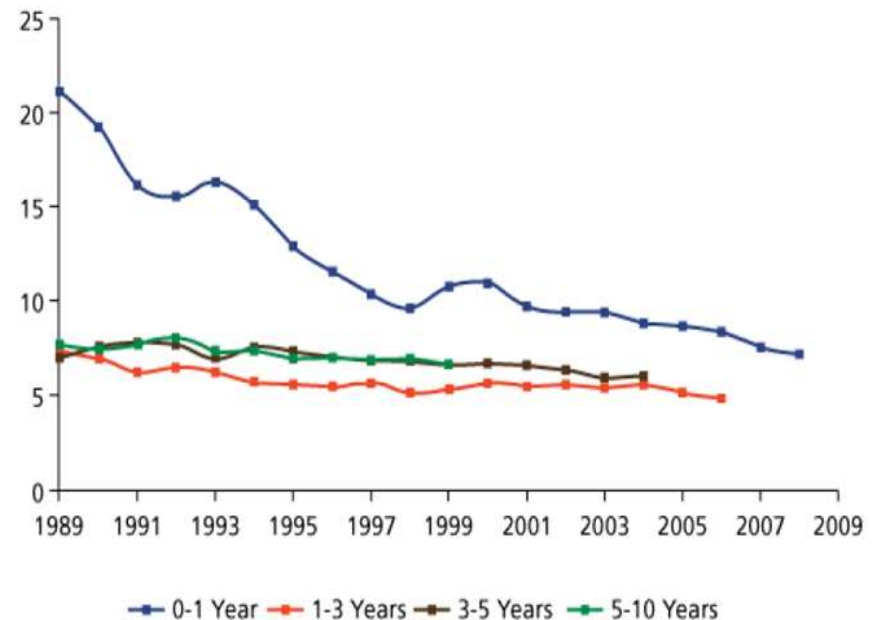
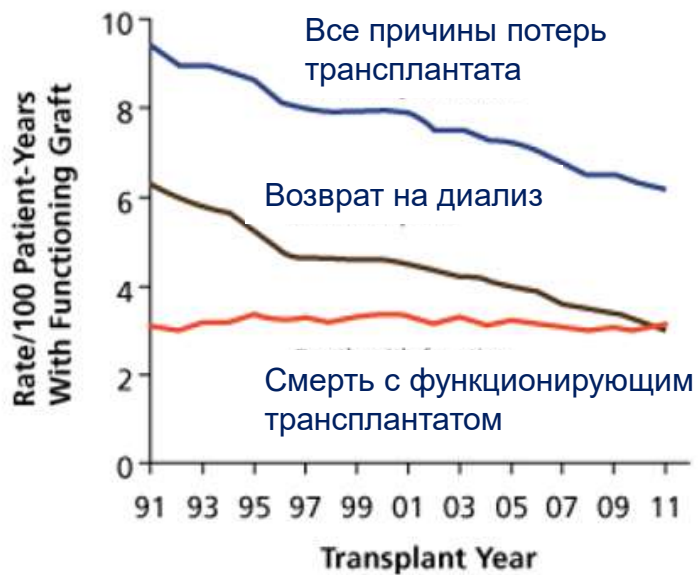


# Причины дисфункции почечного трансплантата в зависимости от срока после АТП

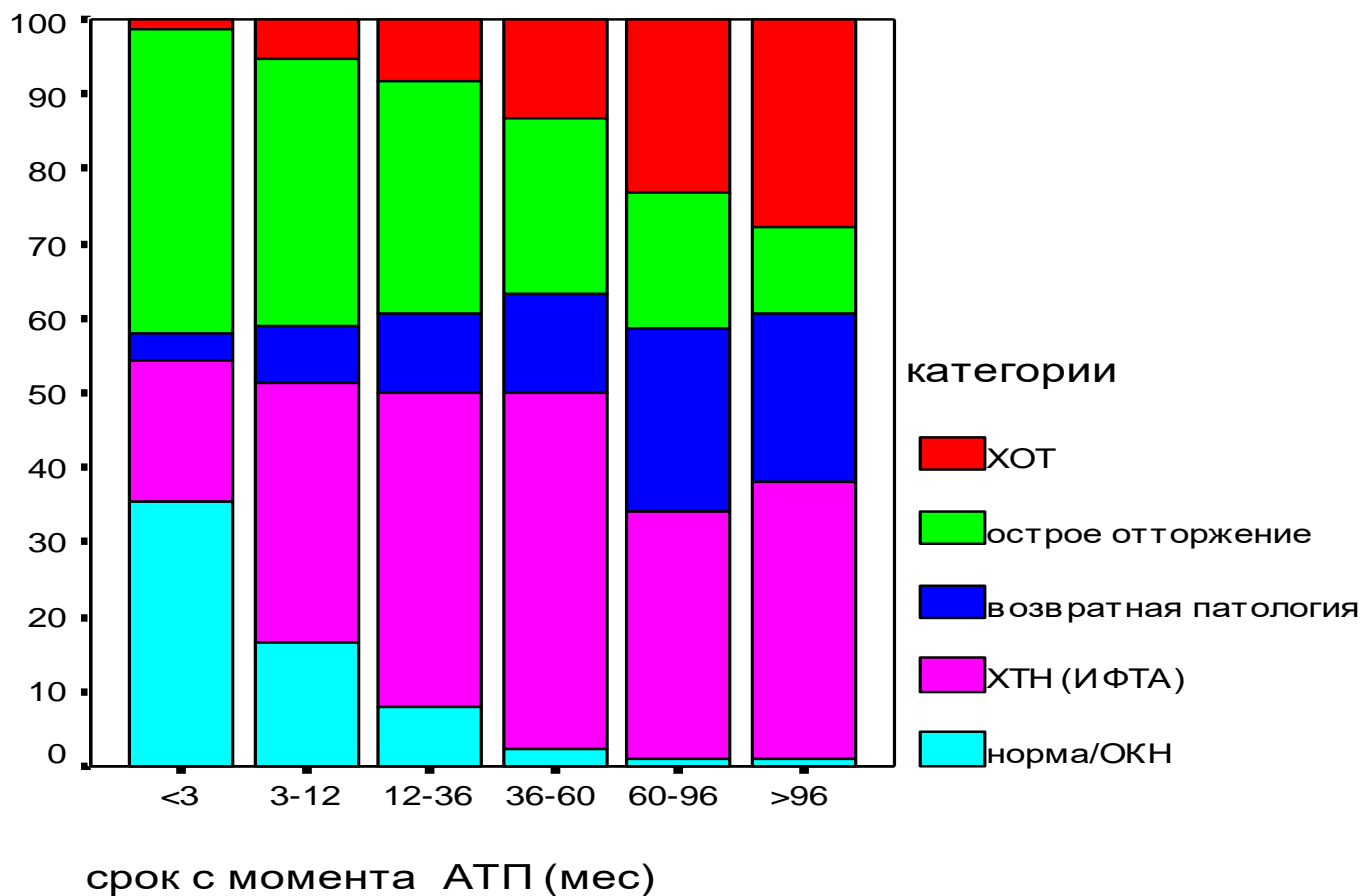
Столяревич Е.С.

Москва  
19.10.2018

# Причины отдаленных потерь трансплантированной почки

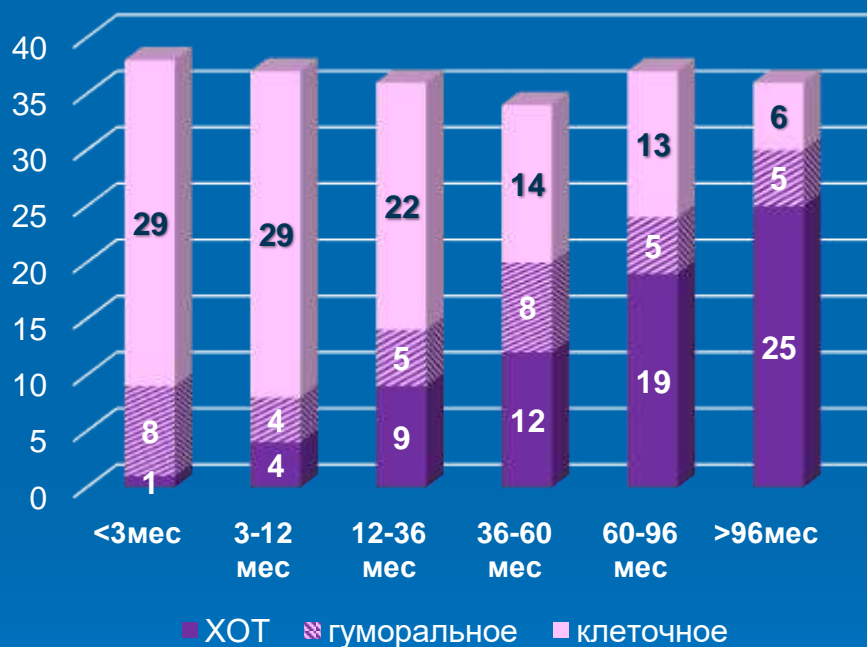


# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения ВОЗНИКНОВЕНИЯ (по результатам 1892 биопсий)

