

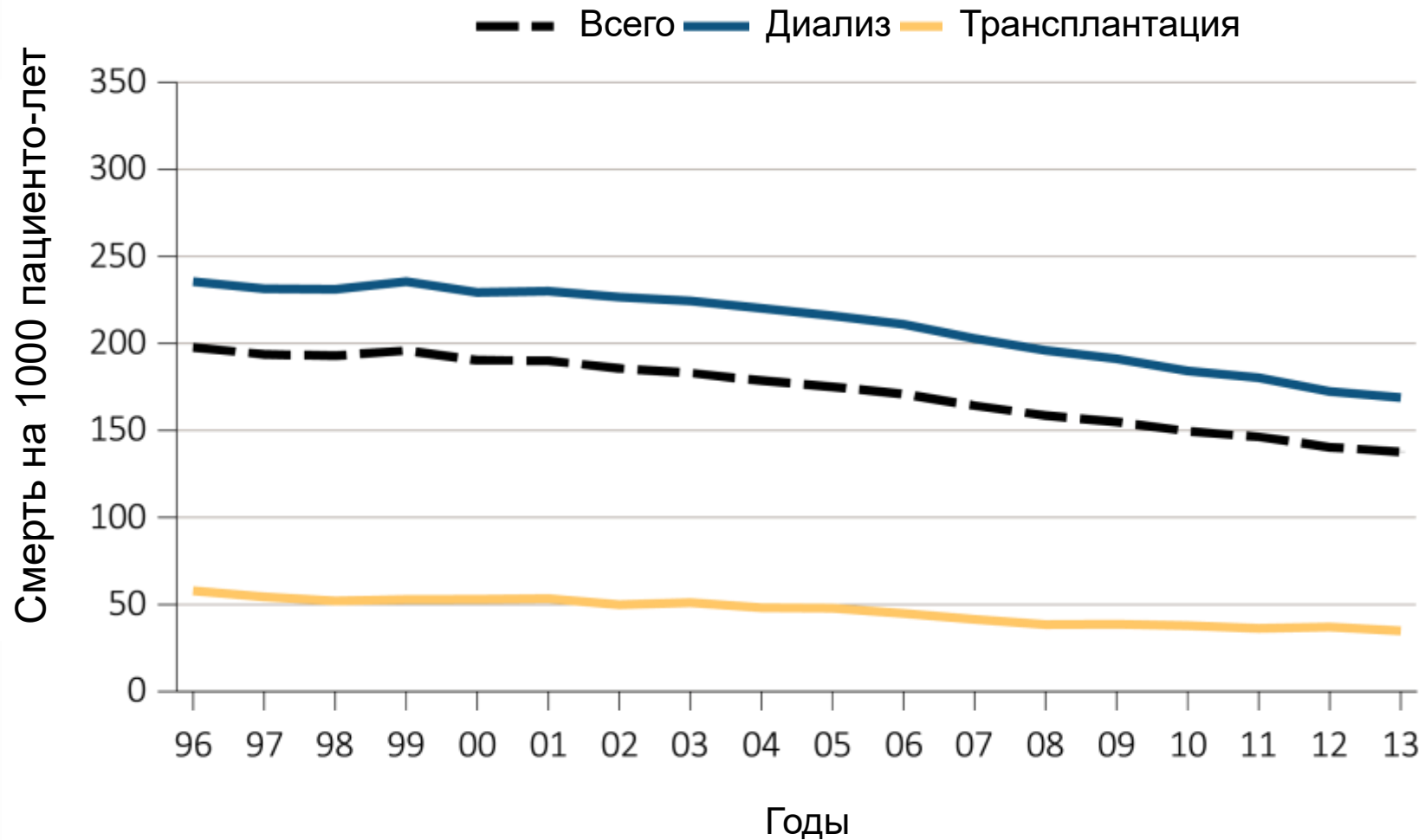
Иммунные и неиммунные факторы, влияющие на выживаемость почечного трансплантата

Прокопенко Е.И.

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

XII Общероссийская конференция "РДО – 20 лет"
Москва, 18-20 октября 2018 г.

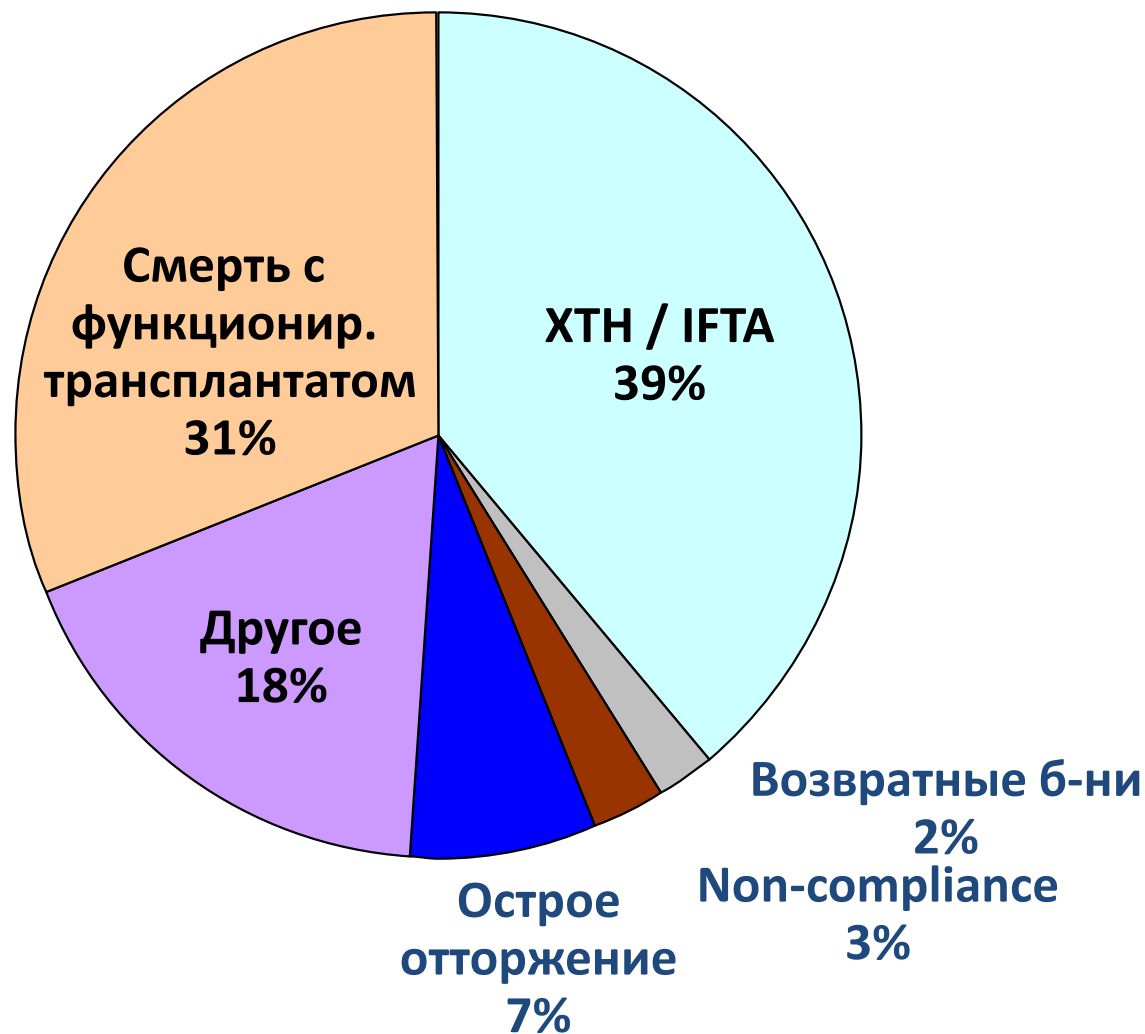
Летальность пациентов с тХПН по всем причинам (смертей на 1000 пациенто-лет) в зависимости от модальности лечения, 1996-2013



тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

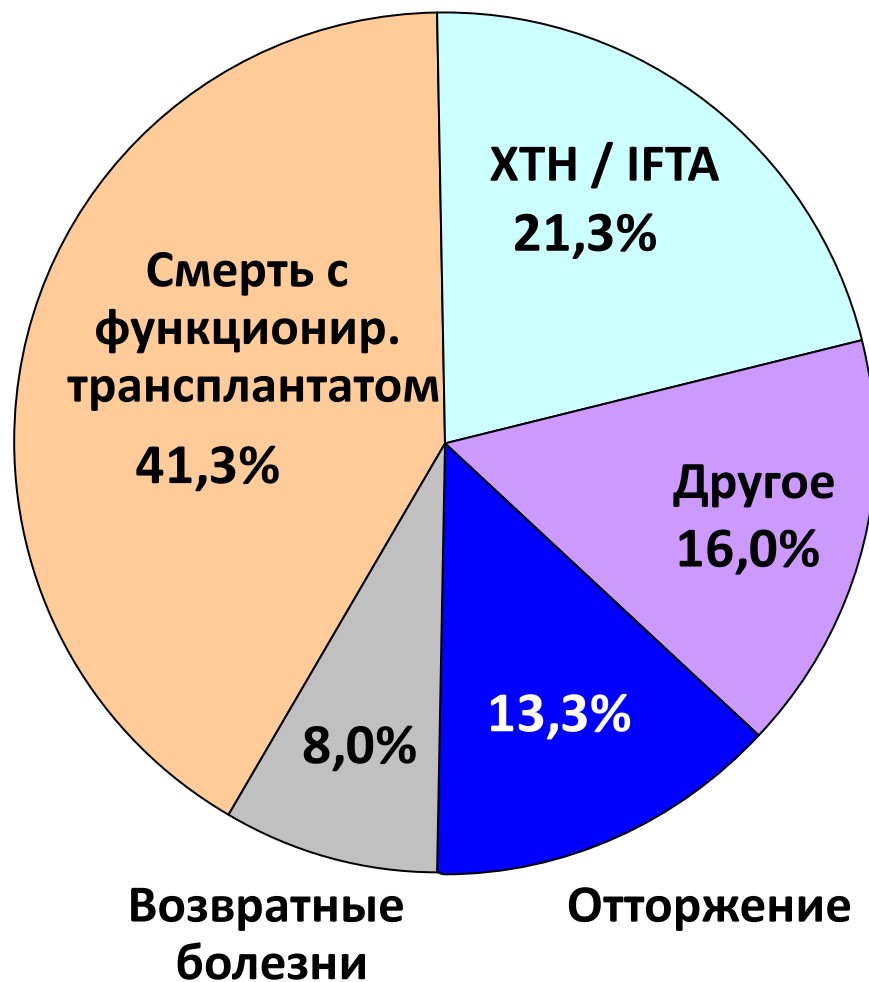
USRDS ESRD Database. Adjusted for age, sex, race, ethnicity, primary diagnosis and vintage. Vol 2, ESRD, Ch 6. Год оценки 2015

Причины потерь трансплантата через 1 год и более после ТП (130 тыс. трансплантаций)



ХТН/IFTA-хроническая нефропатия трансплантата/интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

Причины потерь ренального трансплантата (собственные данные)



455 пациентов
75 потерь трансплантата

ХТН/ИФТА-хроническая нефропатия трансплантата/интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

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
- Наличие и продолжительность отсроченной функции трансплантата
- 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!**
- **Возврат заболевания в трансплантате... и т.д.**

Прогноз выживаемости пациентов после ТП от посмертного донора с использованием гибкого параметрического моделирования

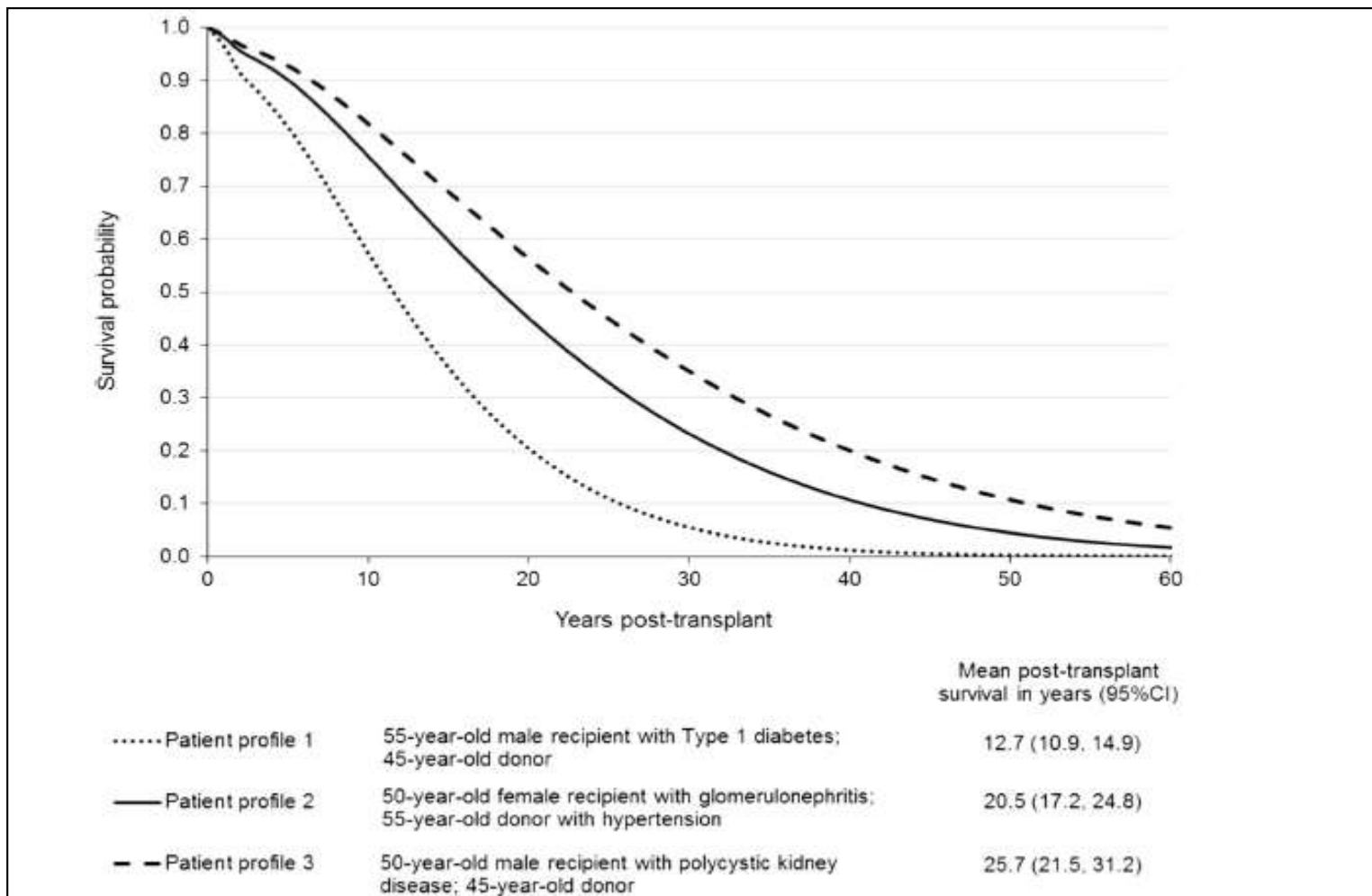
Способствовали снижению выживаемости

- Более старший возраст донора и реципиента
- Диабетическая нефропатия как основной диагноз у реципиента
- АГ у донора

