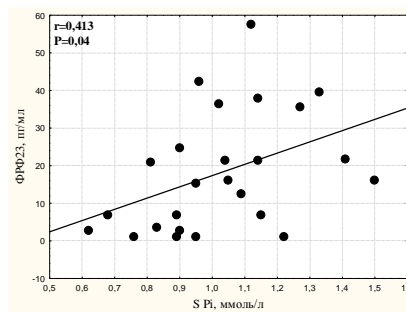
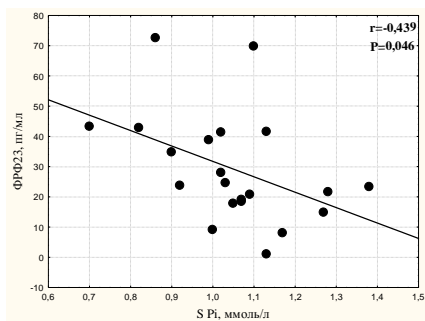
	Коэффициент линейной корреляции Пирсона	
	г	Р
Возраст, год	0,472	0,031
Длительность ЗПТ до АТП, мес	0,474	0,030
АДс, мм рт.ст.	0,483	0,027
СОЭ, мм/ч	0,753	<0,0001
S Cr, ммоль/л	0,523	0,015
СКФ по MDRD, мл/мин	-0,493	0,023
S Ue, ммоль/л	0,483	0,026
S TГЦ, ммоль/л	0,476	0,029
S Na, ммоль/л	0,634	0,002
S Pi, ммоль/л	-0,439	0,046
S Glu, ммоль/л	0,494	0,023
S ЩФ, ЕД/л	0,506	0,019
S мочевая к-та, ммоль/л	0,712	<0,0001
Протеинурия, г/л	0,615	0,003

Группа 2. Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между сывороточным уровнем ФРФ23 и клинико-лабораторными показателями (n=25)

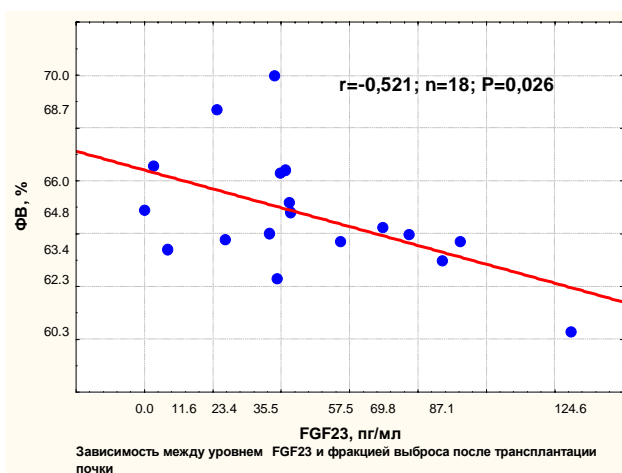
Представлены только значимые коэффициенты

	Коэффициент линейной корреляции Пирсона	
	г	Р
S Cr, ммоль/л	0,430	0,031
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,72 м2	- 0,542	0,005
S Pi, ммоль/л	0,413	0,046
Протеинурия, г/24	0,637	0,004
Длина трансплантата по УЗИ, см	-0,521	0,008

Зависимость между уровнем ФРФ23 и фосфором неорганическим сыворотки в группах 1 и 2

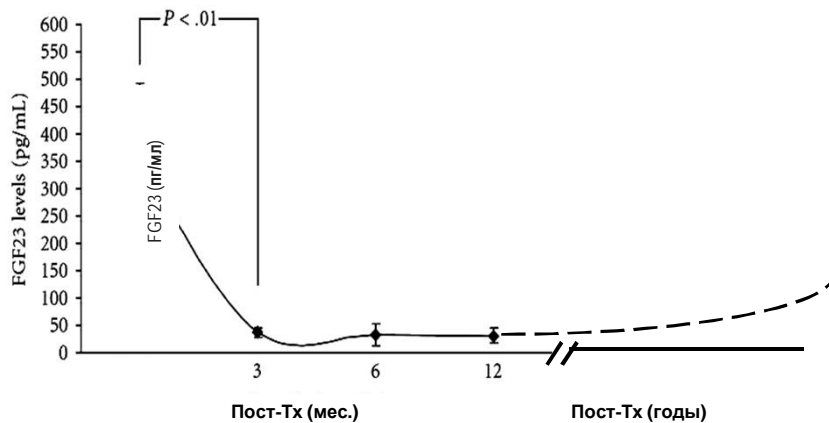


Корреляция между ФРФ23 и ФВ у трансплантированных пациентов



Есяян А.М. и соавт., 2013

Динамика FGF23 до и после трансплантации почки (Тх)