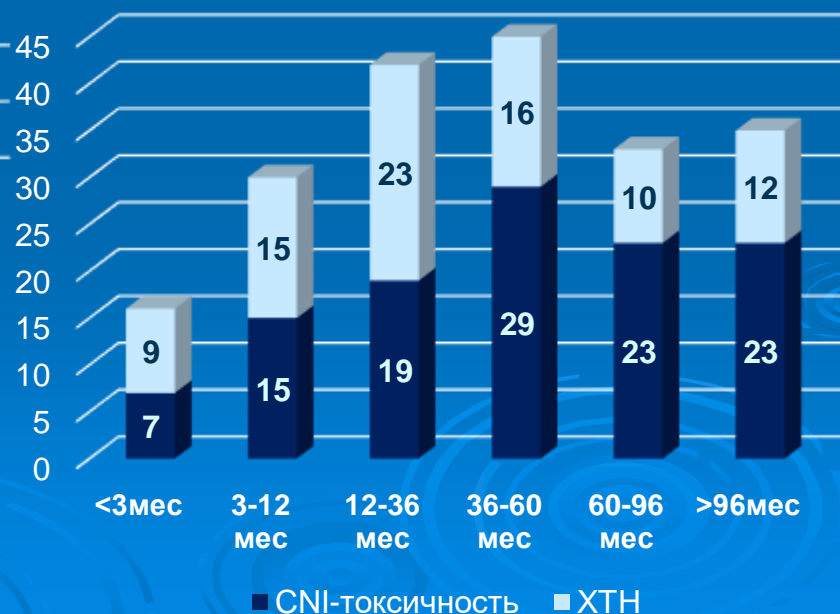


# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения

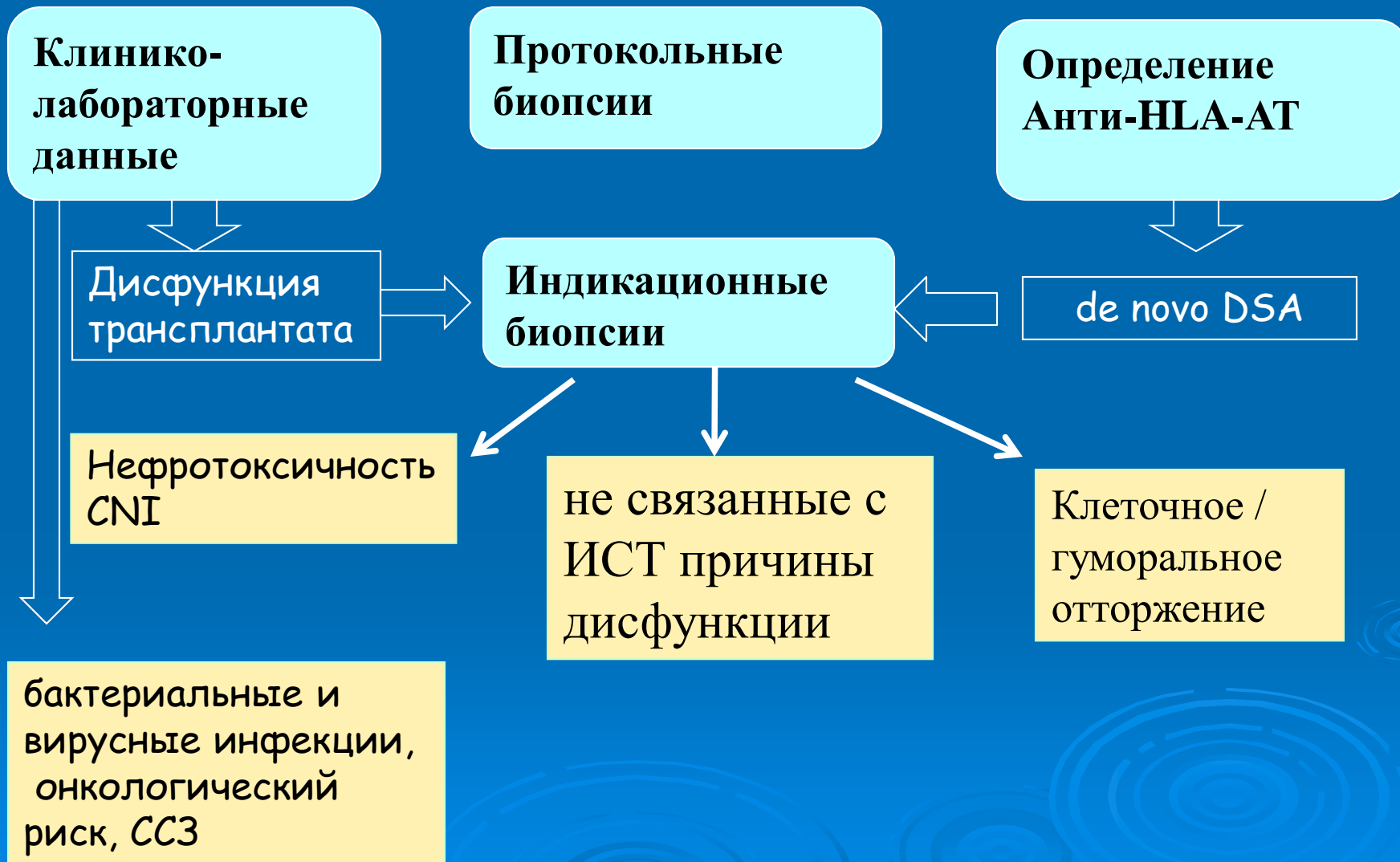
## Отторжение



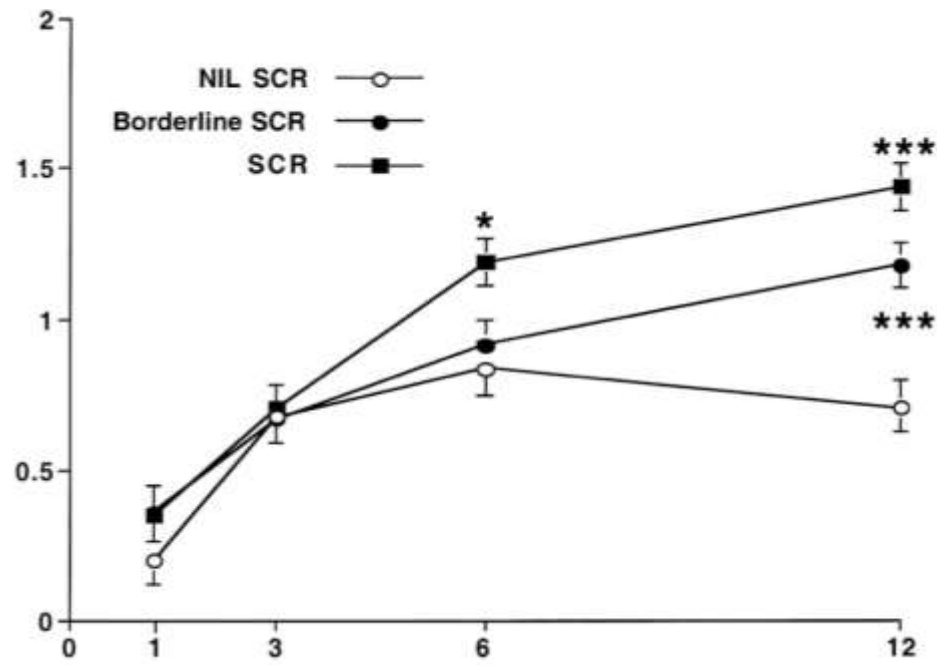
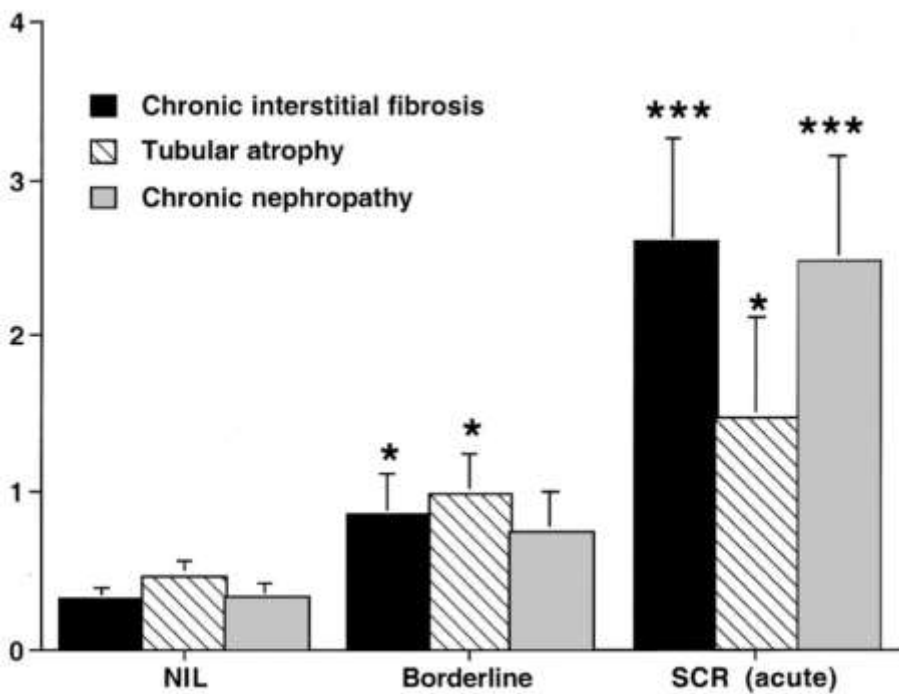
## нефросклероз



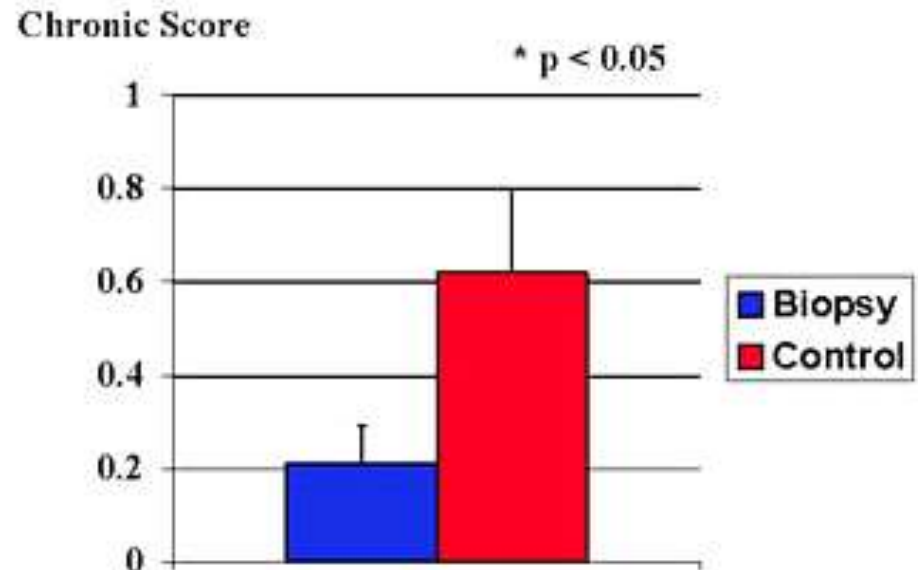
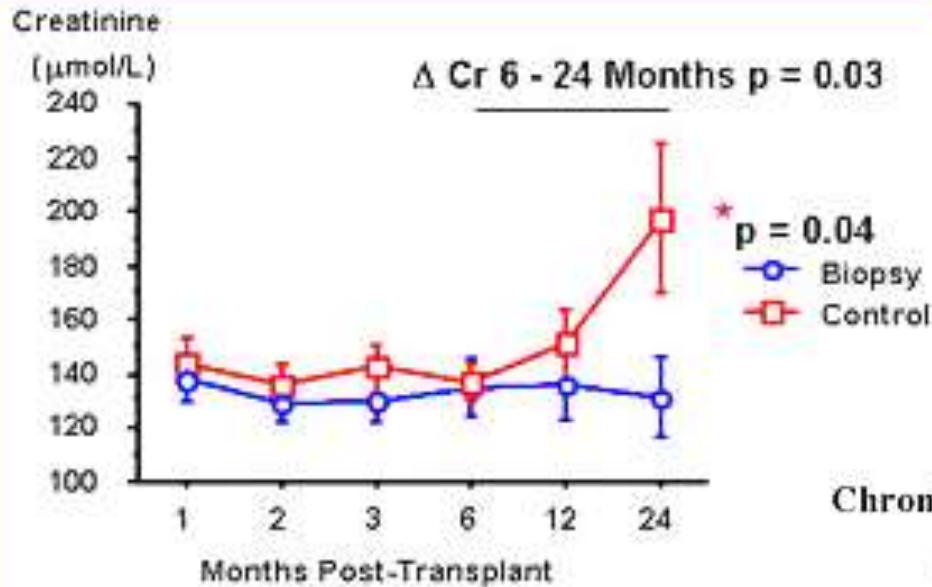
# Оценка текущего статуса