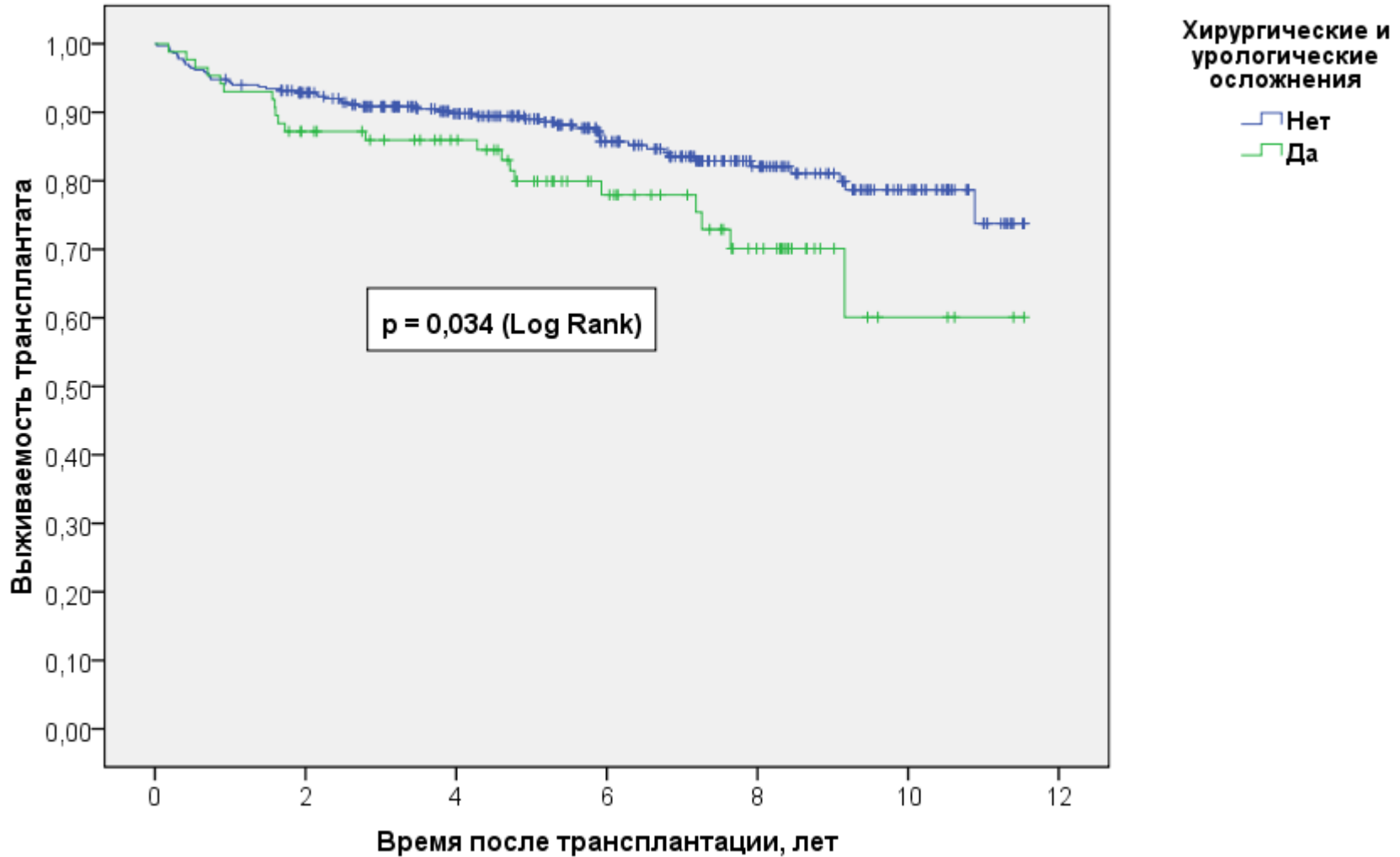
Способствовали повышению выживаемости

- Женский пол реципиента
- Поликистоз почек у реципиента
- Преддиализная трансплантация

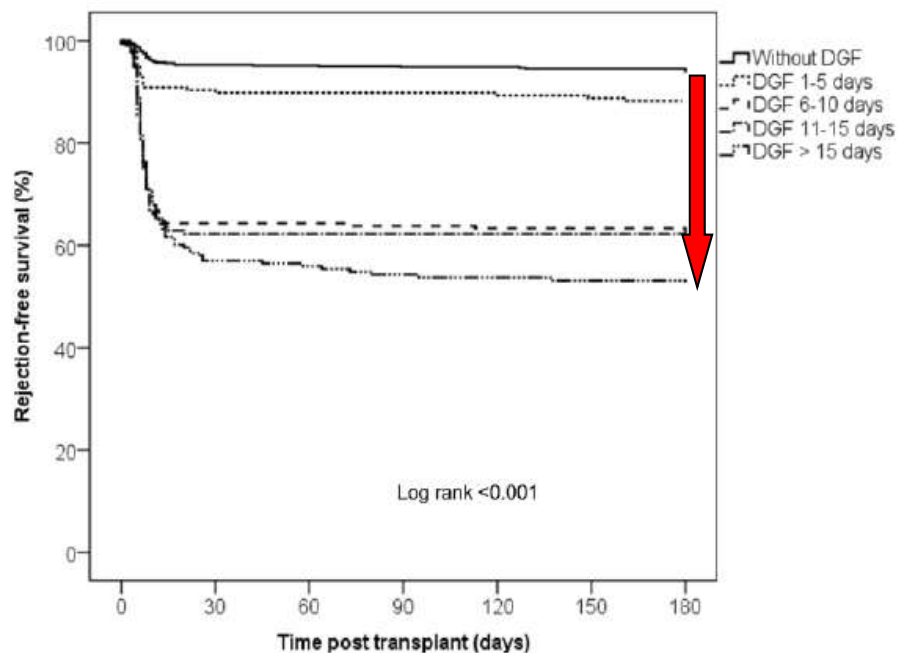
Экстраполированные кривые предсказываемой выживаемости для трех различных профилей пациентов



Хирургические и урологические осложнения негативно влияют на выживаемость ренальных трансплантатов

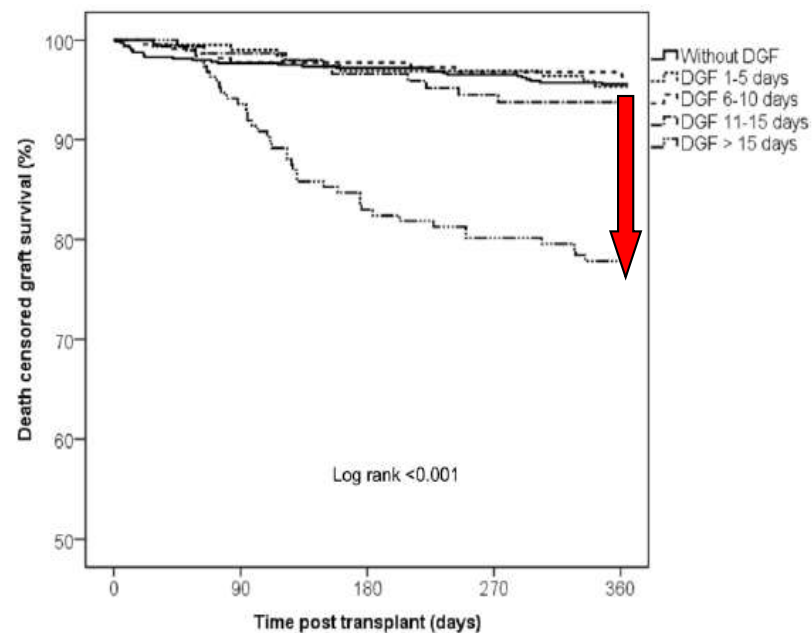


При продолжительной отсроченной функции ухудшается общая выживаемость трансплантатов и выживаемость без отторжения



	Survival (%)	Number at risk						
		0	30	60	90	120	150	180
Without DGF	87.8	647	600	596	590	585	580	576
DGF 1-5 days	83.8	197	176	176	173	169	167	165
DGF 6-10 days	59.8	224	142	138	135	133	132	131
DGF 11-15 days	60.3	151	93	92	91	90	89	87
DGF > 15 days	50.8	193	108	104	95	91	87	83

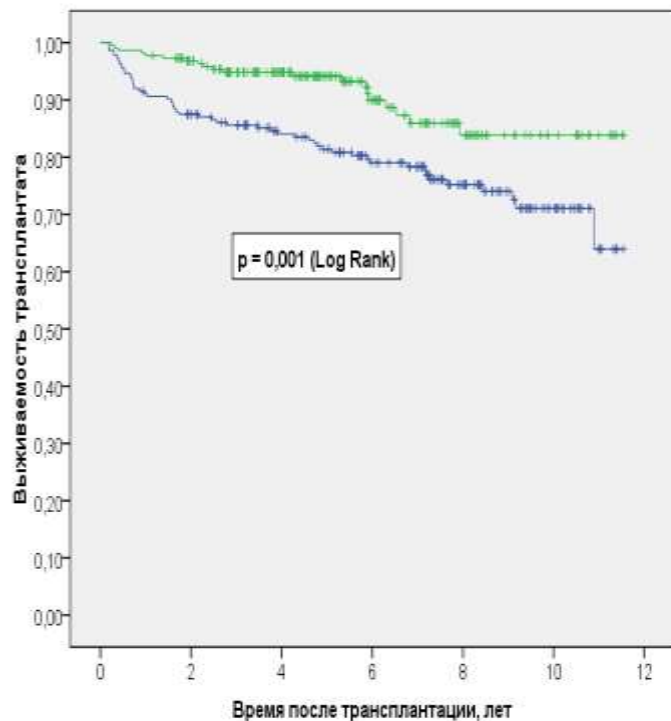
6-месячная выживаемость трансплантатов без отторжения



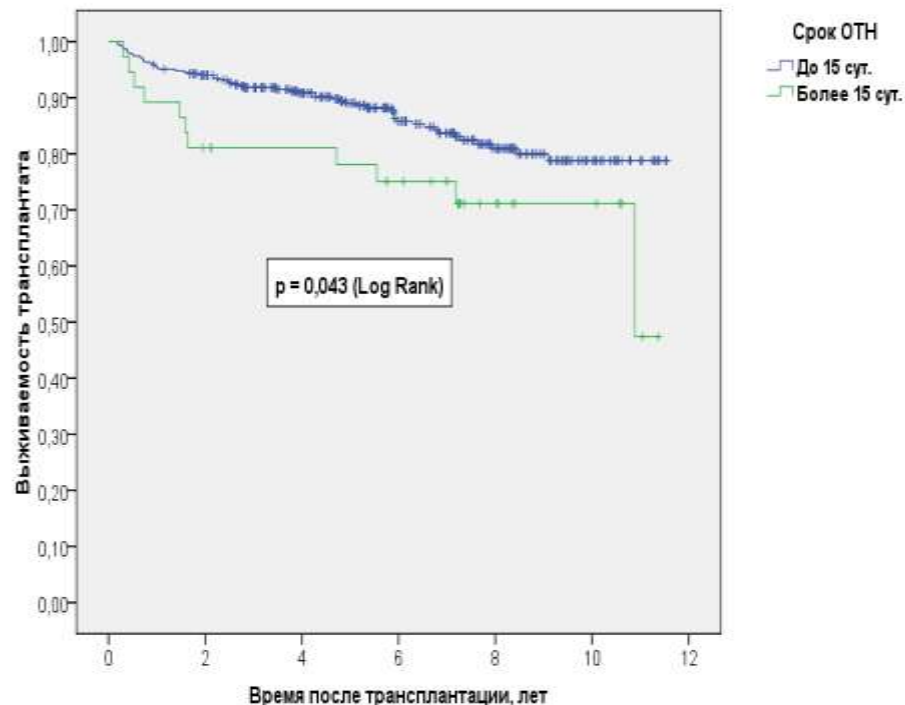
	Survival (%)	Number at risk					
		0	90	180	270	360	
Without DGF	95.7	647	619	603	596	581	
DGF 1-5 days	95.4	197	193	187	184	180	
DGF 6-10 days	96.4	224	213	208	204	204	
DGF 11-15 days	94	151	146	137	133	131	
DGF > 15 days	79.3	193	170	146	139	135	

12-месячная общая выживаемость трансплантатов

Влияние первичной функции и продолжительного острого тубулярного некроза трансплантата на его выживаемость



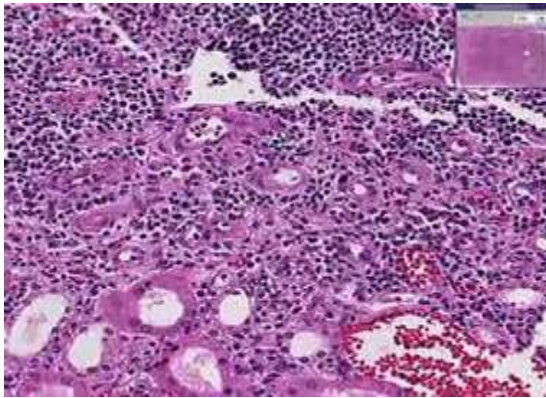
Первичная функция
— Нет
— Да



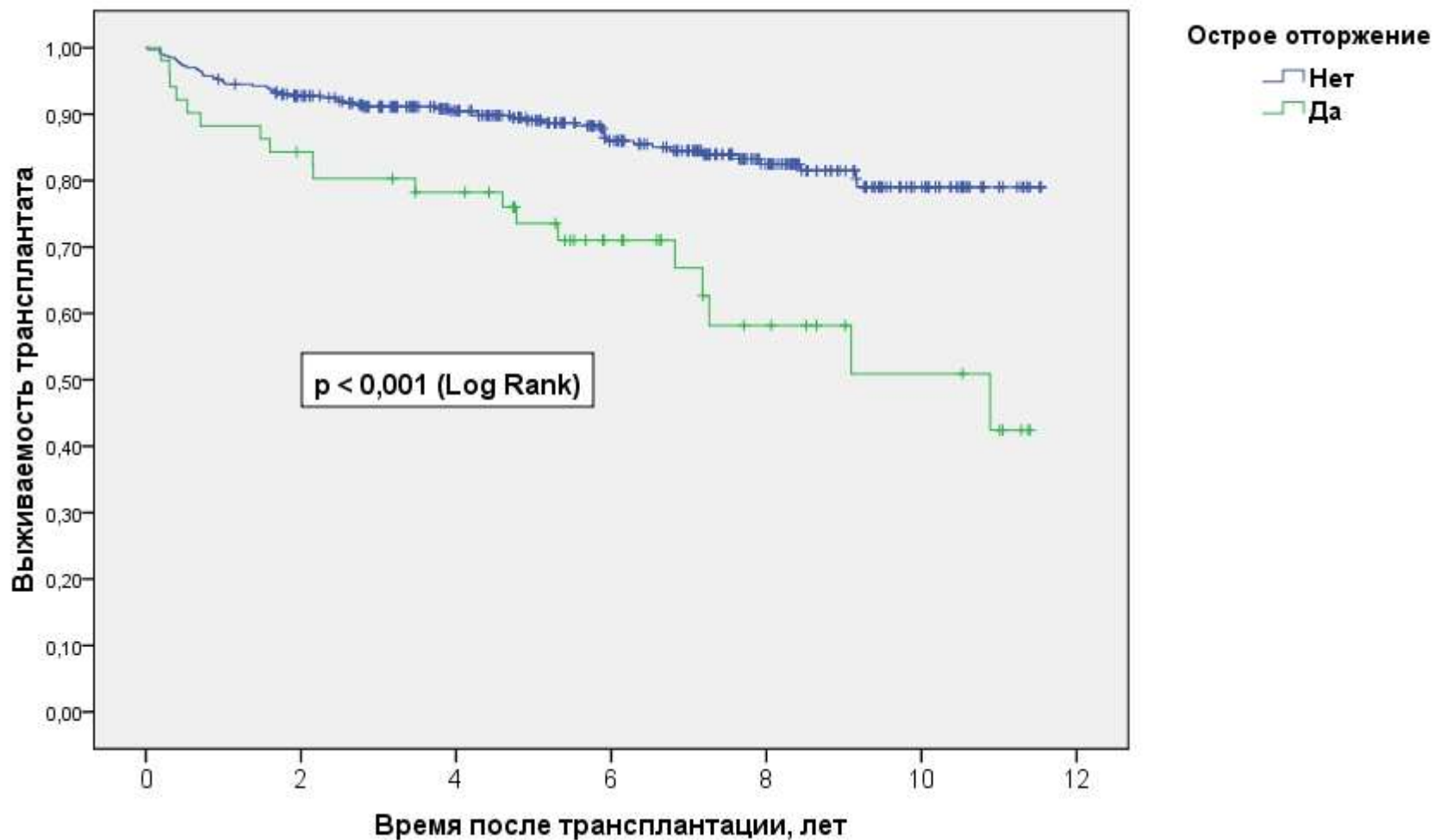
Срок ОН
— До 15 сут.
— Более 15 сут.