Выводы

- В ранние сроки после АТПП уровень ФРФ23 снижается по мере нормализации показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза
- Примерно через 2 года после АТПП, по мере прогрессирования нефропатии в трансплантате, нарушения фосфорно-кальциевого обмена нарастают, приводя к повышенному синтезу ФРФ23
- ФРФ23 является значимым фактором ремоделирования сердца при ХБП на всех стадиях, в том числе после трансплантации почки
- В поздние сроки после АТПП ФРФ23 прямо коррелирует с нефросклерозом аллотрансплантата
- Возможно, в будущем, ФРФ 23 станет новой терапевтической мишенью для улучшения результатов в посттрансплантационном периоде

Благодарю за внимание

-
- Трансплантация почки, несомненно, является наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), число которых прогрессивно растет во всем мире
 - Успешная пересадка почки позволяет достичь у пациента почечной функции, близкой к норме, исключает зависимость пациента от диализных методов лечения и существенно продлевает его жизнь.

Wolfe R.A. et al. N Engl J Med, 2013

-
- Выживаемость реципиентов почечного аллотрансплантата неуклонно повышается благодаря:

- успехам хирургических подходов
- режимам иммуносупрессии
- профилактике оппортунистической инфекции

Поэтому

- Более значимыми факторами риска стали:
 - сердечно-сосудистая заболеваемость
 - летальность
 - потеря трансплантата на поздних стадиях

-
- При хронической болезни почек (ХБП) характерным проявлением нарушения фосфорно-кальциевого обмена является повышенный уровень фактора роста фибробластов 23 типа (ФРФ-23) – фосфатурического гормона, впервые открытого около 12 лет назад.

- Нарастание уровня ФРФ-23 позволяет поддерживать уровень фосфатов в сыворотке в пределах физиологических значений по мере прогрессирования ХБП вплоть до достижения тХПН.

- Однако, несмотря на положительную роль в поддержании гомеостаза фосфатов в организме, повышенный уровень ФРФ-23 строго ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым и почечным прогнозом.

Levi M. Kidney Int, 2001; Mirza M.A. et al. Nephrol Dial Transplant , 2009

-
- У пациентов на программном гемодиализе концентрация ФРФ-23 в сыворотке крови в сотни раз превышает референтные значения.
 - После успешной аллотрансплантации почки у 90% пациентов развивается гипофосфатемия вследствие фосфатурического эффекта сохраняющегося высокого уровня ФРФ23.
 - Благодаря восстановлению почечной функции у большинства реципиентов почечного аллотрансплантата уровень ФРФ-23 существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям через 12 месяцев после АТПП.

Levi M. Kidney Int, 2001; Evenepoel P. et al. CJASN, 2008

-
- Со временем функция аллотрансплантата постепенно угасает, т.к. происходит естественное прогрессирование ХБП.
 - Причины:
 - эпизоды отторжения,
 - иммуносупрессивные препараты
 - Все это закономерно должно привести к повторному витку гемодинамических, метаболических нарушений, включая развитие гиперфосфатонизма.

Heine G.H. et al. Nephrol Dial Transplant, 2012

-
- В исследование были включены 46 реципиентов почечного аллотрансплантата в Городском центре трансплантации почки на базе городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга.
 - Всем пациентам была выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТТП) впервые.
 - В число исследуемых вошли 23 мужчины и 23 женщины в возрасте от 18 до 57 лет.
 - Длительность заместительной почечной терапии до операции составила от 5 до 192 месяцев.

-
- В зависимости от сроков послеоперационного периода пациенты были разделены на 2 группы.
Первую группу составили 21 реципиент почечного аллотрансплантата, у которых послеоперационный период не превышал 24 мес. (минимальный период после операции 11 мес.), во 2-ю группу были включены 25 пациентов, у которых, соответственно, послеоперационный период превышал 24 мес. (максимальный период 146 мес.)