# Значение субклинического отторжения для последующего формирования нефросклероза



# Лечение субклинического отторжения улучшает отдаленные результаты



# Частота субклинического отторжения на современной ИСТ

Автор / год

Rush D 1994

Rush D 2007

Roberts IS 2009

Gloor JM 2002

Hymes LC 2009

Mengel M 2005

Dart AD 2010

Shishido S 2003

Kraus E.S 2009

Gloor J 2010

Amico P 2009

Дети

Подростки

Дети

XM+

XM+

ДСА+

8%

13%

19%

39,7%

41%

55%

American Journal of Transplantation 2007; 7: 2538-2545  
Blackwell Munksgaard

© 2007 The Authors  
Journal compilation © 2007 The American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01979.x

## Lack of Benefit of Early Protocol Biopsies in Renal Transplant Patients Receiving TAC and MMF: A Randomized Study

D. Rush<sup>a,\*</sup>, D. Arlen<sup>b</sup>, A. Boucher<sup>c</sup>, S. Busque<sup>d</sup>,  
S. M. Cockfield<sup>e</sup>, C. Girardin<sup>f</sup>, G. Knoll<sup>g</sup>,  
J.-G. Lachance<sup>h</sup>, D. Landsberg<sup>i</sup>, J. Shapiro<sup>j</sup>,  
A. Shoker<sup>k</sup> and S. Yilmaz<sup>l</sup>

<sup>a</sup>Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada

<sup>b</sup>St. Joseph's Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>c</sup>Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Quebec,  
Canada

<sup>d</sup>Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA

<sup>e</sup>University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

**Key words:** Biopsy, calcineurin inhibitor agents,  
mycophenolate mofetil, tacrolimus

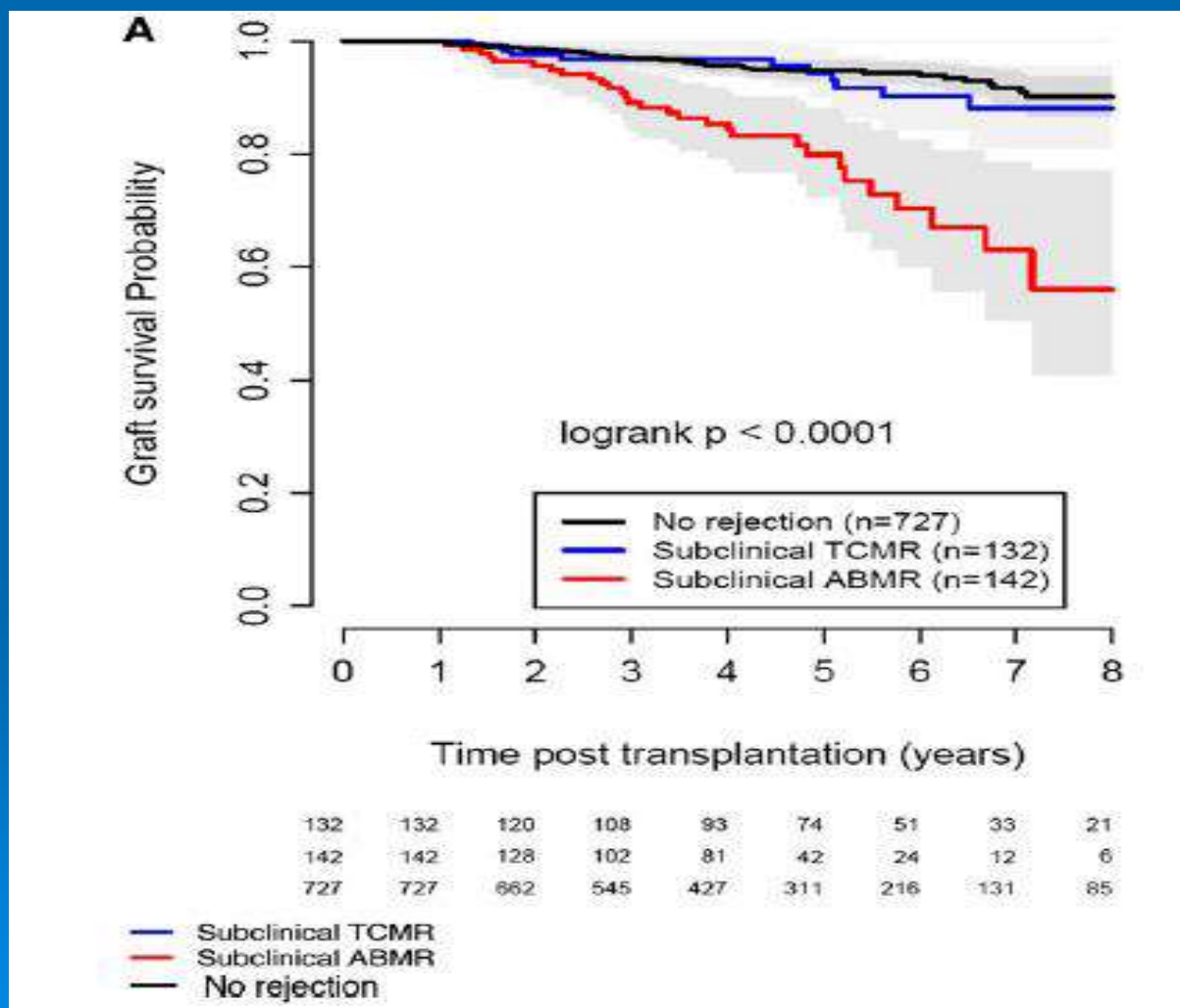
Received 28 March 2007, revised 13 July 2007 and  
accepted for publication 1 August 2007

### Introduction

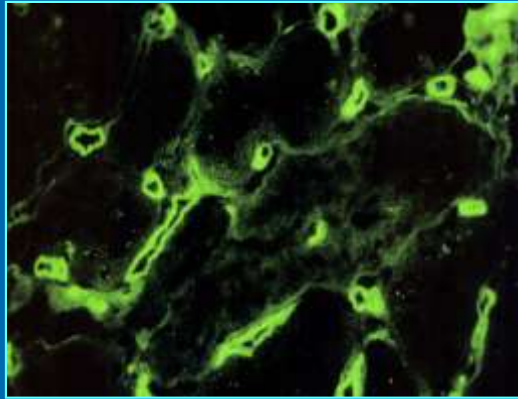
Banff histological criteria for acute rejection (1) are present  
in a variable proportion of patients with normal graft func-



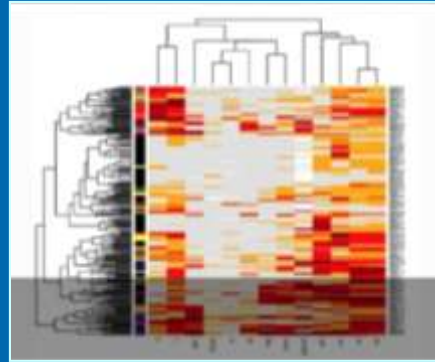
# Значение субклинического отторжения для отдаленного прогноза АТП



# Критерии гуморального отторжения (Banff 2013)



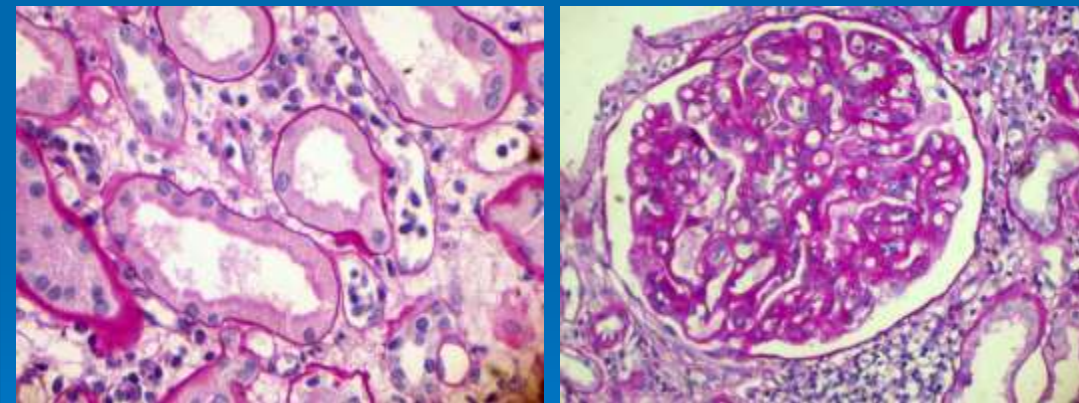
Свечение C4d на ПТК



Экспрессия генов активации эндотелия

## *Повреждение ткани почки:*

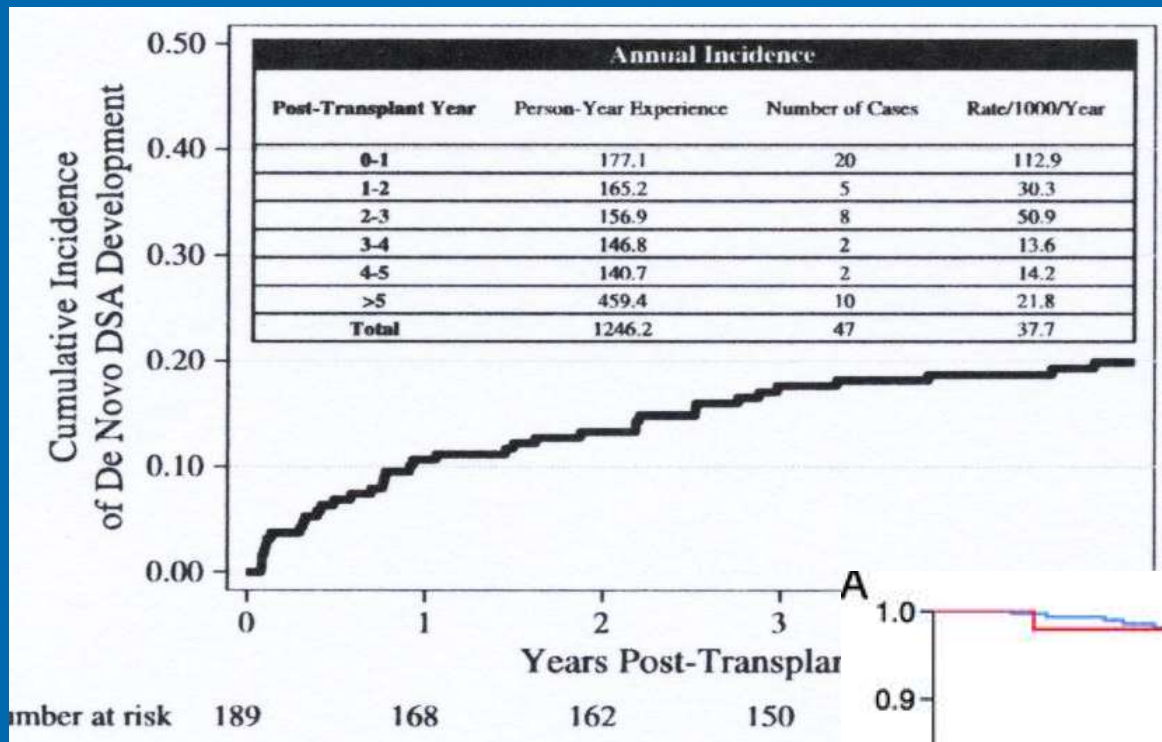
- ОКН (в отсутствие другой причины)
- Воспалительные клетки в капиллярах клубочка и/или ПТК [g > 0 и/или ptc > 0]
- ТМА (в отсутствие другой причины)
- Артериит