Продолжительность острого тубулярного некроза более 15 суток ухудшает выживаемость ренальных трансплантатов

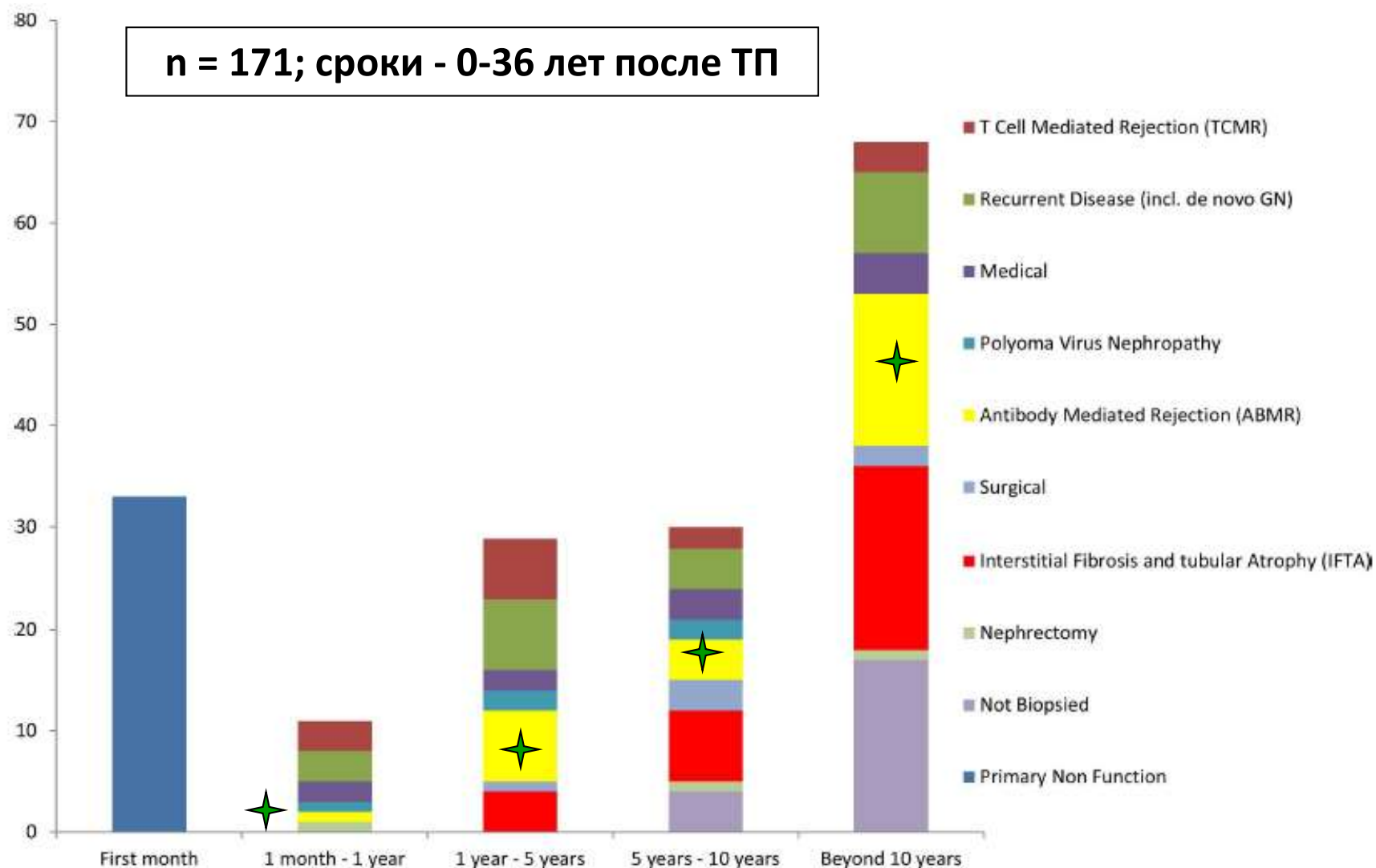
Одна из важнейших задач ведения пациента
после ТП – предупреждение,
своевременное выявление и лечение
отторжения трансплантата!



Ухудшение выживаемости ренальных трансплантатов после перенесенного острого отторжения



Гуморальное отторжение в структуре причин дисфункции ренального трансплантата в разные сроки после ТП



Основные причины и возможная профилактика отторжения

Причины отторжения:

- Недостаточная поддерживающая иммуносупрессия
- Некомплаентность пациентов
- Высокая вариабельность концентраций в крови иммуносупрессантов

Пути профилактики отторжения:

- Обязательная индукция иммуносупрессии антителами и отказ от минимизации ИКН при высоком иммунологическом риске
- Тщательный фармакокинетический мониторинг
- Работа с пациентами (↑ приверженности к терапии)
- Применение лекарств. форм, снижающих вариабельность

Повышение приверженности к лечению

Mathes et al. *Systematic Reviews* (2017) 6:236
DOI 10.1186/s13643-017-0633-1

Systematic Reviews

RESEARCH

Open Access



Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials

Tim Mathes^{1*}, Kirsten Großpietsch², Edmund A. M. Neugebauer^{1,3} and Dawid Pieper¹

- Проведен мета-анализ 12 исследований, посвященным вмешательствам, направленным на повышение приверженности к приему иммуносупрессантов
- **Большинство исследований показало пользу таких вмешательств**
- Наибольшую эффективность показали комбинированные воздействия – образовательные мероприятия плюс влияние на поведенческий компонент

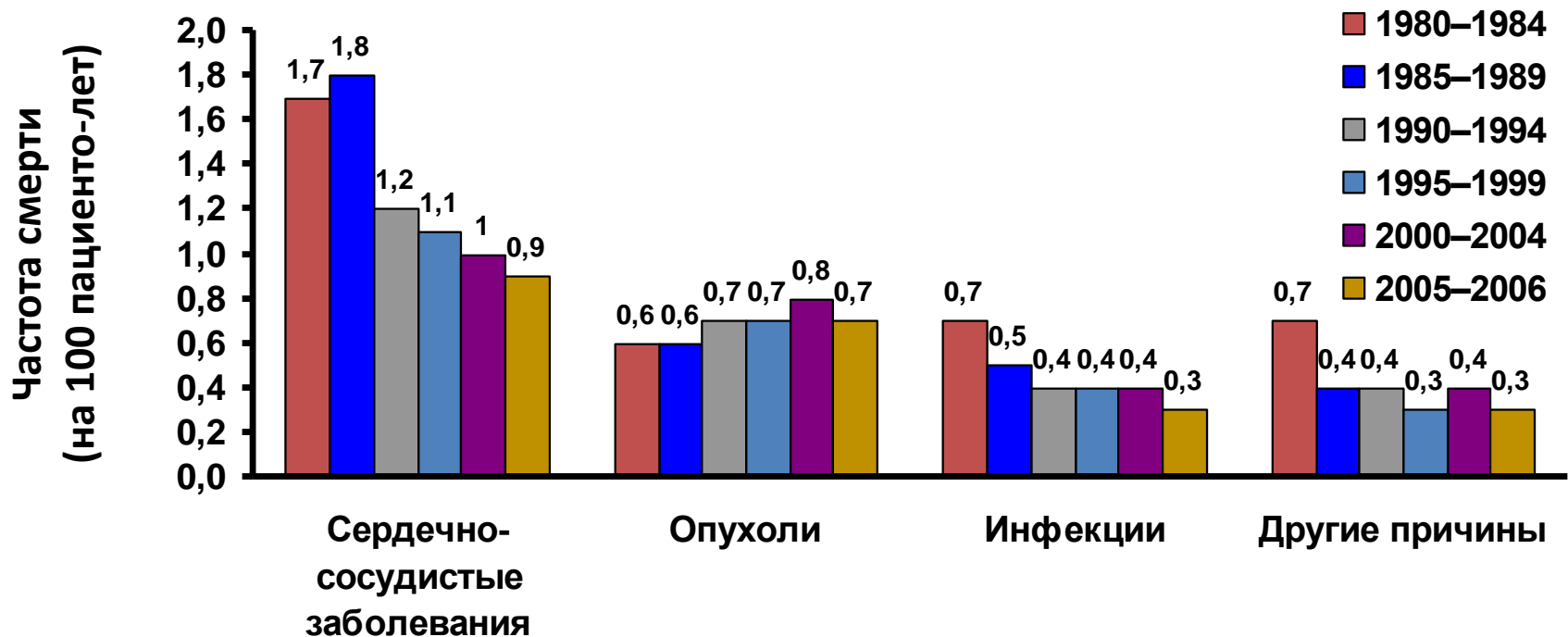
Факторы риска невыполнения медицинских рекомендаций

- **Некомплаентность до трансплантации**
- Психические заболевания
- Личностные расстройства
- Плохая социальная поддержка
- Прием психоактивных веществ
- **Подростковый возраст**
- **Высокий уровень образования**
- Ранний период после операции
- Отсутствие адекватного наблюдения специалистом по трансплантации
- Неадекватная претрансплантационная подготовка
- **Нежелательные явления при приеме ЛС**
- **Слишком большое число назначений**

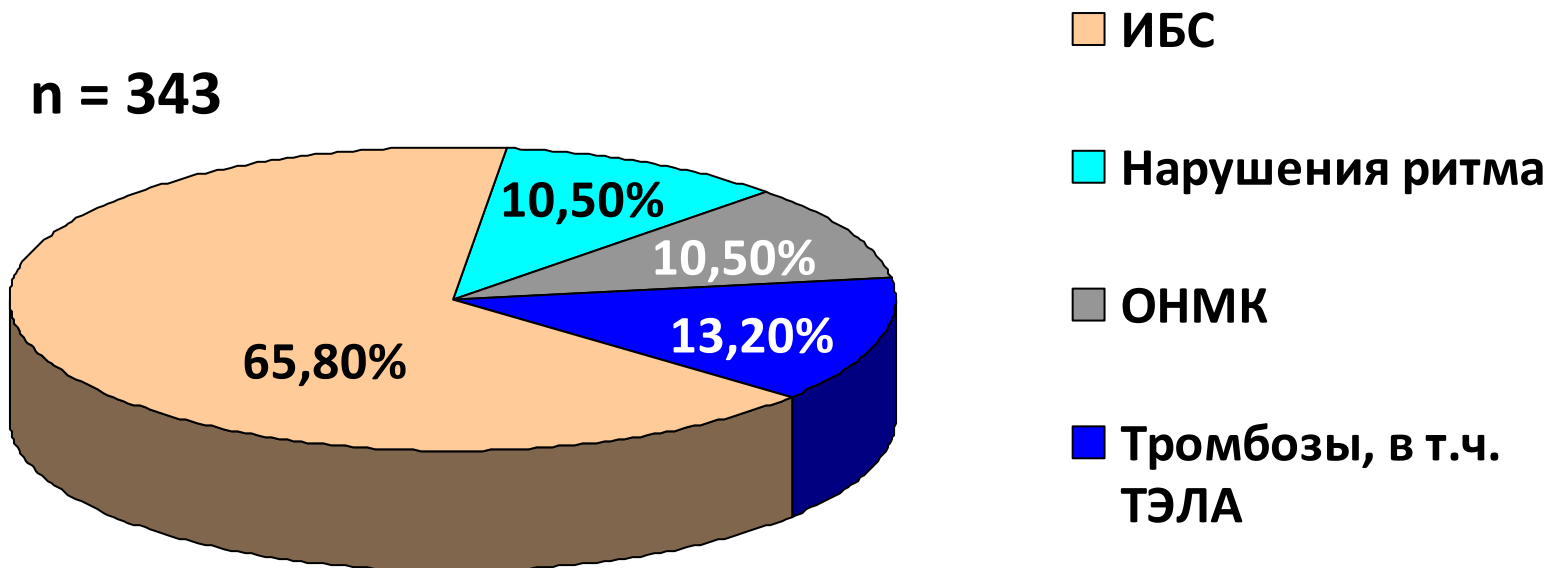


Сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина смерти больных с функционирующим трансплантатом

Retrospective analysis of ANZDATA between 1980 and 2007



Структура сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов ренального трансплантата



Общая частота сердечно-сосудистых осложнений – 11,1%

ИБС (инфаркт миокарда, тяжелая стенокардия) – ведущее осложнение

Прогностические факторы развития ИБС после ТП в исследовании PORT

(в 1-й год после ТП и в течение 3 лет после визита 1-5-го года после ТП)



- Претрансплантационный диабет*
- Посттрансплантационный диабет
- Уже случившиеся пре- и посттрансплантационные кардиоваскулярные события
- Старший возраст, мужской пол, белая раса
- Измеренная СКФ трансплантата
- Отсроченная функция трансплантата
- Острое отторжение
- Продолжительность претрансплантационной тХПН

* Диабет до ТП – более мощный фактор риска, чем ПТСД

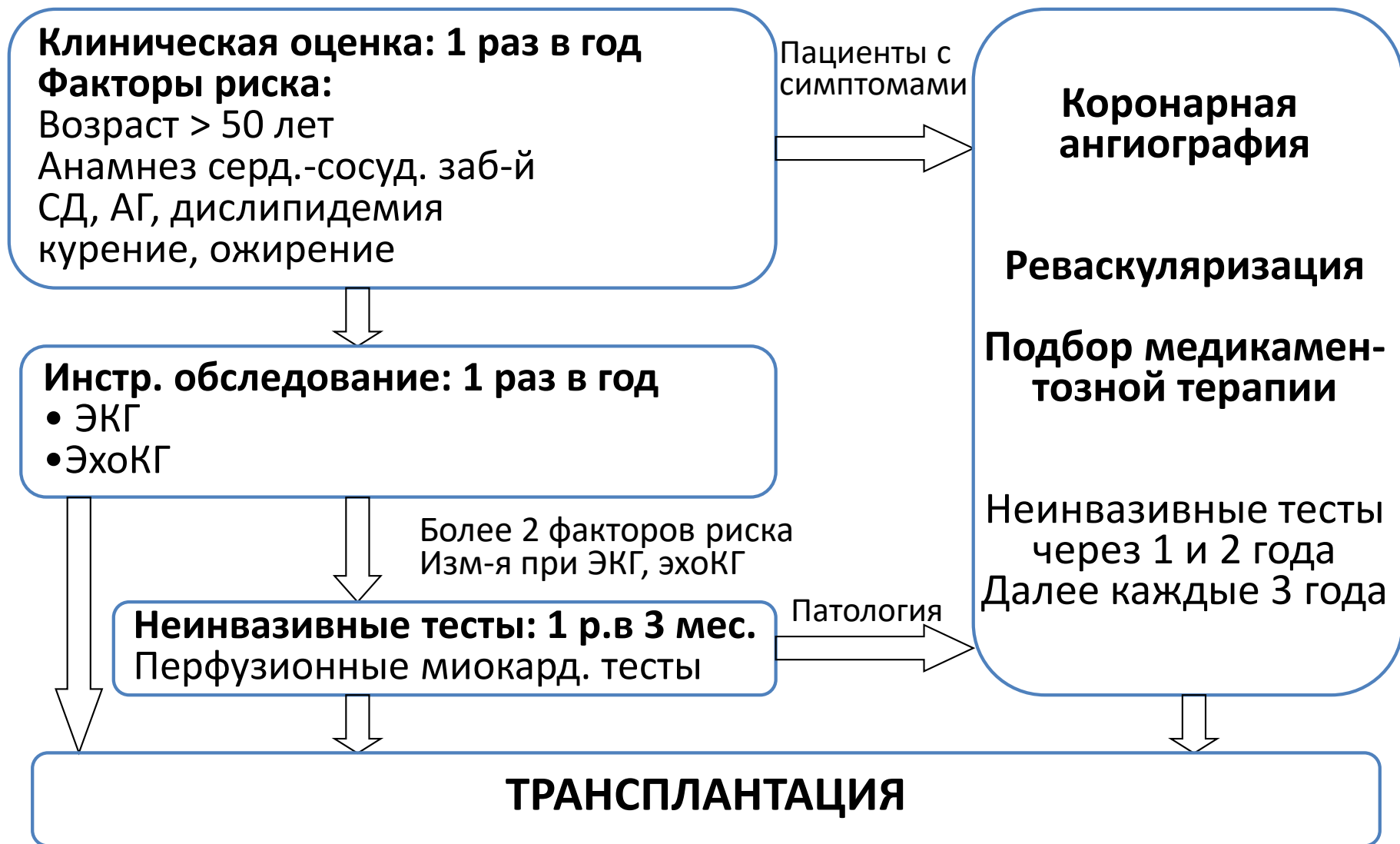
Предикторы и частота ранних кардиоваскулярных осложнений после ТП

- В исследовании было включено 244 пациента старше 50 лет
- Частота кардиоваскулярных событий в течение первых 12 мес. после ТП составила **15,5%** (в том числе, ОКС – 2,8%, изолированное повышение тропонина – 5,8%, впервые возникшая фибрилляция предсердий -5,3%)

С кардиоваскулярными событиями были ассоциированы следующие претрансплантационные факторы

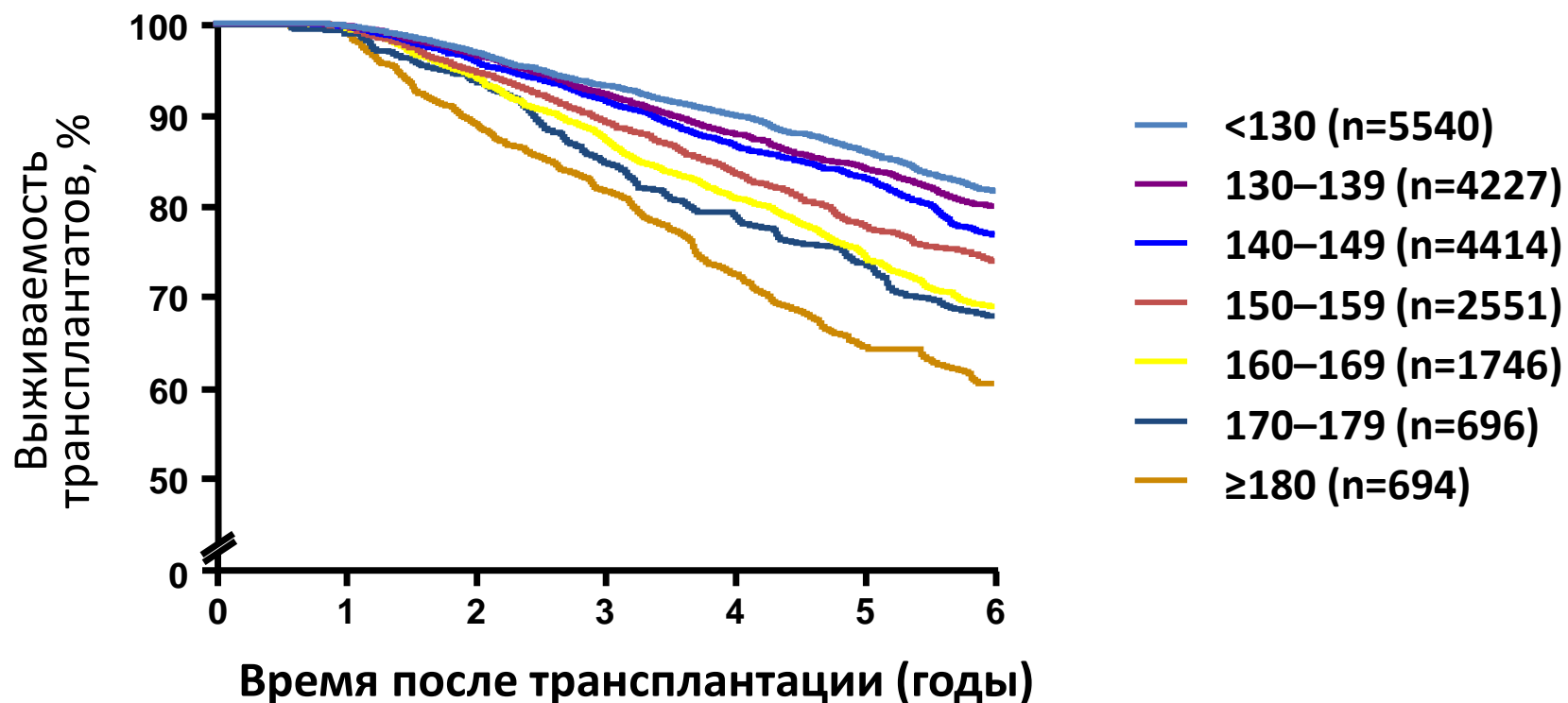
	HR
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	2.06 [1.06–4.03], p = 0.03
Гипертрофия ЛЖ по данным эхоКГ	2.04 [1.04–3.98], p = 0.037
Изменения результатов тестов перфузии миокарда	2.25 [1.09 –5.96], p = 0.03

Алгоритм скрининга кардиоваскулярных заболеваний до трансплантации почки



Выживаемость ренального трансплантата зависит от систолического АД через 1 год после АТП

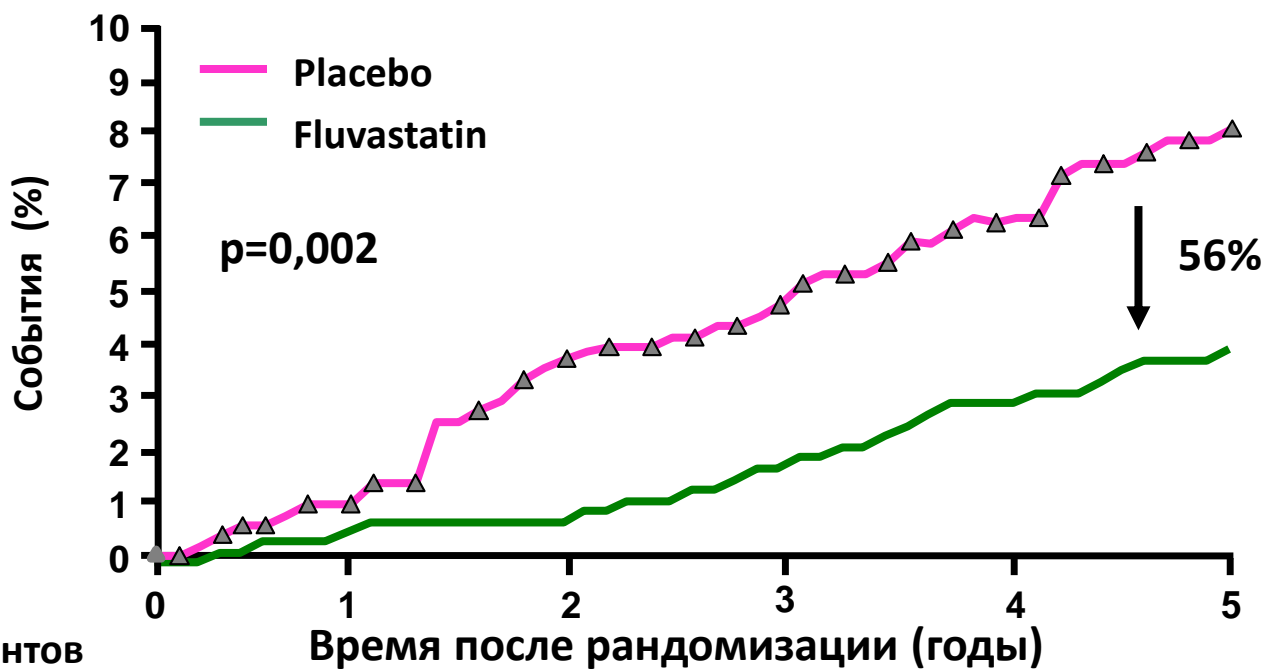
Реципиенты почки от погибшего донора 1995–2000



Влияние статинов: исследование ALERT

Кардиальная смерть и нефатальный инфаркт миокарда в течение 5 лет

2102 реципиента ренального трансплантата с уровнем холестерина 4-9 ммоль/л, рандомизированных для лечения флувастатином или плацебо



Число пациентов

Флувастатин

522

Время после рандомизации (годы)

512

503

502

483

487

466

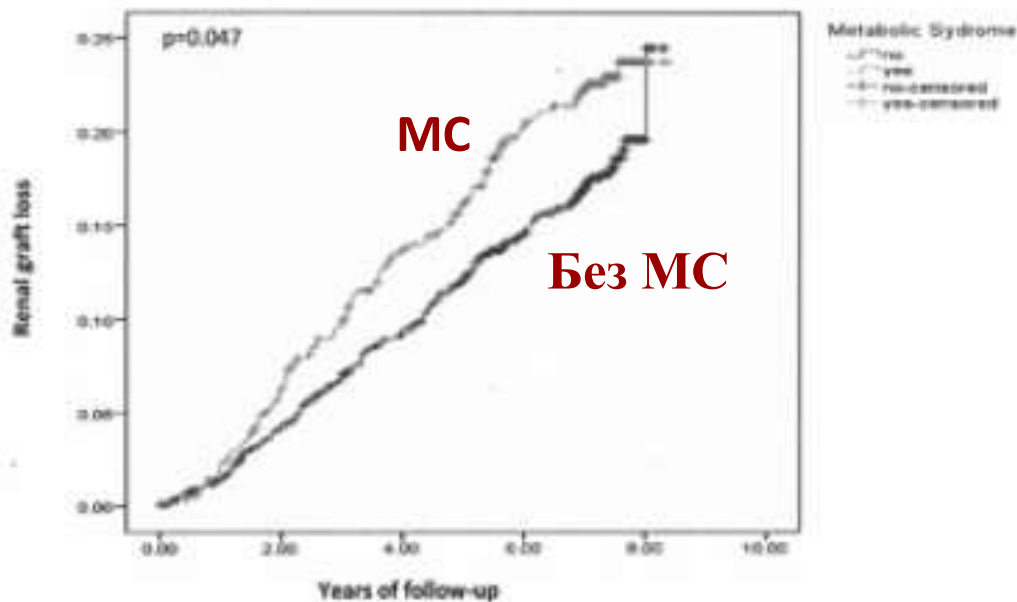
468

449

417

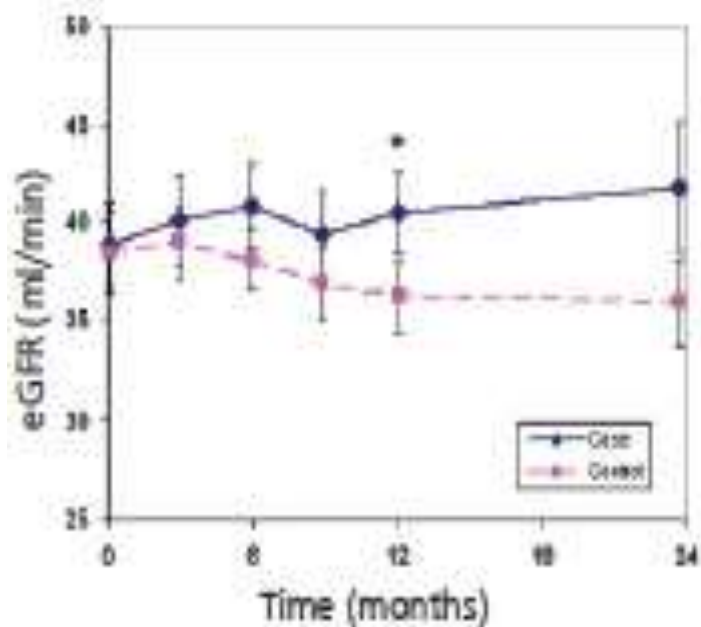
417

Риск потери трансплантата повышен у реципиентов с метаболическим синдромом (анализ подгрупп в исследовании ALERT)

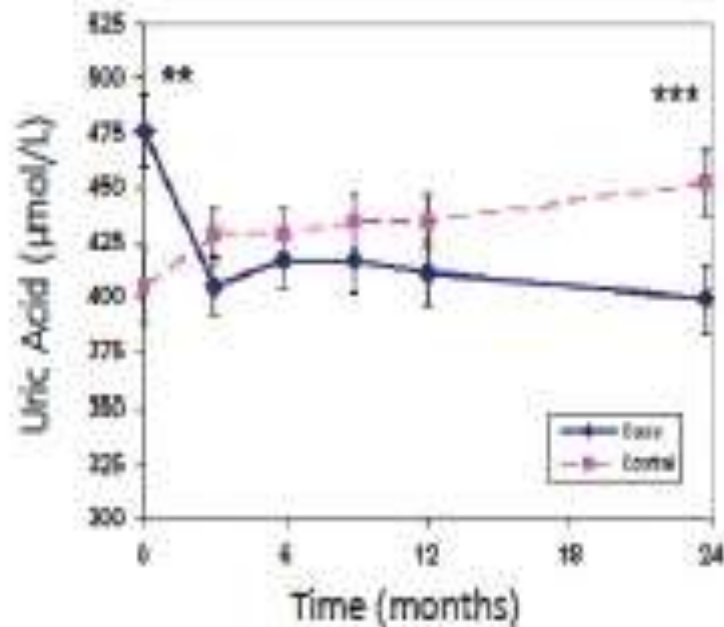


- 1706 реципиентов РТ без СД из исследования ALERT продолжили наблюдение в течение 7-8 лет
- 32% больных имели МС в момент включения
- За период наблюдения 284 пациенты потеряли трансплантат, у 343 отмечена потеря трансплантата *или* удвоение креатинина сыворотки
- **МС повышал риск потери РТ, но не влиял на почечную конечную точку (цензурированная по смерти потеря трансплантата и удвоение креатинина)**