Микроциркуляторное воспаление [g + ptc] ≥ 2

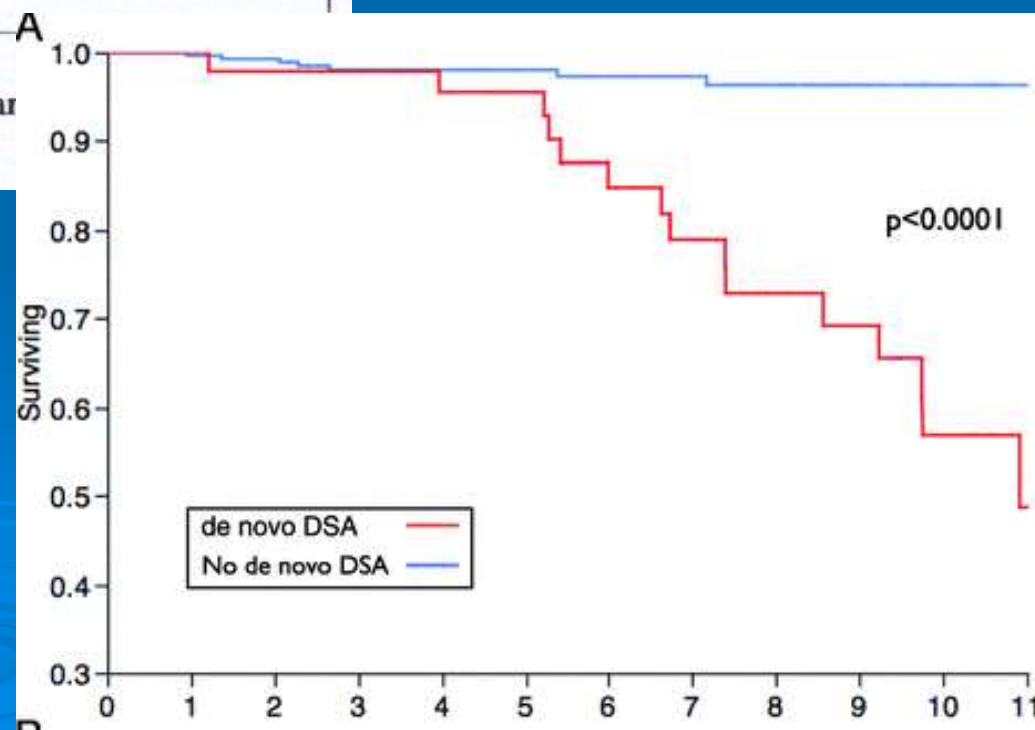
**DSA+**

# Значение DSA для отдаленного прогноза АТП



Влияние DSA на выживаемость

Частота выявления DSA в зависимости от срока



# Частота определения DSA после АТП

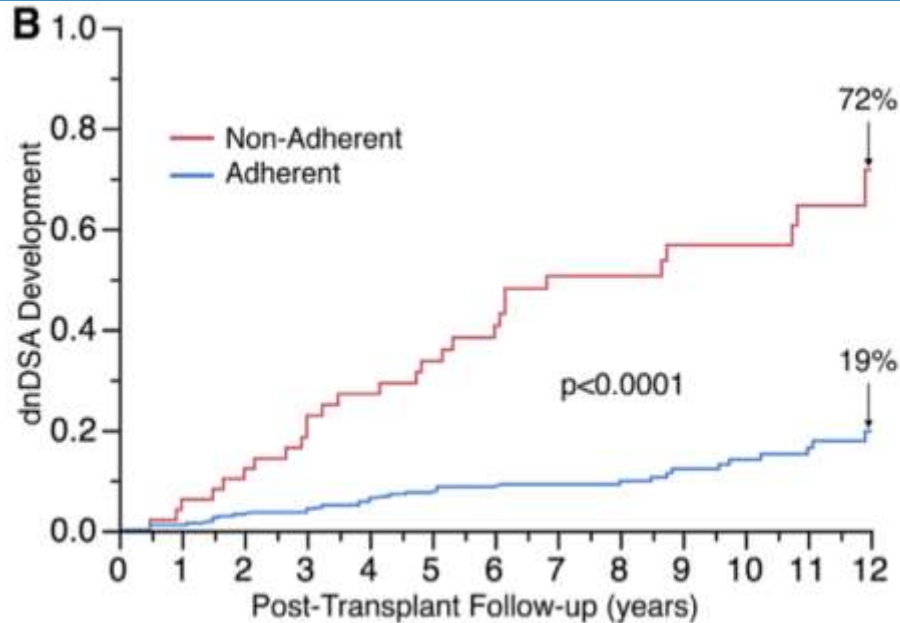
Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation

## иммунологический риск

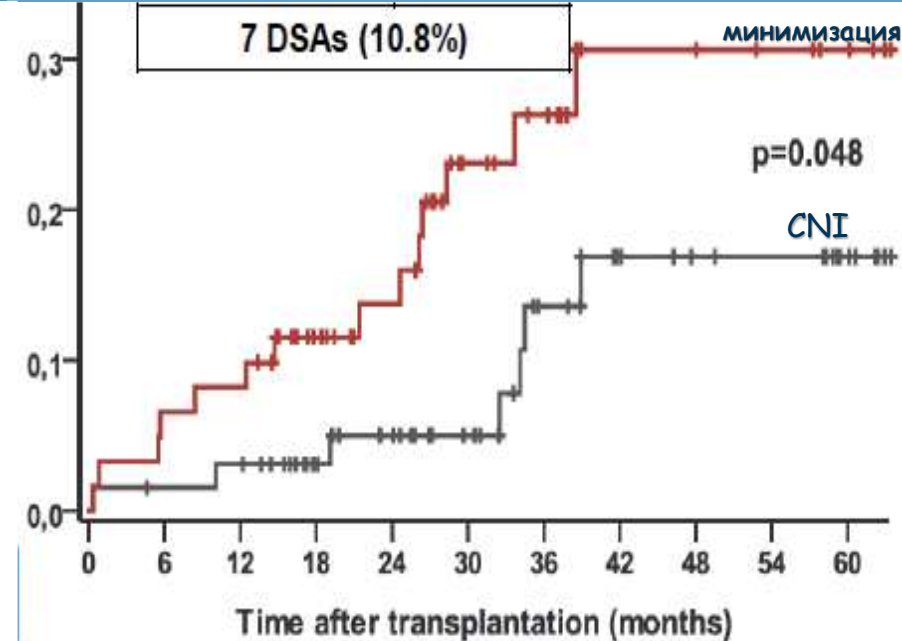
Очень высокий (десенсибилизация)	Высокий (DSA+ XM-)	Средний (DSA в анамнезе)	Низкий
DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA в 1 мес	Мониторинг DSA в случае: non-compliance, ↓ ИСТ, дисфункции
После 12мес определение DSA в случае: non-compliance, изменения ИСТ, дисфункции трансплантата			

# Недостаточная иммуносуппрессия как причина de-novo DSA

## Некомплаентность



## Минимизация ИСТ



Wiebe 2015

L. Liefeldt<sup>et al.</sup>

# Морфологические признаки

специфичность

Количество (MFI, титр)

Комплемент-связывающая способность

Подкласс (IgG1-4)

аффинность

Степень гликозилирования

de novo DSA

Микроциркуляторное воспаление (Гломерулит, Перитубулярит)

Набухание эндотелия

Инфильтрация макрофагами

Фиксация компонентов системы комплемента (C4d)

Стабильная функция

DSA+  
IgG2, IgG4  
C1q-, C4d-

Субклиническое отторжение

DSA+  
IgG2, IgG4  
C1q-, C4d±

Дисфункция острая

DSA+  
IgG3,  
C1q+, C4d+

Дисфункция латентная

DSA+  
IgG3,  
C1q±, C4d±

# 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

## Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival.

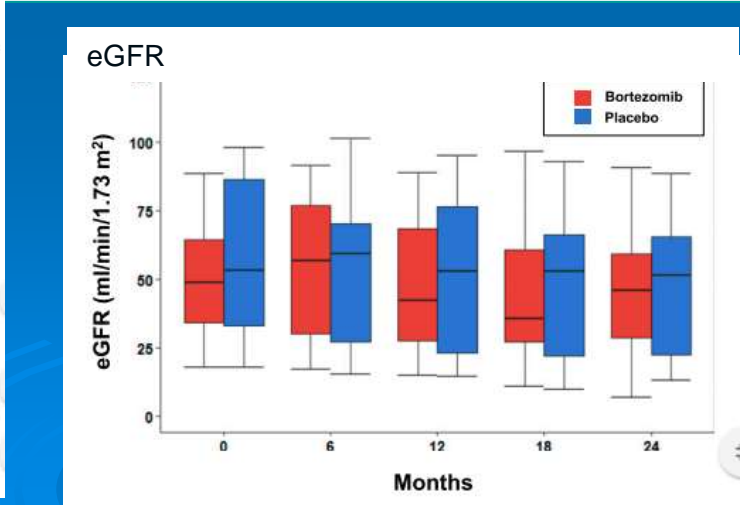
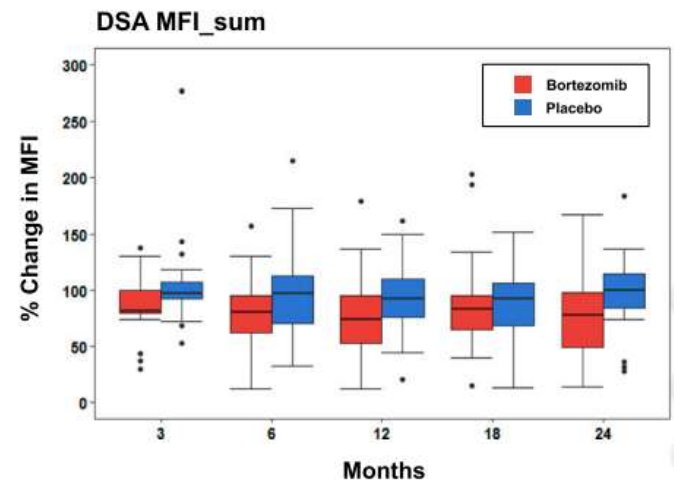
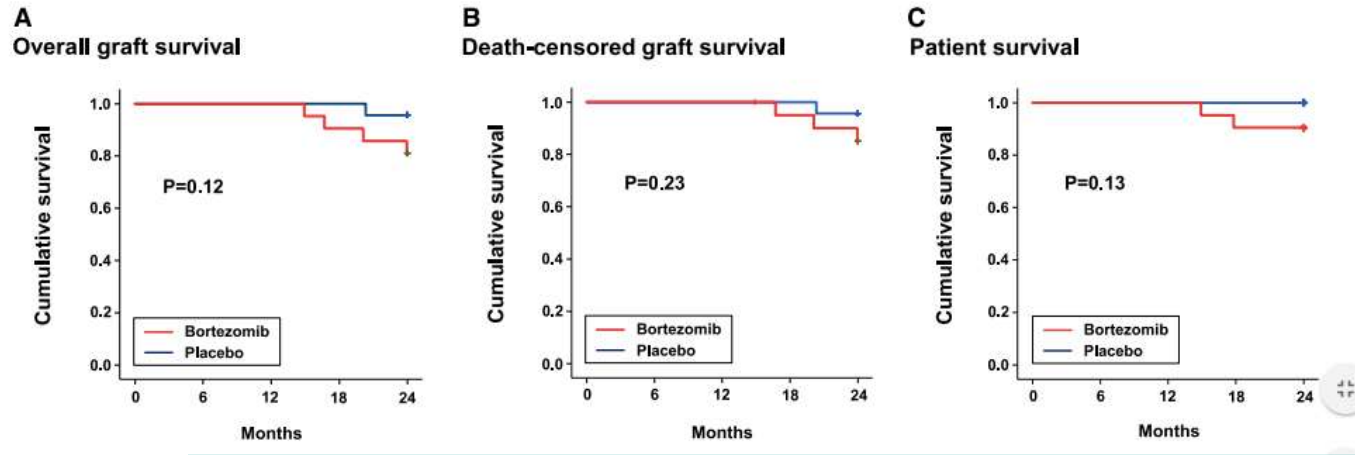
Malheiro J<sup>1</sup>, Santos S<sup>2</sup>, Tafalo S<sup>3</sup>, Dias L<sup>2</sup>, Martins S<sup>4</sup>, Fonseca I<sup>4</sup>, Almeida M<sup>4</sup>, Pedroso S<sup>2</sup>, Beirão I<sup>4</sup>, Castro-Henriques A<sup>4</sup>, Cabrita A<sup>2</sup>.

	Частота отторжения (AMR)	Выживаемость трансплантатов	P
DSA-	12%	2,2 [1,4; na]	
DSA+ adherent	22%	2,6 [2,3;4,0]	NS
DSA+ non-adherent	53%	1,0 [0,3;1,6]	0,001



# A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection

Farsad Eskandary,<sup>1</sup> Heinz Regele,<sup>2</sup> Lukas Baumann,<sup>3</sup> Gregor Bond,<sup>1</sup> Nicolas Kozakowski,<sup>2</sup> Markus Wahrmann,<sup>1</sup> Luis G. Hidalgo,<sup>4</sup> Helmuth Haslacher,<sup>5</sup> Christopher C. Kaltenecker,<sup>1</sup> Marie-Bernadette Aretin,<sup>6</sup> Rainer Oberbauer,<sup>1</sup> Martin Posch,<sup>3</sup> Anton Staudenherz,<sup>7</sup> Ammon Handisurya,<sup>1</sup> Jeff Reeve,<sup>8</sup> ...



# Определение ДСА

ДСА +

ДСА -

биопсия

ИСТ прежняя

Отторжение

Отторжения нет

Усиление ИСТ

Прогрессирование дисфункции

Прогрессирование дисфункции

есть

нет

есть

нет

Поиск других причин

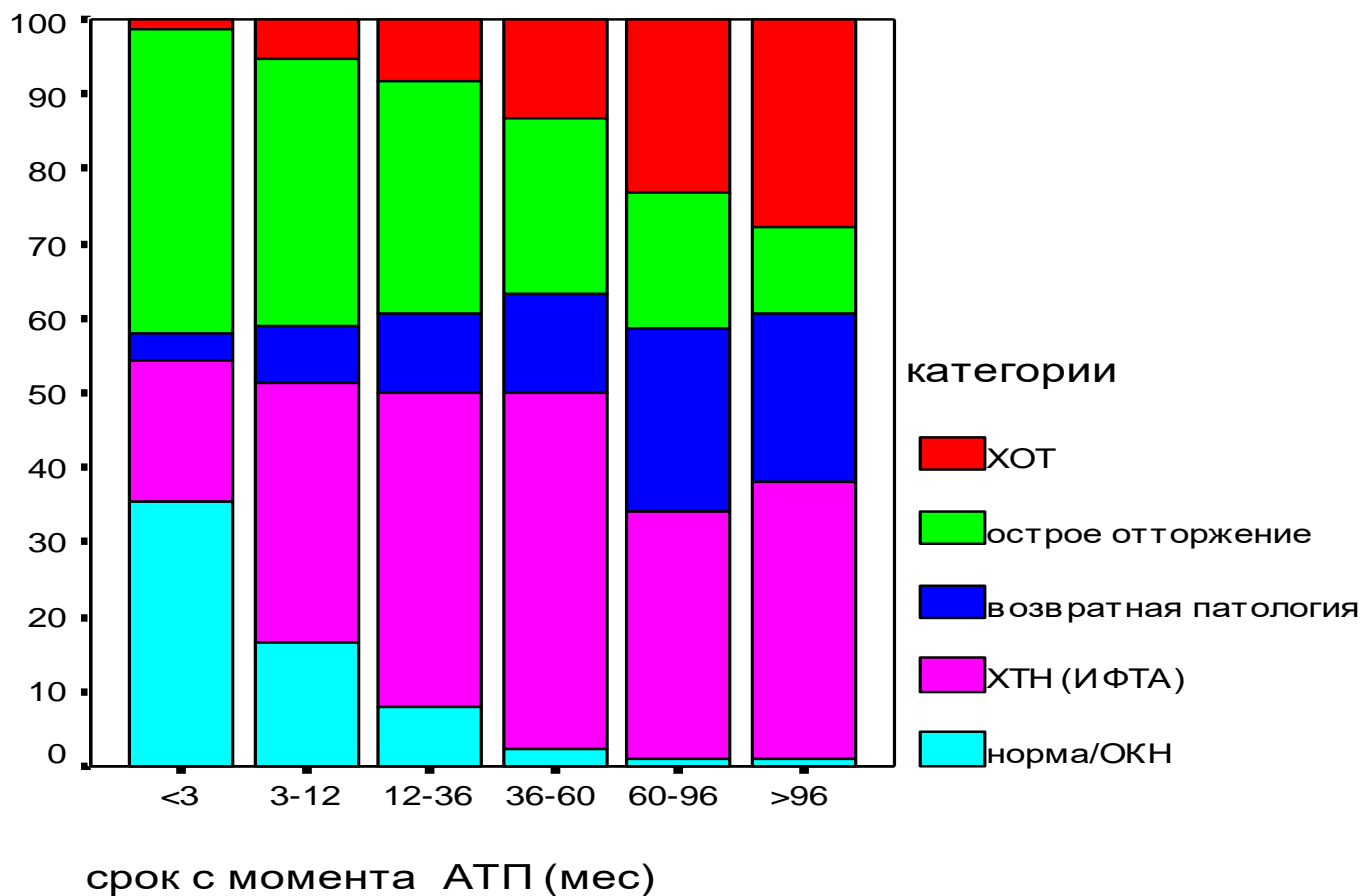
3-компонентная ИСТ

Лечение ПФ+ИГ+Рит

контроль

Повторная биопсия

# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения





Адаптировано из  
 В.Ж.Нанкивелл 2004

# Нефросклероз

Микроциркуляторный вариант

тубулоинтерстициальное  
отторжение

Склероз / гиалиноз

**с активацией  
гуморального звена  
иммунного ответа**

**Нефросклероз  
с активацией  
клеточного звена  
иммунного ответа**

**нефросклероз  
не связанный с активацией  
иммунного ответа**

Фиброз интерстиция

Атрофия канальцев

Воспалительные  
клетки в ПТК

Гломерулопатия  
(ОТГ/ХТГ)