Применение аллопуринола предупреждает снижение СКФ у реципиентов РТ с бессимптомной гиперурикемией



Динамика СКФ

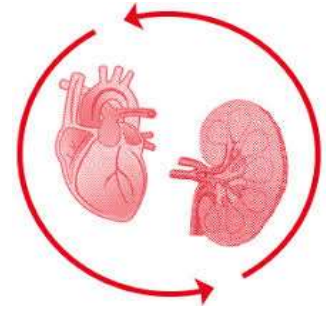


Динамика мочевой к-ты

* < 0,05
** < 0,005
*** < 0,001

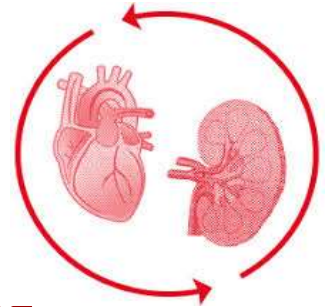
Возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий после АТП (1)

- **Активное выявление заболеваний коронарных сосудов до АТП** (пациенты с сахарным диабетом, анамнезом ИБС, изменениями ЭКГ, в возрасте 50 лет 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 (стенирование сонных артерий) до АТП**



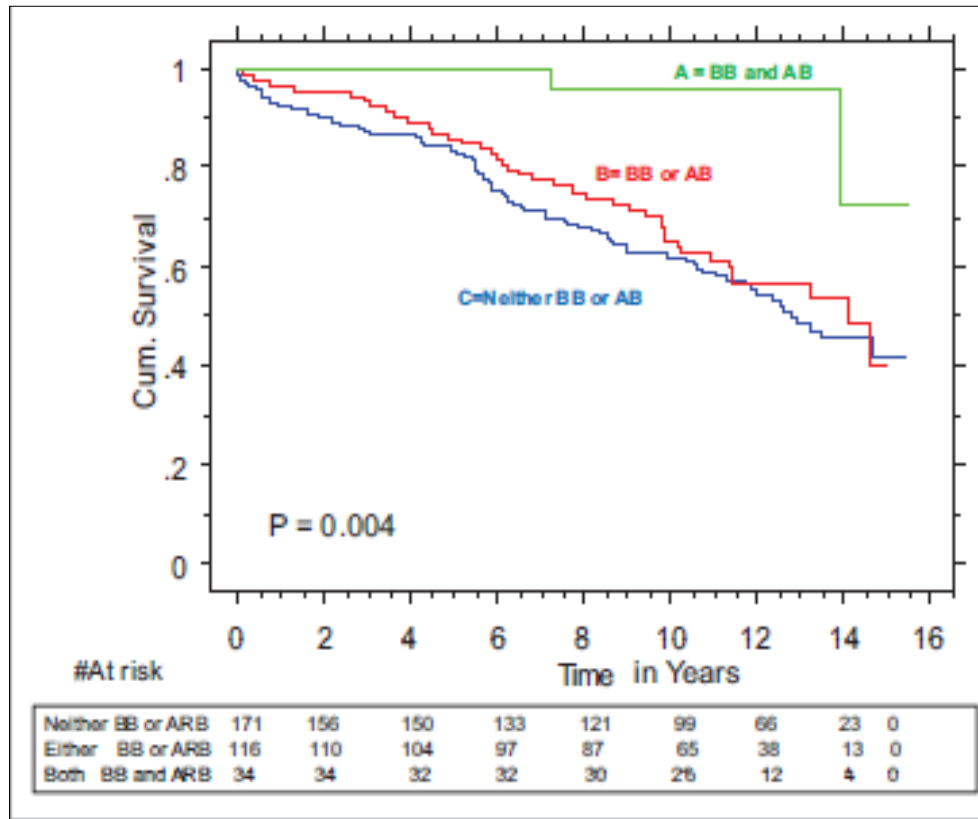
Возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий после АТП (2)

После АТП – воздействие на имеющиеся индивидуальные факторы риска:



- Снижение массы тела и отказ от курения
- **Лечение АГ (целевой уровень 125/70 мм рт.ст. для реципиентов с протеинурией, не выше 130/80 – для реципиентов без протеинурии) с применением иАПФ/БРА**
- **Коррекция гиперхолестеринемии (диета, статины, эзетимиб)**
- **Лечение посттрансплантационного сахарного диабета**
- Нормализация уровня мочевой кислоты (диета, аллопуринол, фебуксостат?)
- Коррекция иммуносупрессии? – индивидуальный подход
- **Применение аспирина в дозе 65-100 мг/сут у всех пациентов с атеросклерозом (KDIGO)**

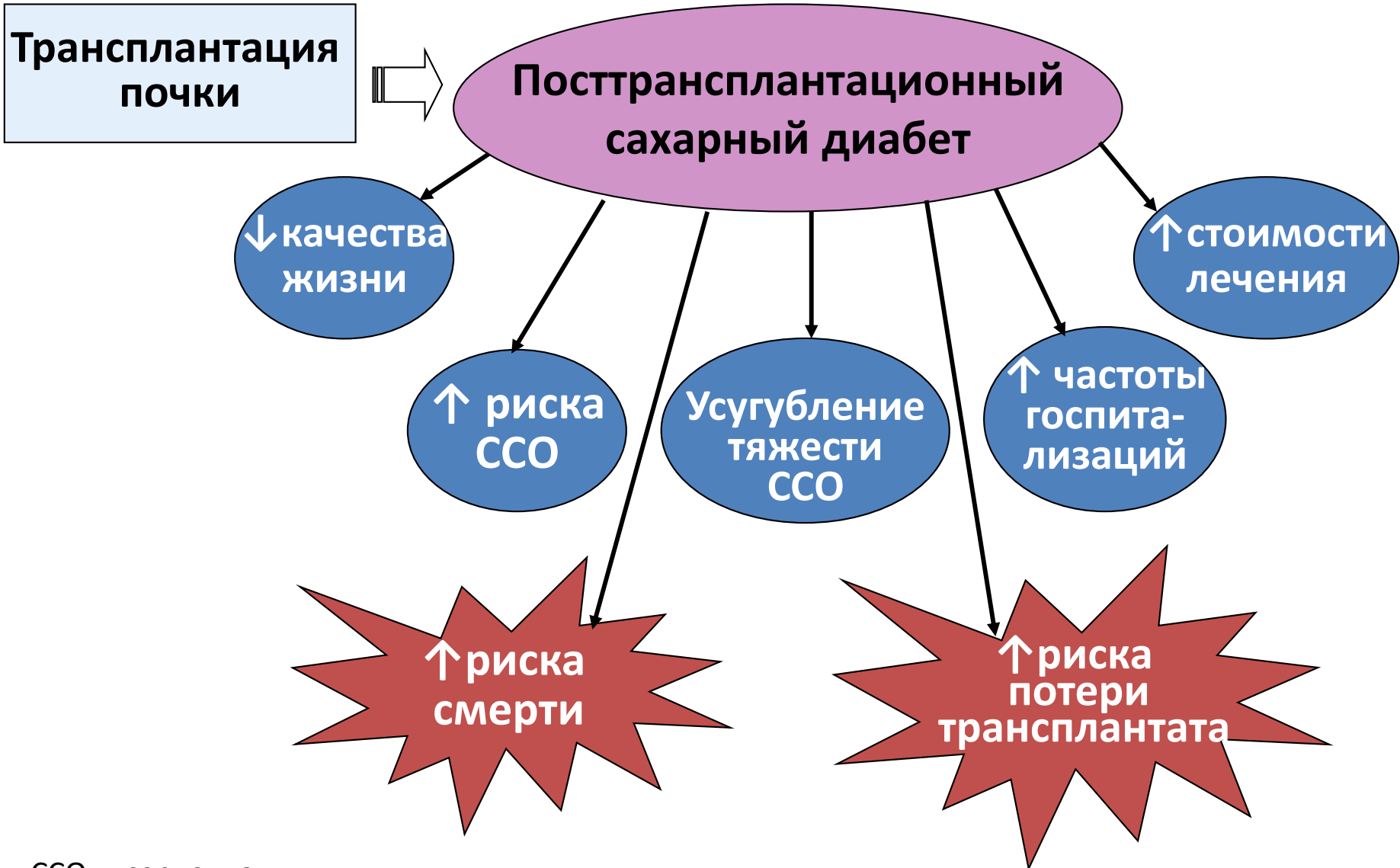
Наилучшая выживаемость отмечена у реципиентов РТ, получавших и бета-блокаторы, и блокаторы рецепторов ангиотензина



- 10-летняя выживаемость пациентов, получавших пр-ты обеих групп, - **95%**
- 10-летняя выживаемость получавших бета-блокаторы или блокаторы АТ - **72%**
- 10-летняя выживаемость не получавших ни бета-блокаторы, ни блокаторы АТ - **64%**

Применение других групп препаратов для снижения АД (блокаторы кальциевых каналов, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы, диуретики) возможно и в ряде случаев необходимо

Влияние ПТСД на исходы трансплантации почки



ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета

Немодифицируемые:

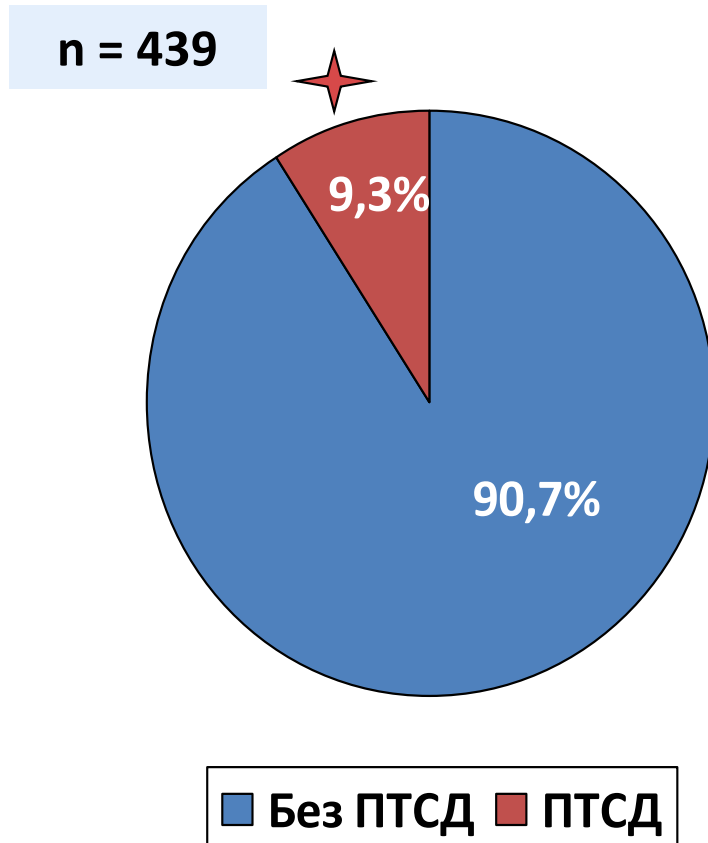
- старший возраст;
- африканское, южно-азиатское, испанское происхождение;
- генетическая предрасположенность;
- поликистоз почек;
- семейный анамнез СД;
- нарушение толерантности к глюкозе до ТП;
- трансплантация от умершего донора;
- трансплантация от донора мужского пола



Модифицируемые:

- **ожирение;**
- **малоподвижный образ жизни;**
- **метаболический синдром;**
- вирусный гепатит С;
- ЦМВ - инфекция;
- кортикостероиды;
- ингибиторы кальцинейрина (такролимус > ЦсА);
- сиролимус;
- острое отторжение

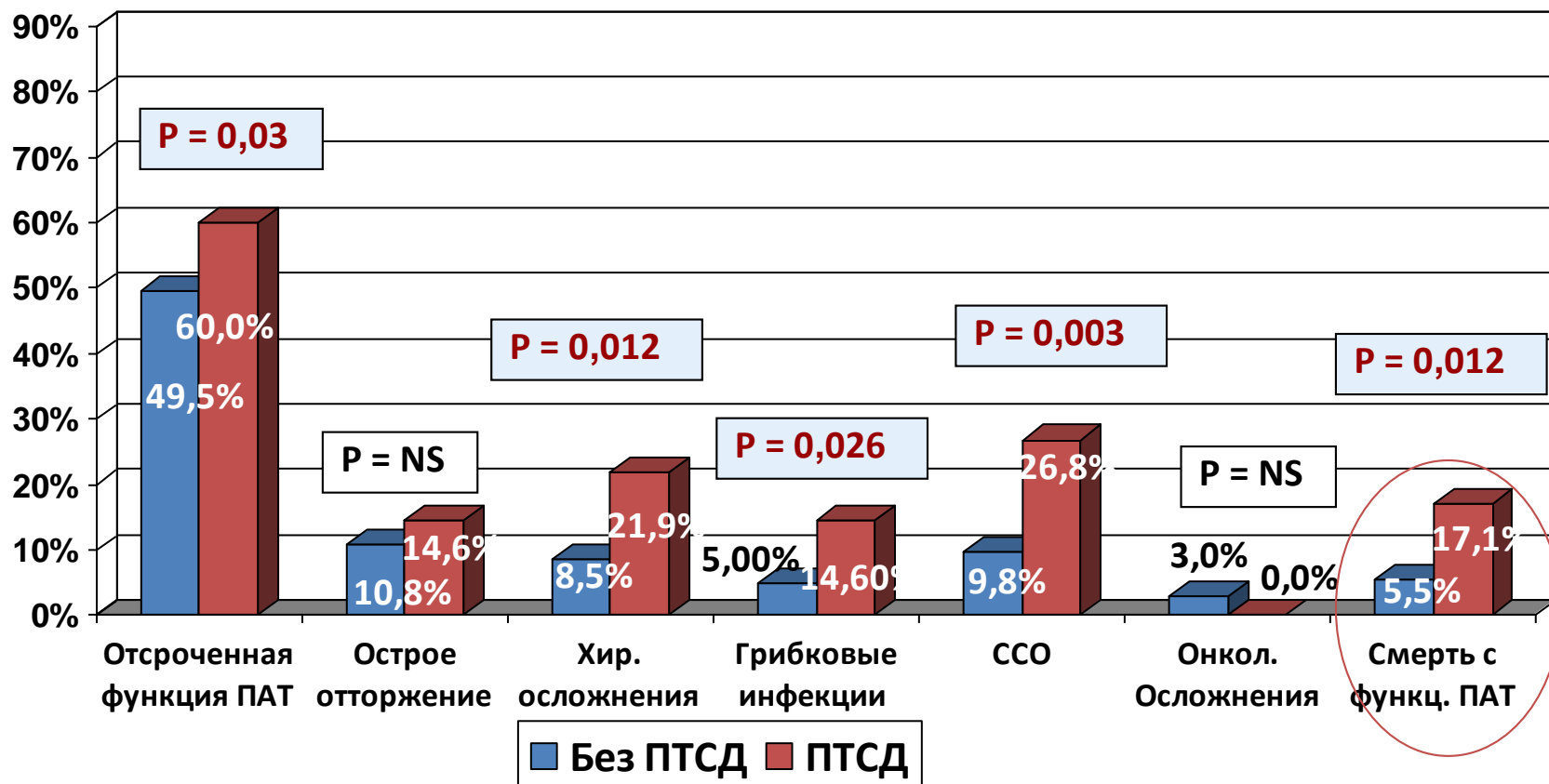
Частота развития ПТСД в Центре трансплантации МОНИКИ (2007-2016 гг)