C4d + на ПТК

Фиброз интерстиция

Атрофия канальцев

Инфильтрация в зонах  
склероза

Тубулит в атрофичных  
канальцах

Васкулопатия

Фиброз интерстиция

Атрофия канальцев

Артериологиалиноз

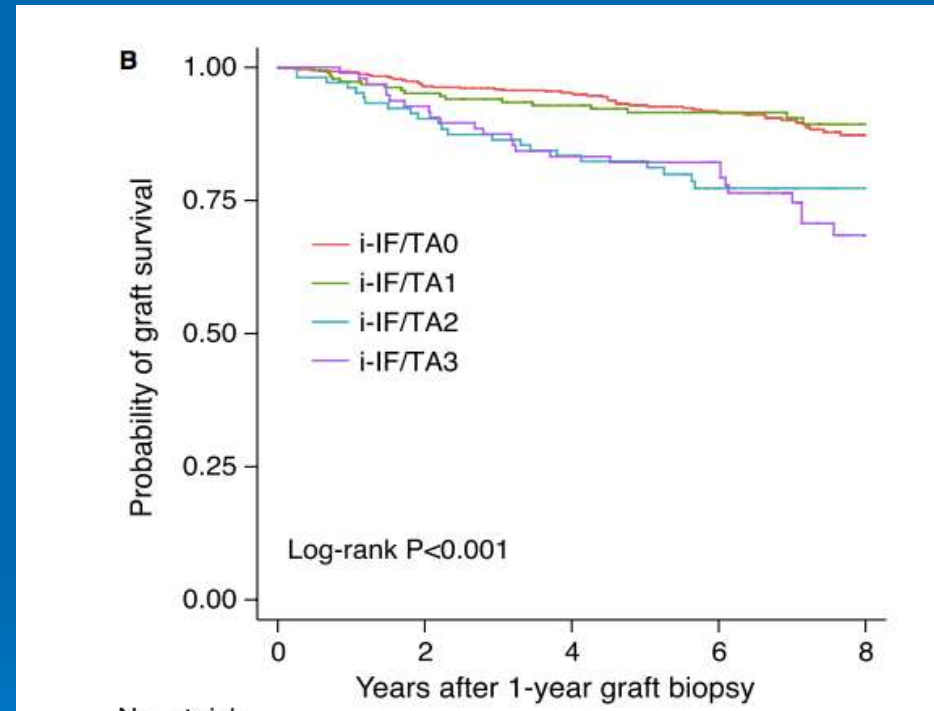
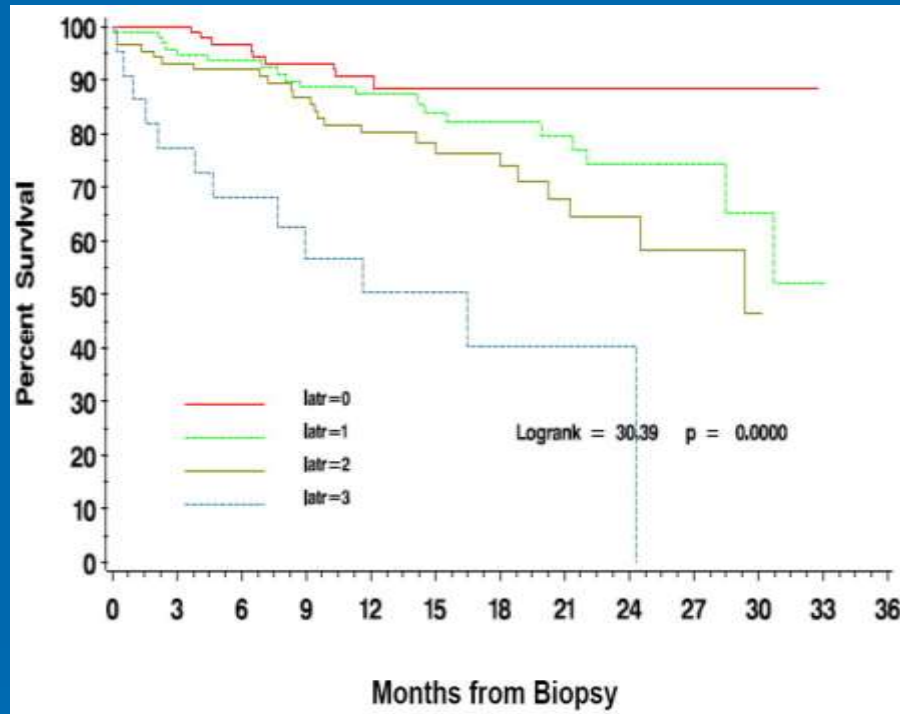
Артериосклероз

Гломерулосклероз

Sis B. Am J Transplant. 2010

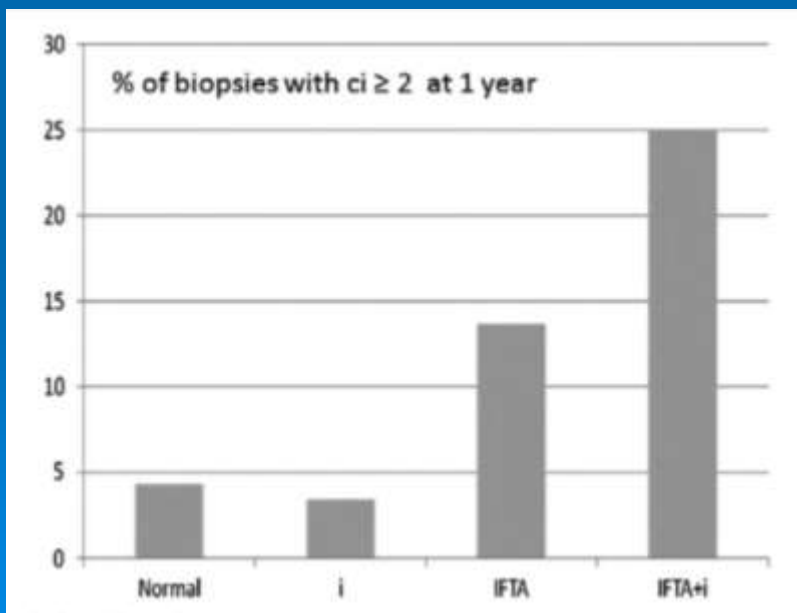
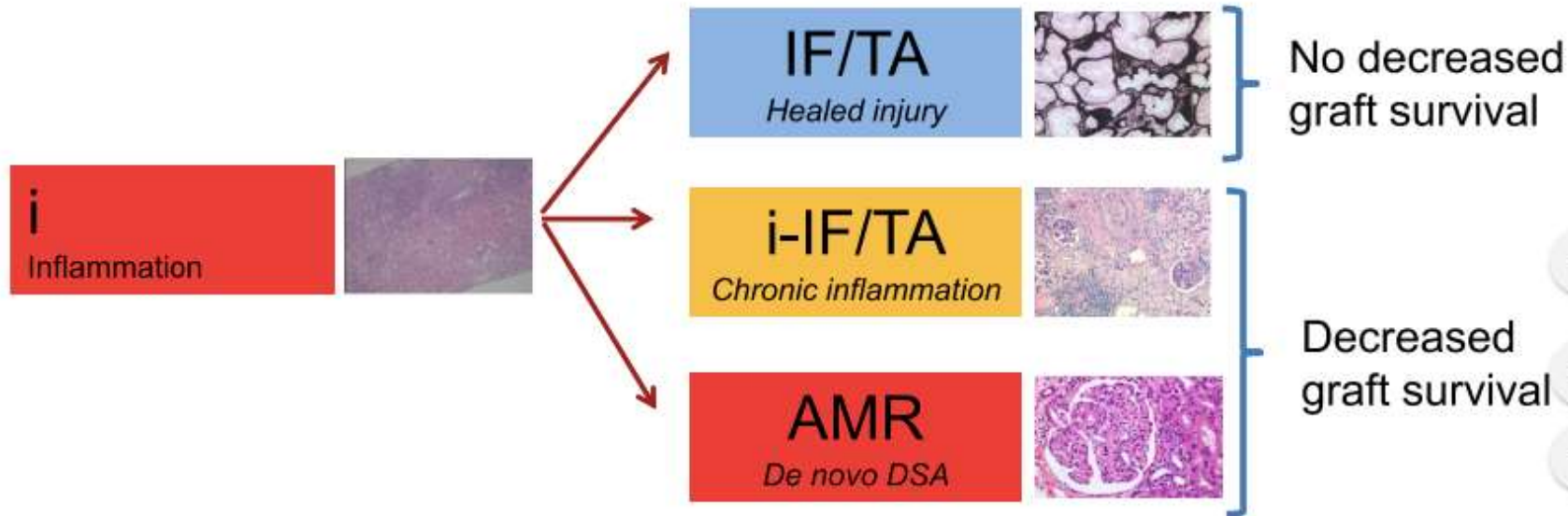
Feb;10(2):421-30

# Значение инфильтрации в зонах склероза для прогноза нефропатии

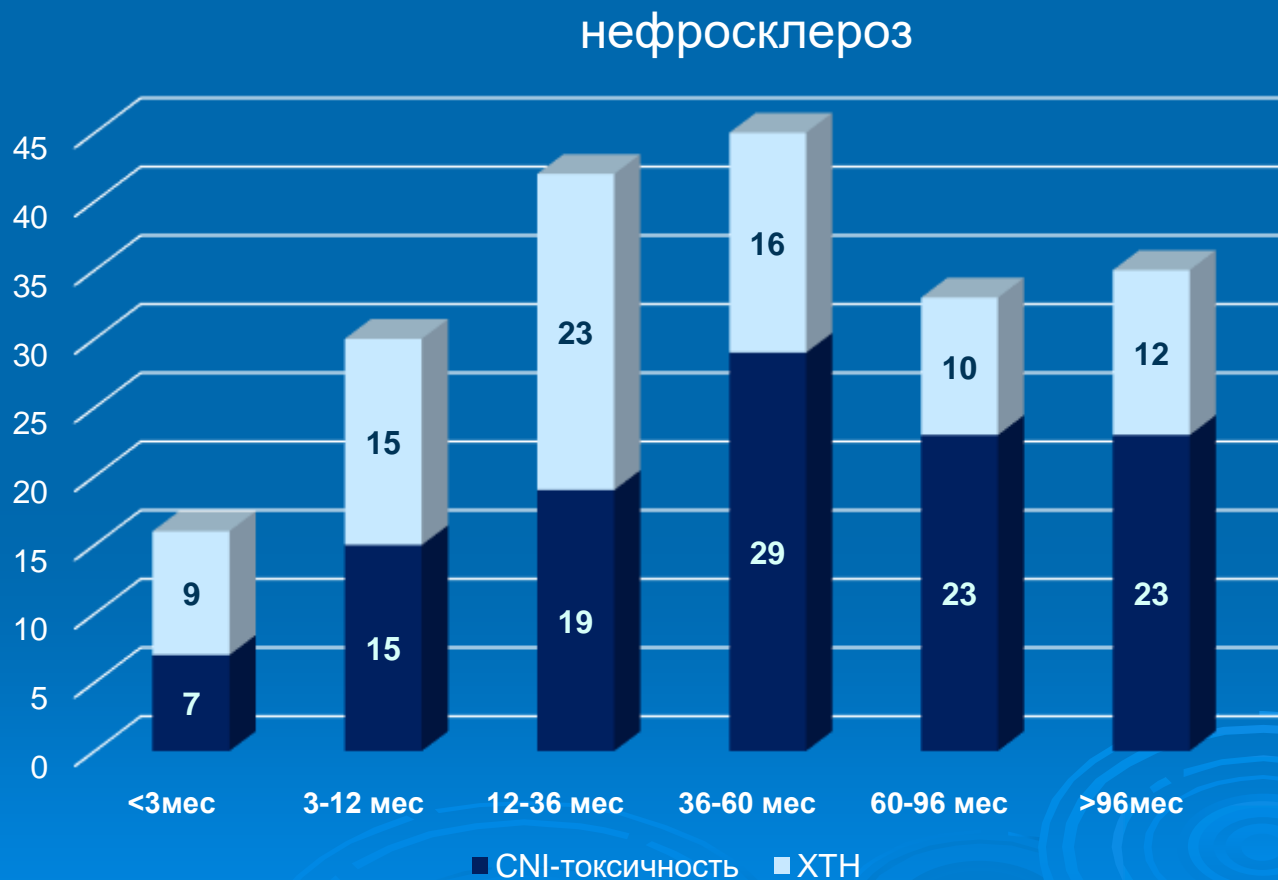


latr	HR (95% CI)	Sig
0	Ref	
1	2,27 (0,89 - 5,77)	0,08
2	2,98 (1,07 - 8,34)	<b>0,037</b>
3	4,75 (1,58 - 14,27)	<b>0,005</b>

Lefaucheur, C. American Journal of Transplantation, 2017 18(2), 377–390.