Критерии исключения из анализа:

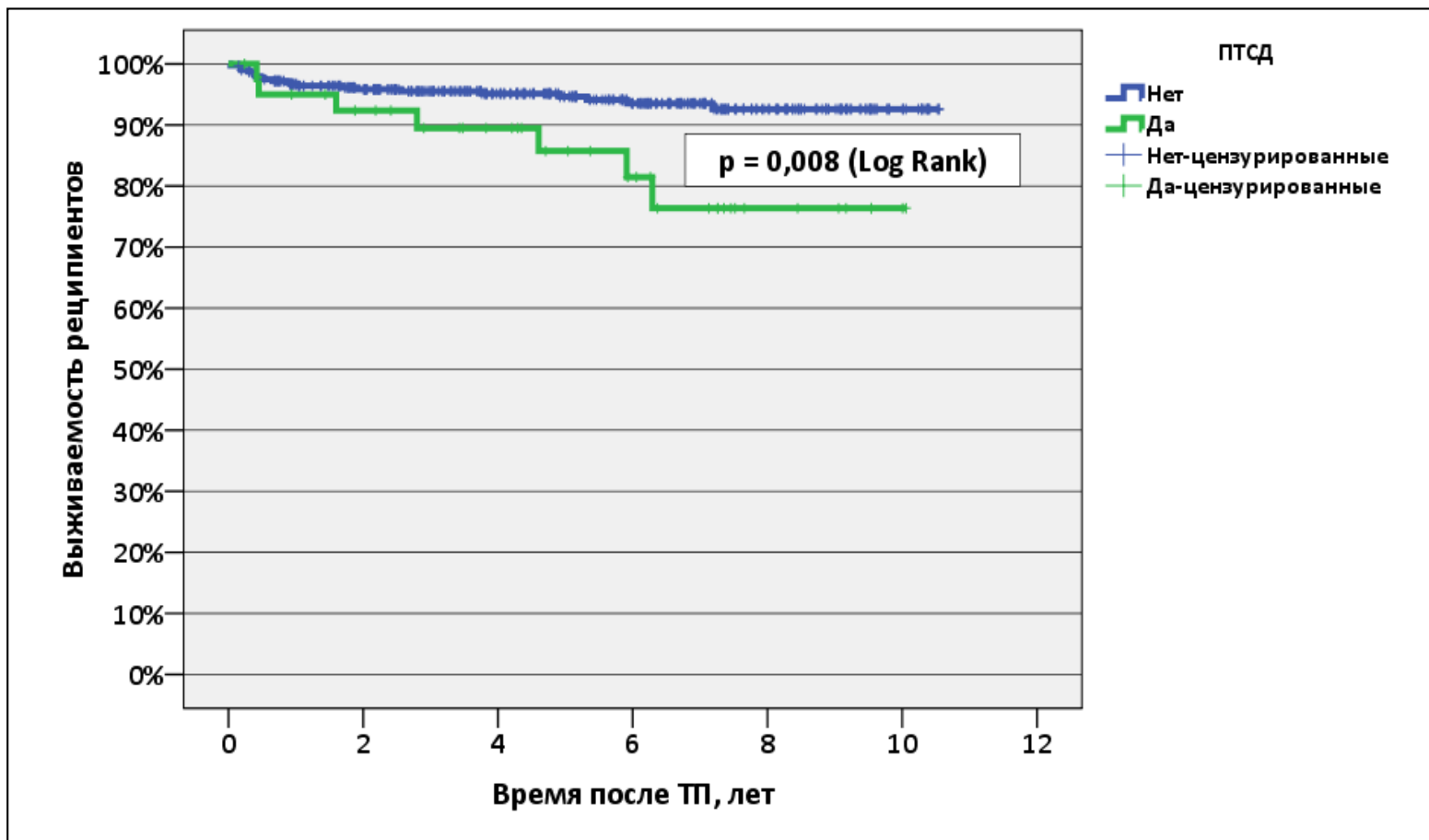
- СД до трансплантации почки;
- первично нефункционирующий трансплантат;
- смерть пациента или потеря трансплантата в течение 1 мес. после трансплантации;
- срок наблюдения после ТП менее 6 мес.

Осложнения после трансплантации у пациентов с ПТСД и без ПТСД

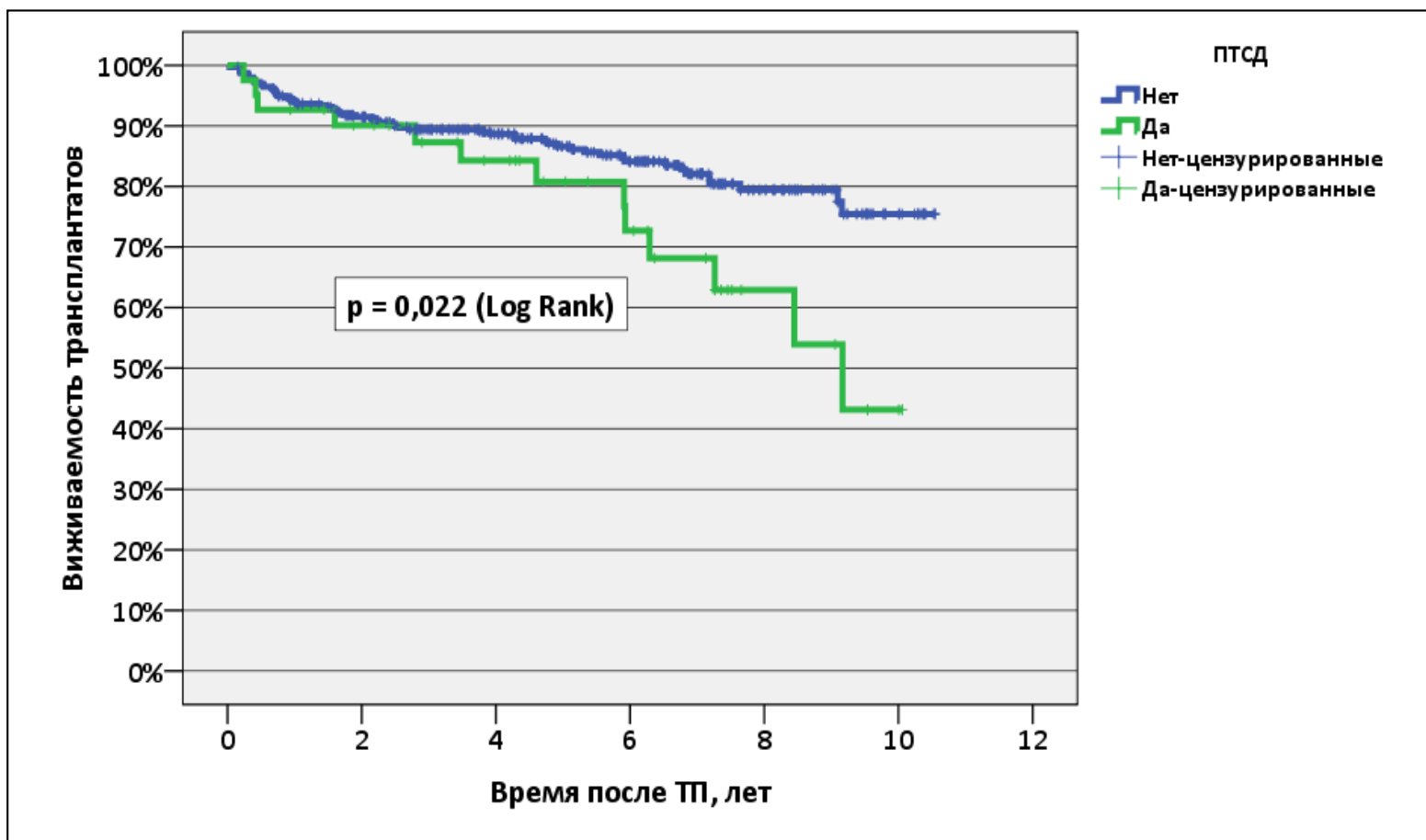


При ПТСД значимо выше была частота отсроченной функции ПАТ, хирургических осложнений, грибковых инфекций, сердечно-сосудистых осложнений, смерти с функционирующим трансплантатом

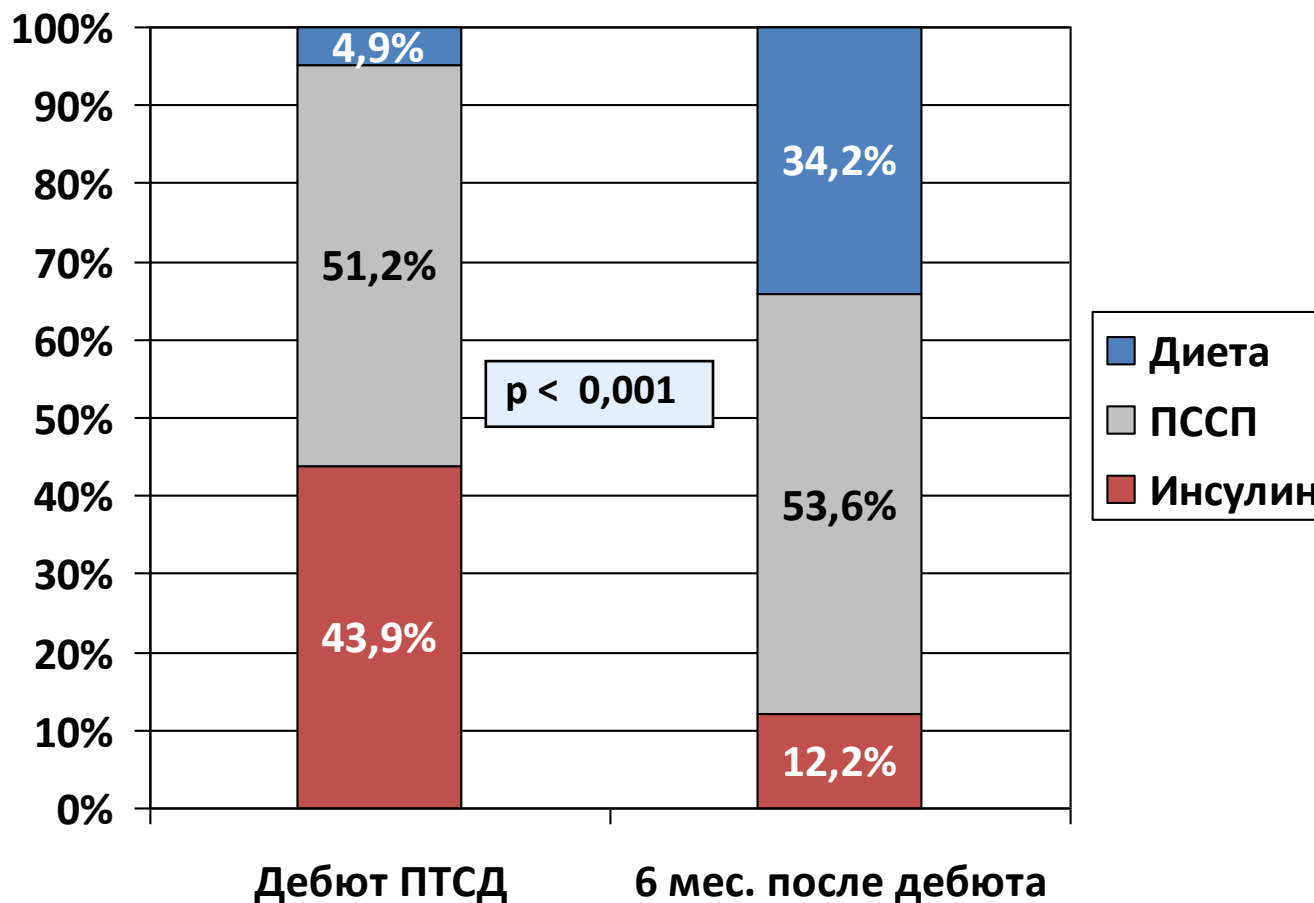
Неблагоприятное влияние ПТСД на выживаемость реципиентов почечного трансплантата



Неблагоприятное влияние ПТСД на выживаемость ренальных трансплантатов



Особенности лечения ПТСД в зависимости от сроков после его манифестации

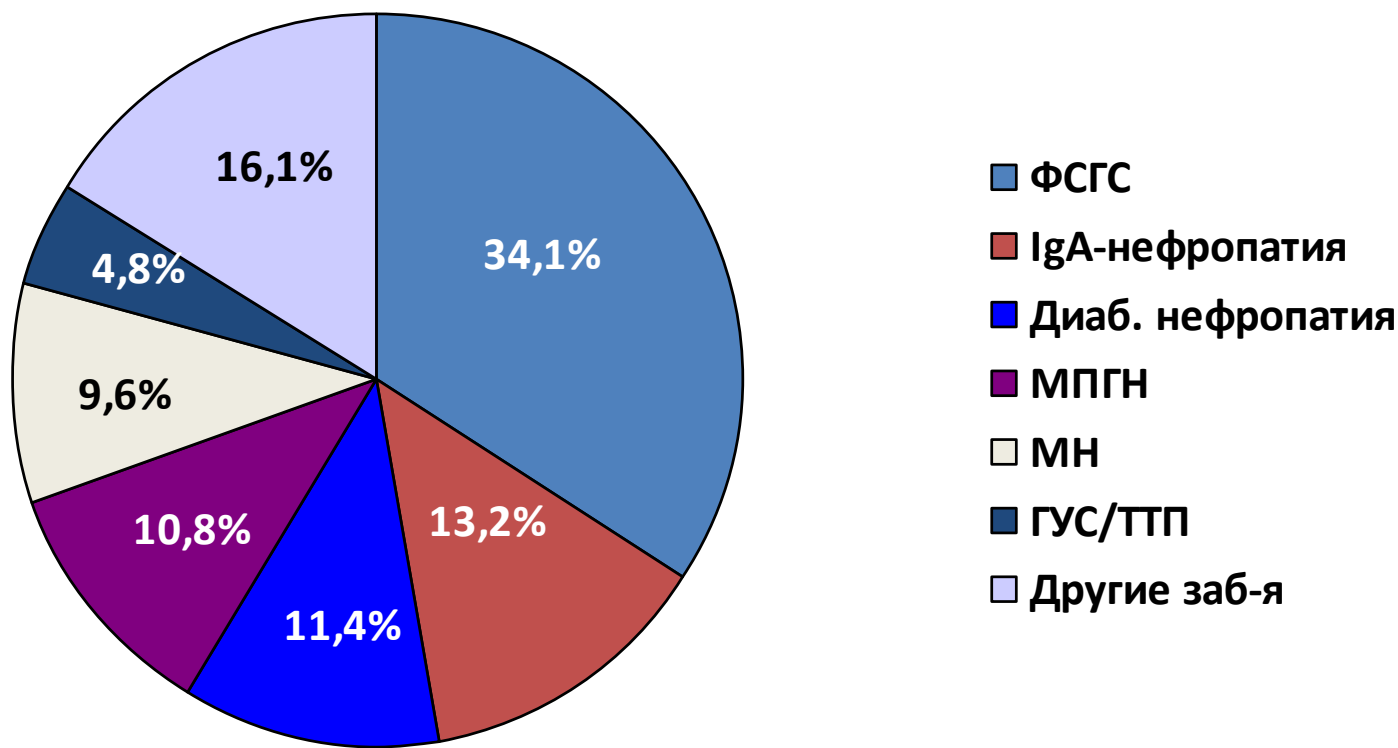


ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

Прокопенко Е.И. с соавт. Нефрология. 2017. Т. 21. № 6. С. 20-28.