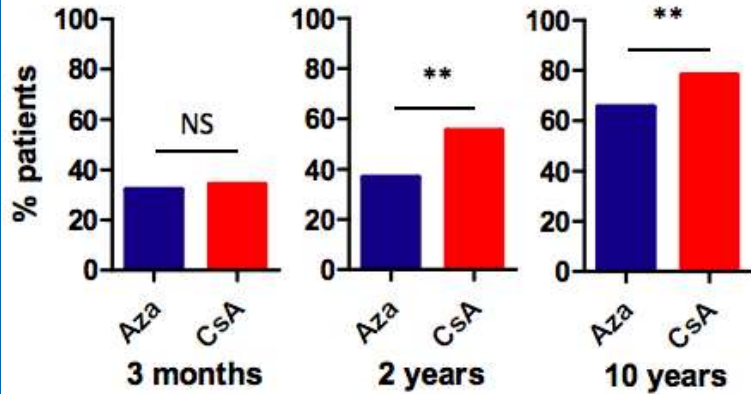


# Удельный вес нефротоксичности CNI в структуре нефросклероза

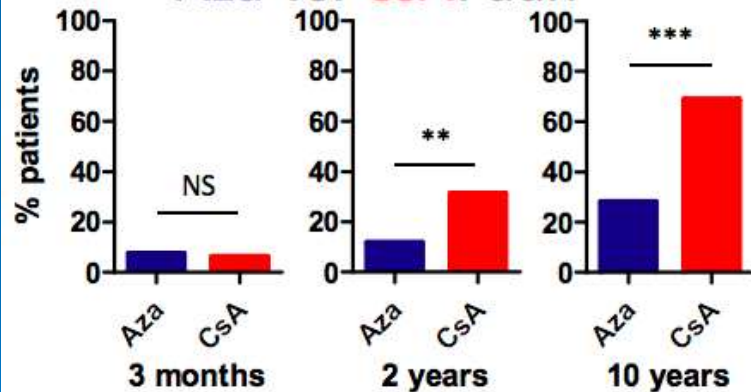




### Aza vs. CsA: ah

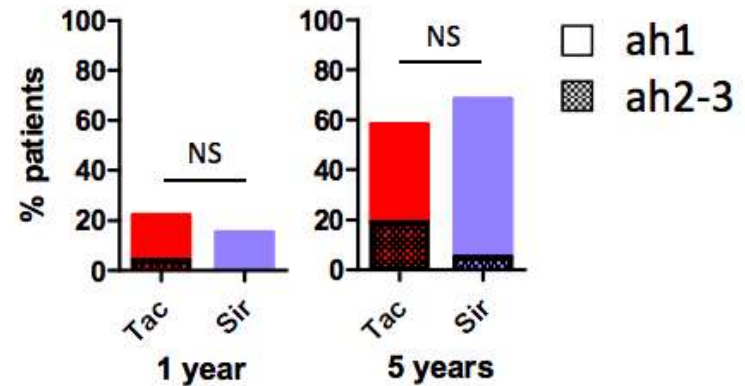


### Aza vs. CsA: aah

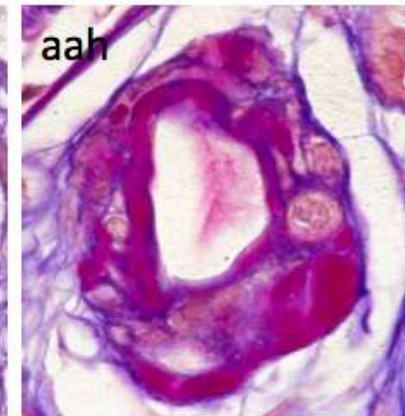


Am J Transplant 11:2635-1646, 2011

### Tac vs. Sir

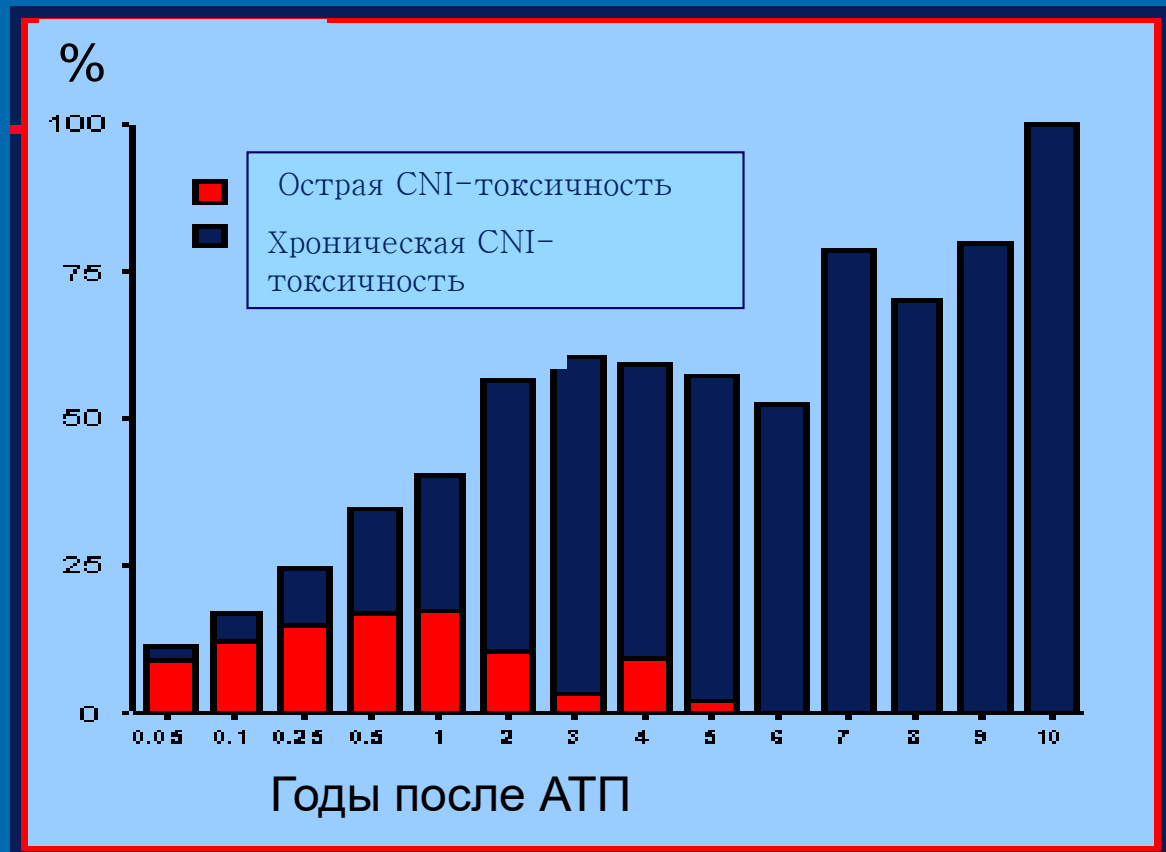


Am J Transplant 11:2635-1646, 2011



pictures courtesy of M.J. Mihatsch

К 10 годам после АТП морфологические признаки циклоспориновой нефротоксичности имеются у всех пациентов!

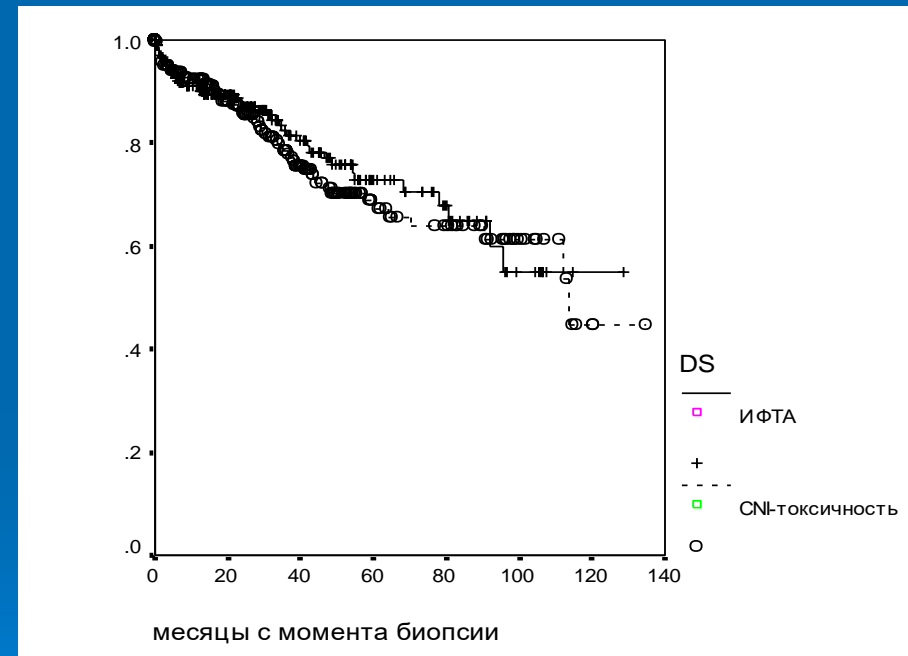
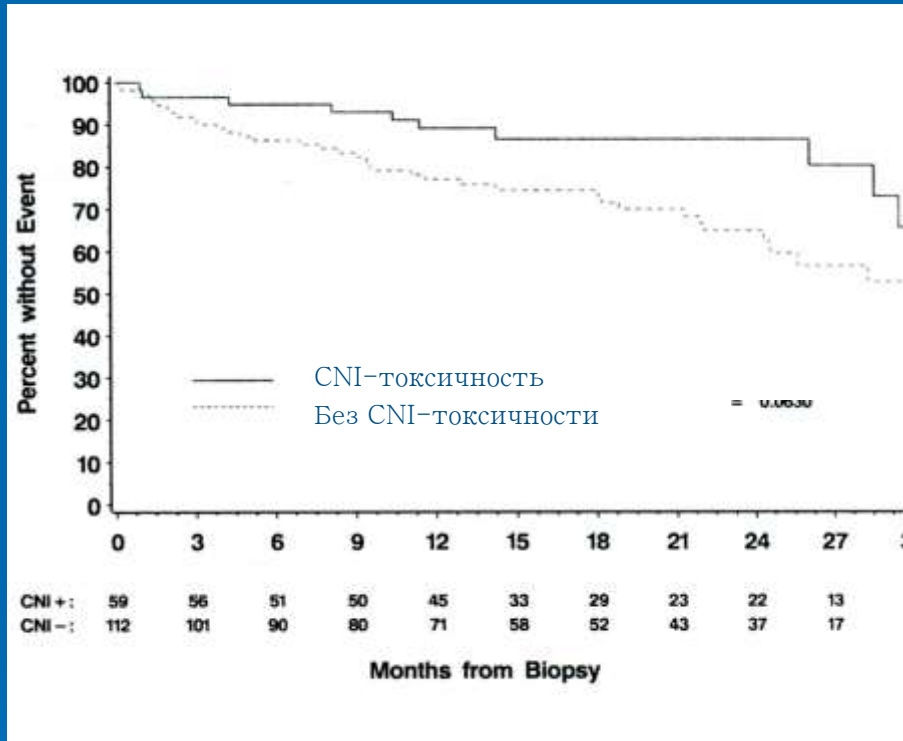