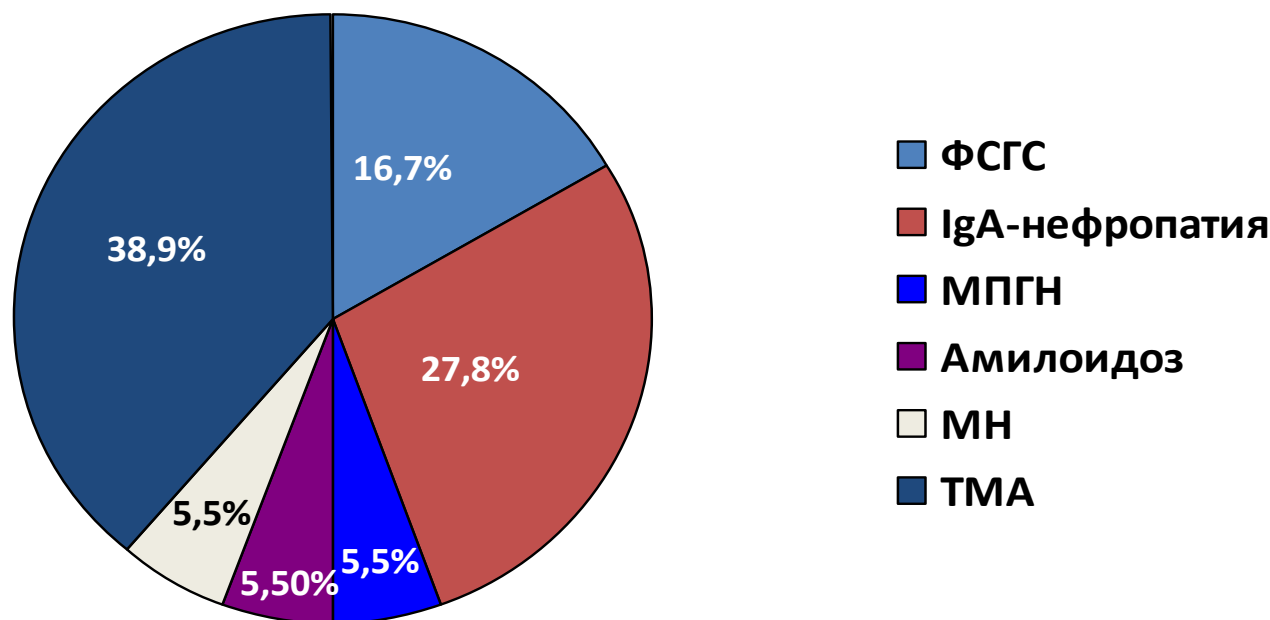
Рецидивы и *de novo* заболевания ренального трансплантата

- Общая частота рецидивов и впервые возникших заболеваний почечного трансплантата – **3,4 %** (средний период наблюдения 5,4 года)
- Частота дисфункции РТ в группе больных с рецидивами и впервые возникшими заболеваниями – **55%** (у др. пациентов – 25%, $p < 0,001$)



Рецидивы и *de novo* заболевания ренального трансплантата (собственные данные)

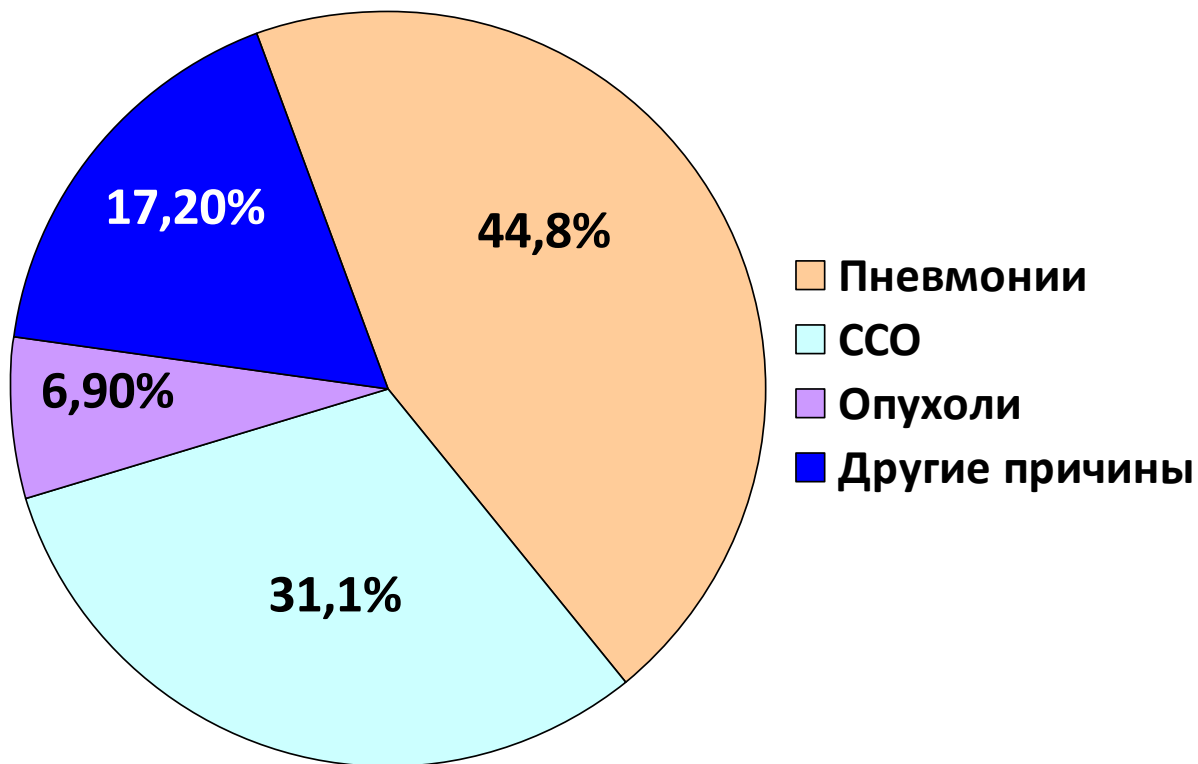
- Общая частота рецидивов и впервые возникших заболеваний почечного трансплантата – **3,2 %** (у 17 пациентов из 524 - 18 эпизодов)



В группу ТМА включены только пациенты с ТМА в качестве основной морфологической находки

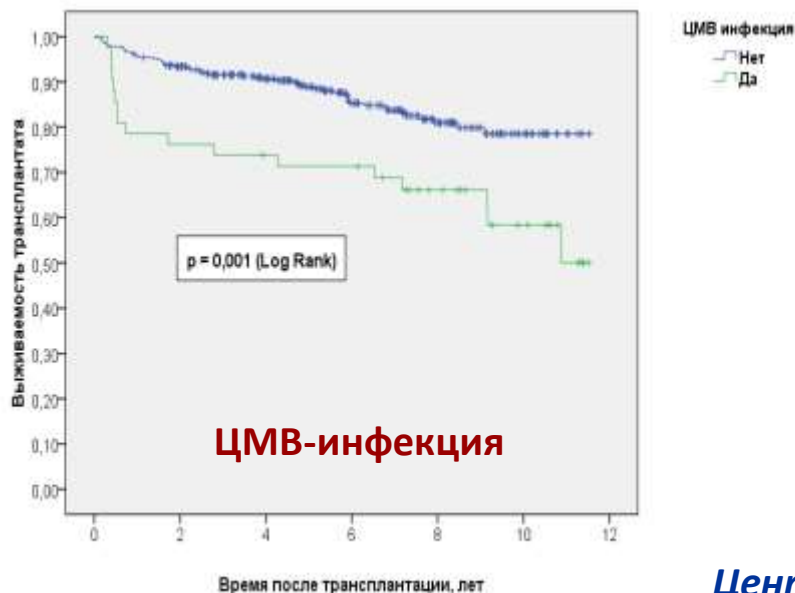
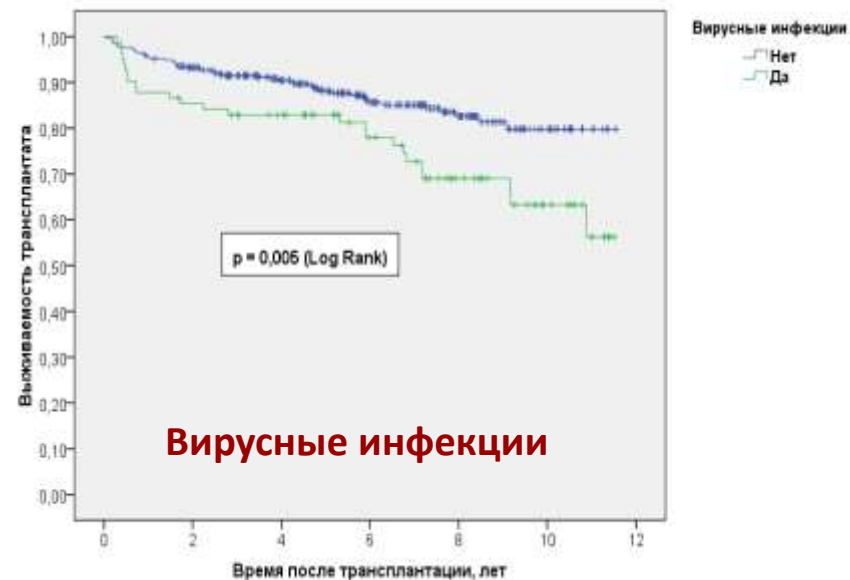
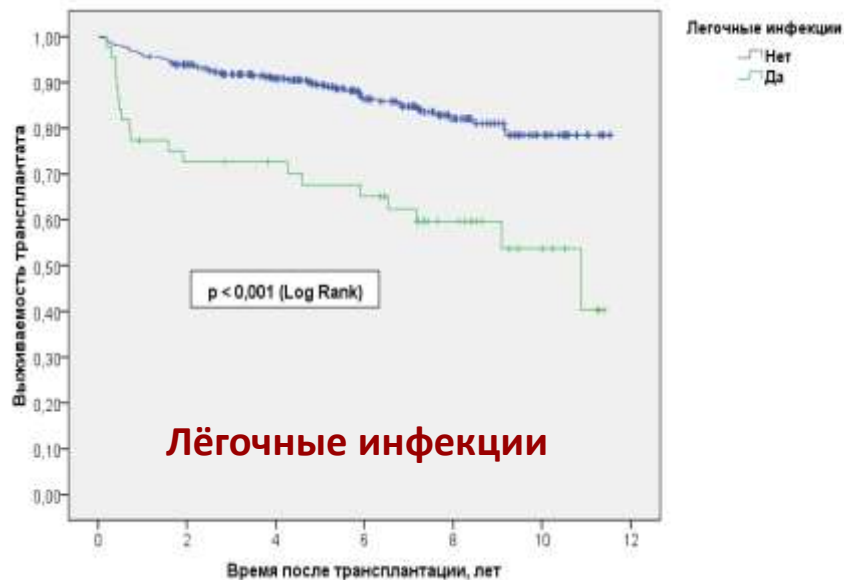
Структура причин смерти с функционирующим ренальным трансплантатом (2007-2016 гг)

n = 29



Микст-пневмонии – ведущая причина смерти пациентов с функционирующей трансплантированной почкой

Влияние на выживаемость трансплантатов легочных инфекций, вирусных инфекций в целом, ЦМВ-инфекции



Профилактика легочных инфекций после трансплантации почки

Отбор пациентов в «Лист ожидания»

Вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа

После ТП профилактика ЦМВИ и пневмоцистоза 3-6 мес.

Профилактика туберкулёза в группе риска

Исключение опасных эпидемиологических контактов

Дополнительная профилактика ЦМВИ и пневмоцистоза при усилении иммуносупрессии

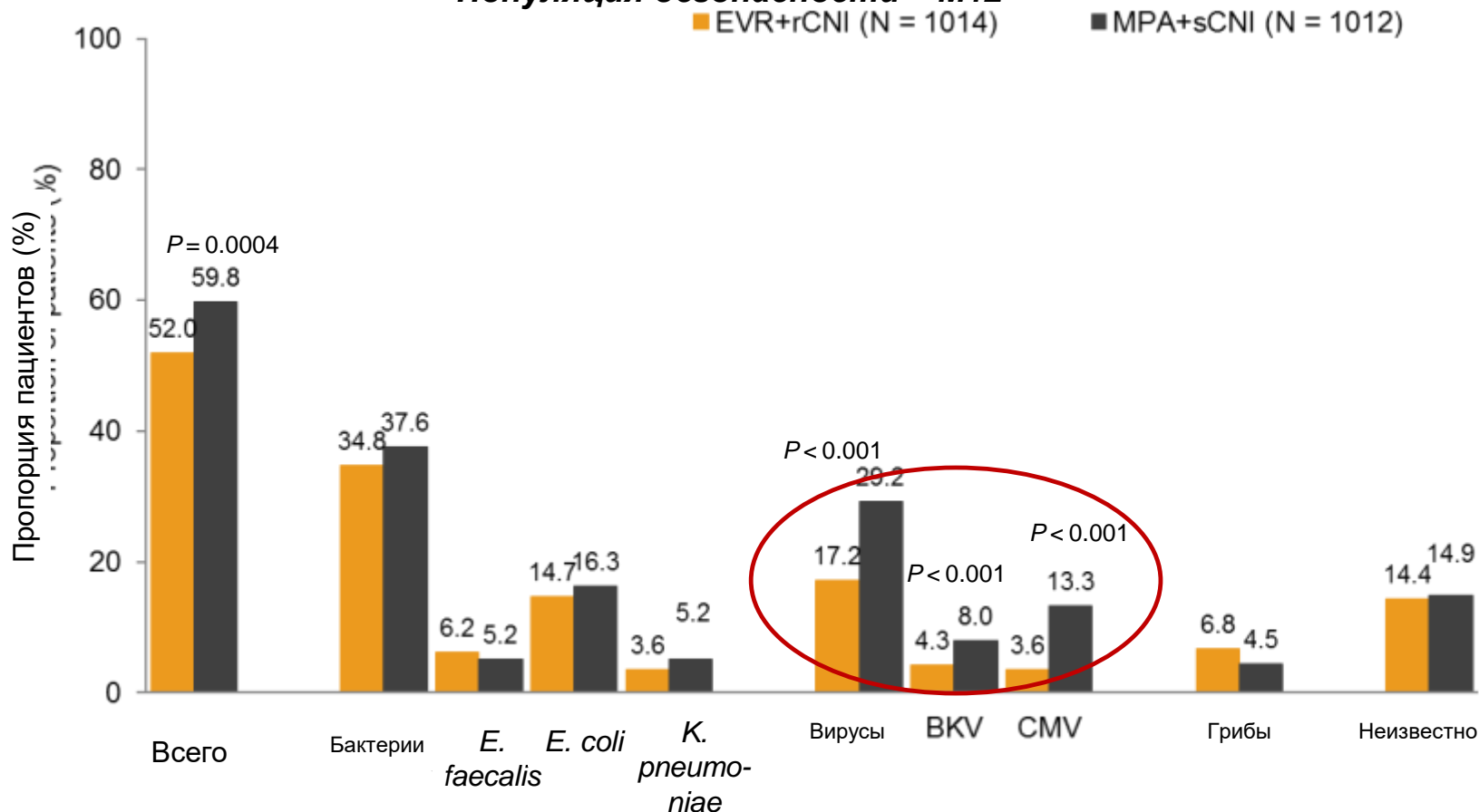
Применение иммуносупрессии *de novo*, включающей ингибиторы mTOR?