Эти изменения мало сказываются на функции трансплантата

Characteristic	Allograft Function After Transplantation			
	3 Months (n = 138)	6-12 Months (n = 188)	2-5 Years (n = 223)	6-10 Years (n = 81)
Isotopic glomerular filtration rate (mL/min)	59.3 ± 16.8	60.7 ± 17	54.7 ± 19.8	50.2 ± 27.2
Serum creatinine (mg/dL)	1.48 ± 0.61	1.45 ± 0.33	1.56 ± 0.55	1.62 ± 0.48

Адаптировано из В. J. Nankivell 2004

# Значение нефротоксичности CNI для отдаленного прогноза



# Риск осложнений

- Нефротоксичность
- Онкология
- Инфекции
- ССЗ
- СД



**ИСТ**

- I АТП  
PRA<20
- PRA<20  
II АТП
- PRA>20  
I АТП,
- PRA>20  
II АТП
- АВО-несовмест
- ХМ- DSA+
- ХМ+



# Риск отторжения

# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от эпохи

2002-2009

2010-2015

ОКН

ОКН

ХТН

ХТН

Возврат

Возврат

Отторжение  
32%

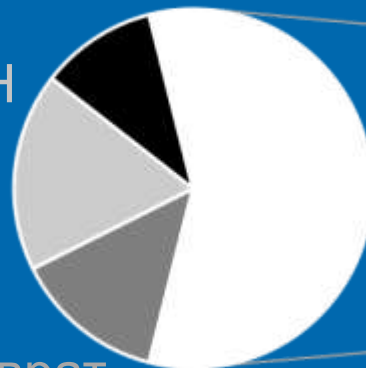
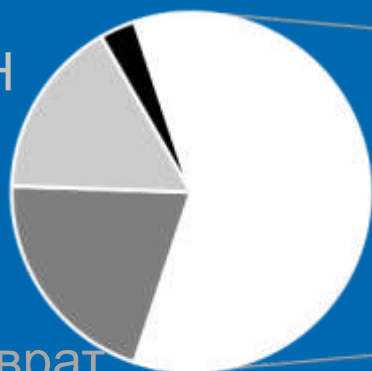
Отторжение  
39%

Дисфункция,  
обусловленная  
ИСТ

Дисфункция,  
обусловленная  
ИСТ

Токсичность  
24%

Токсичность  
16%



## Tacrolimus Trough Levels as a Risk Factor for Acute Rejection in Renal Transplant Patients

José Manuel Arreola-Guerra, Marcos Serrano, Luis E. Morales-Buenrostro, Mario Vilatobá, Josefina Alberú

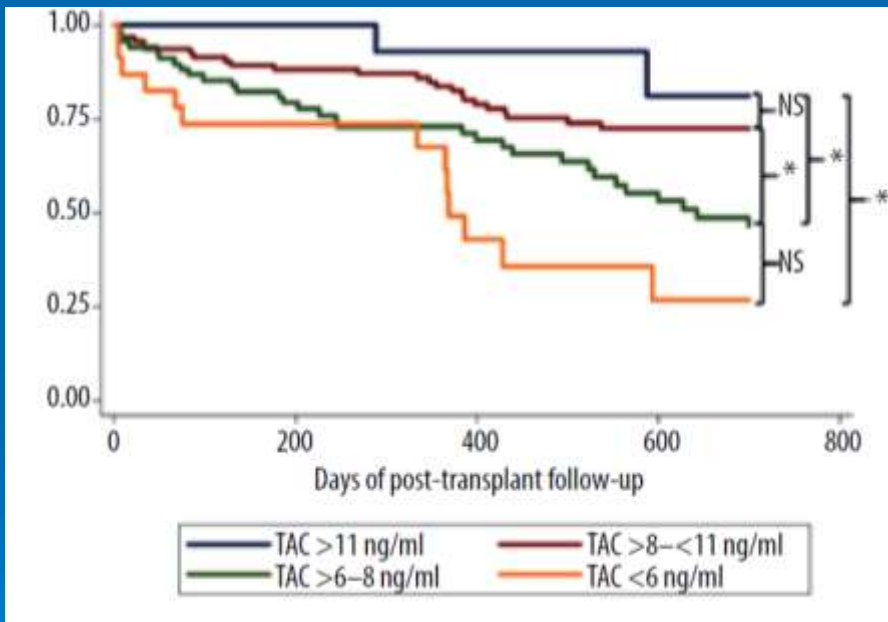
(Department of Transplantation, National Institute of Medical Science and Nutrition, Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico)

Ann Transplant 2016; 21:105-114

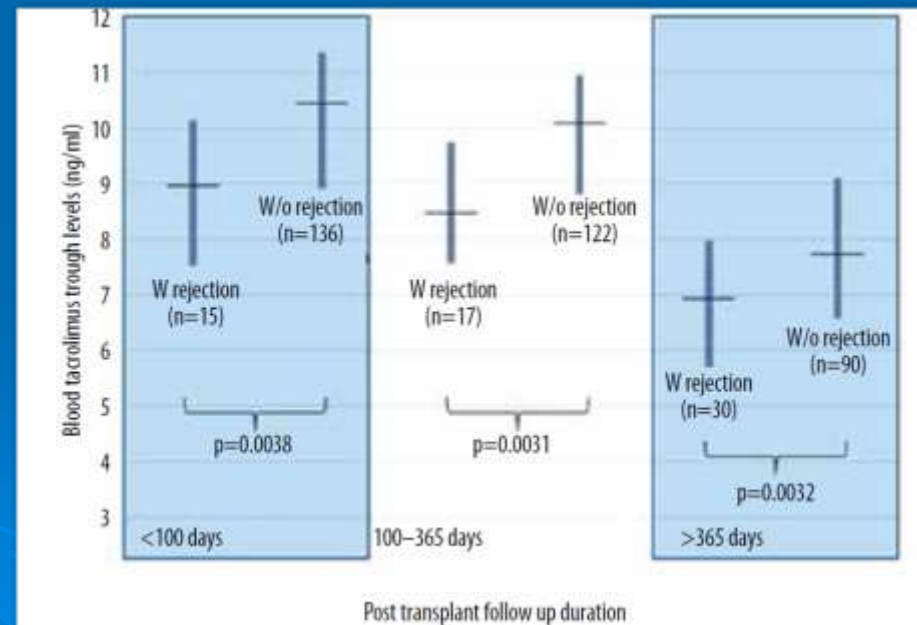
DOI: 10.12659/AOT.895104

Published: 2016-02-16

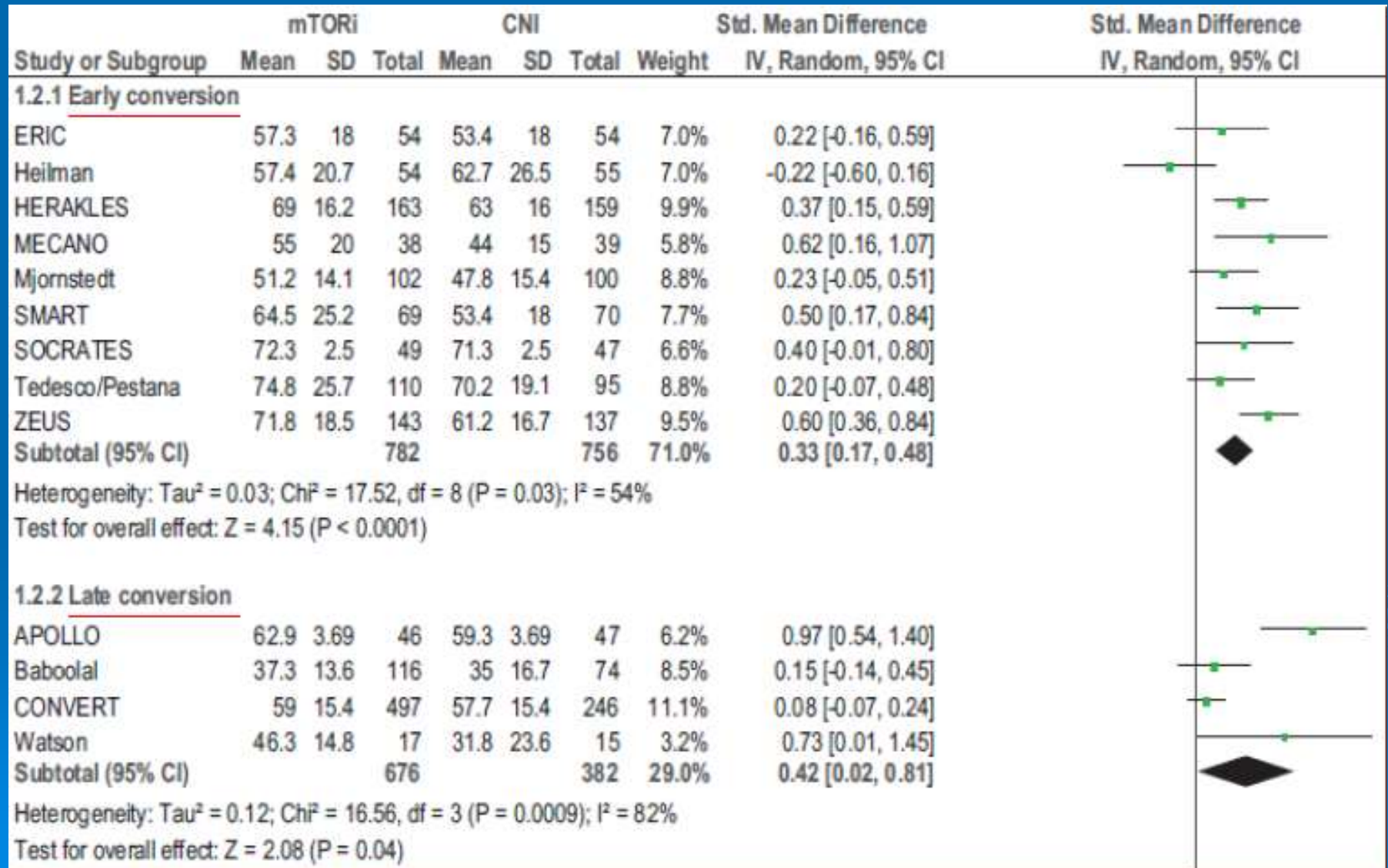
### Бессобытийная выживаемость трансплантатов



### Концентрация Такролимуса



# Динамика СКФ после ранней и поздней конверсии на mTOR ингибиторы



# Оценка текущего статуса

Клинико-  
лабораторные  
данные

Протокольные  
биопсии

Определение  
Анти-HLA-АТ

Дисфункция  
трансплантата

Индикационные  
биопсии

de novo DSA

Нефротоксичность  
CNI

бактериальные и  
вирусные инфекции,  
онкологический  
риск, ССЗ

не связанные с  
ИСТ причины  
дисфункции

Клеточное /  
гуморальное  
отторжение

Лечение : МР  
ПФ+ИГ+Рит

Изменение поддерживающей ИСТ