Своевременное начало ЗПТ при необратимом угасании функции почечного трансплантата

Частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших эверолимус или микофенолаты

EVR+rCNI обеспечивает снижение частоты вирусных инфекций

Популяция безопасности – M12



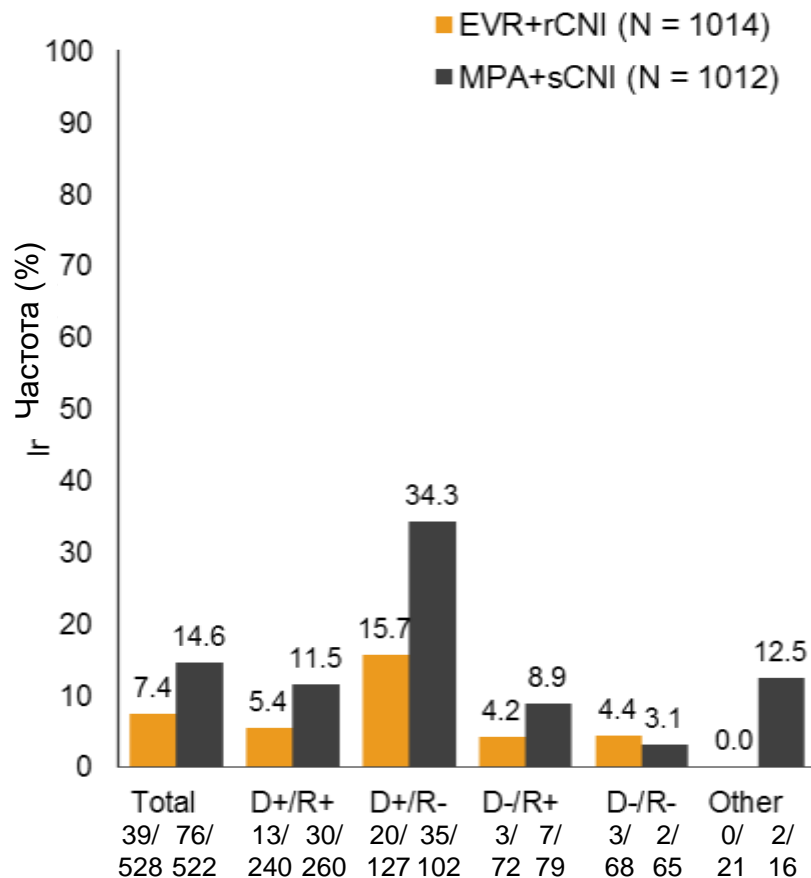
BKV- BK вирус; CMV-цитомегаловирус; EVR -эверолимус; MPA-микофеноловая кислота; rCNI-сниженная экспозиция ингибитора кальциневрина ; sCNI-стандартная экспозиция ингибитора кальциневрина; Тас-такролимус

TRANSFORM: CMV события в зависимости от исходного серологического статуса и профилактики

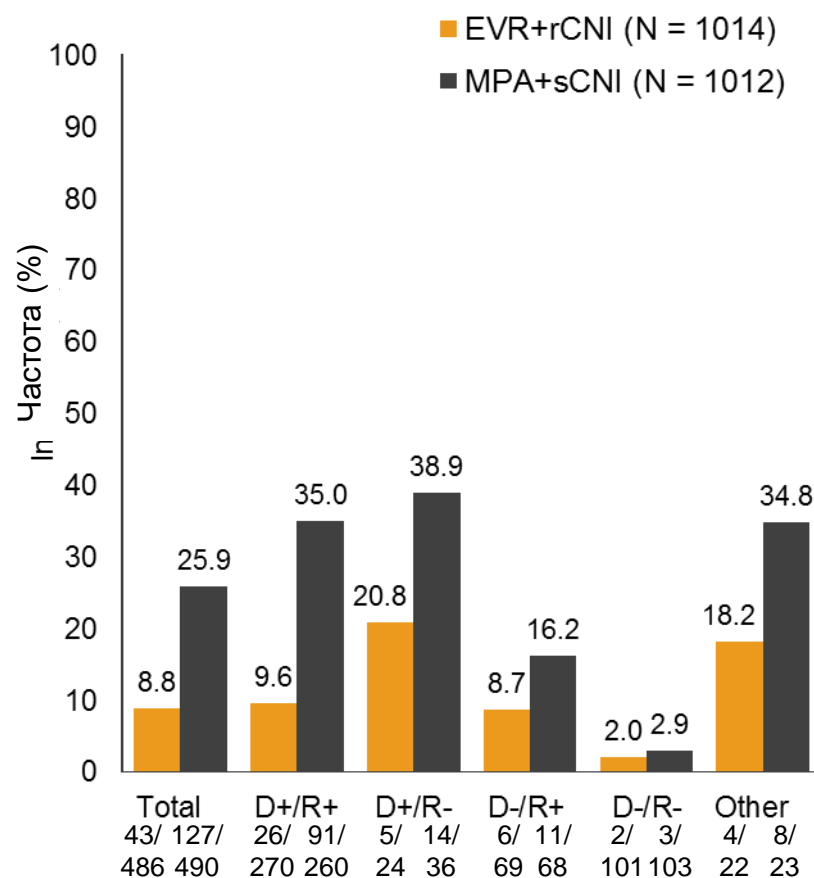
Низкая частота CMV событий в группе EVR+rCNI, независимо от профилактики

Популяция безопасности – M12

С профилактикой



Без профилактики

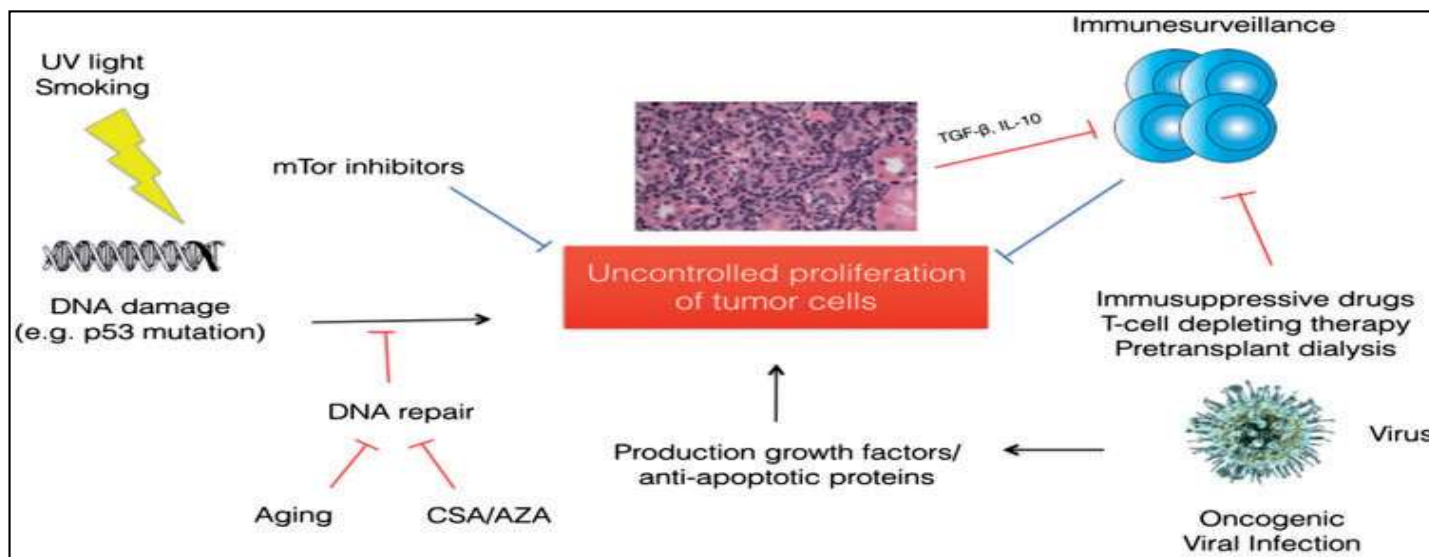


CMV-цитомегаловирус; D-донор; R-реципиент; EVR -эверолимуc; MPA-микофеноловая кислота; rCNI-сниженная экспозиция ингибитора кальциневрина ; sCNI-стандартная экспозиция ингибитора кальциневрина; Tac-такролимуc

Онкологическая настороженность после ТП

**– всегда, даже у пациентов молодого и
детского возраста!**

Патогенез и факторы риска развития опухолей после ТП



Факторы, связанные с пациентом:

- возраст
- онкоanamнез
- инсоляция
- вирусные инфекции
- продолжительность диализа

Факторы, связанные с трансплантацией:

- перенос от донора
- тип донора
- отторжение

Факторы, связанные с иммуносупрессией:

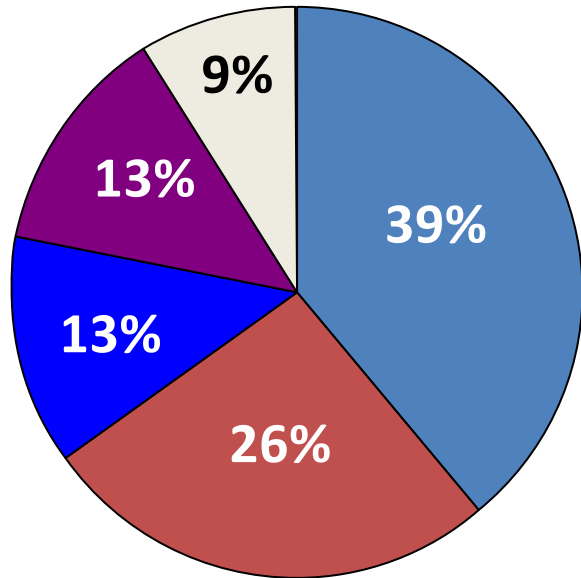
- общая длительность и интенсивность иммуносупрессии
- индукционная терапия
- тип поддерживающей иммуносупрессии

Опухоли очень высокого риска после ТП

Вид опухоли	Относит. риск
Саркома Капоши	400 – 500
Рак вульвовагинального отдела	100
Рак кожи	30 – 40
Рак собственных почек	30 – 40
ПТЛЗ	28 – 49
Рак губы	20 – 30
Гепатоцеллюлярная карцинома	20 – 30
Рак шейки матки <i>in situ</i>	14 – 16

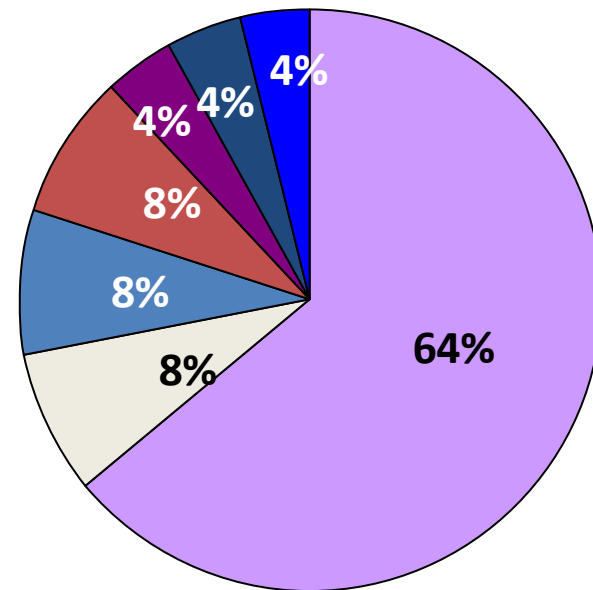
Структура онкологических осложнений у реципиентов РТ в Московской области

Мужчины, n = 23



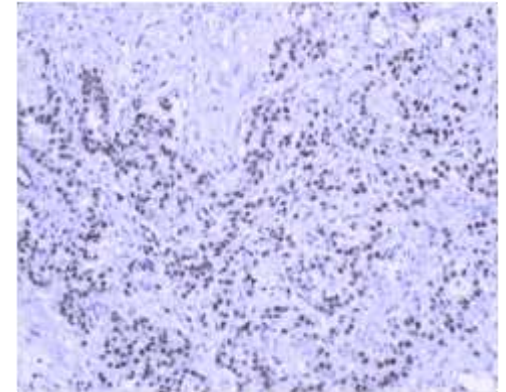
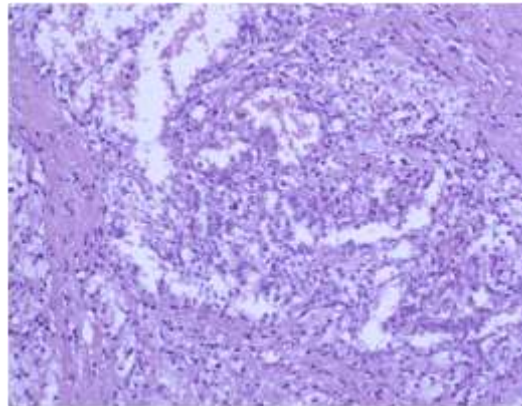
- Саркома Капоши
- Опухоли ЖКТ
- Опухоли почки
- ПТЛЗ
- Опухоли кожи

Женщины, n = 13



- Рак молочной железы
- Опухоли ЖКТ
- Саркома Капоши
- Опухоли кожи
- Рак шейки матки
- Поч. трансплантат
- ПТЛЗ

Развитие папиллярного рака почечного трансплантата через 22 года после ТП



Саркома Капоши у пациента 60 лет через 8 мес. после трансплантации почки и опухолью легкого через 8 лет

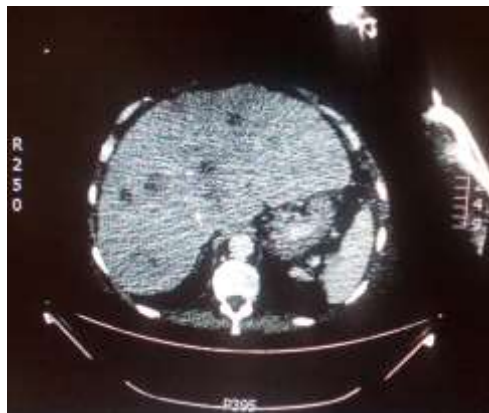


Через 8 мес.
после ТП



**Лечение: конверсия на эверолимус,
фотоферез –с пол. эффектом**

Через 8 лет



**МСКТ брюшной полости,
грудной клетки; прицельная
биопсия образования в
печени.**

**Окончательный диагноз: Рак
легких с множественными
метастазами в печень**

Оптимальная иммуносупрессия после аллотрансплантации почки? Необходимый «объем иммуносупрессии»?

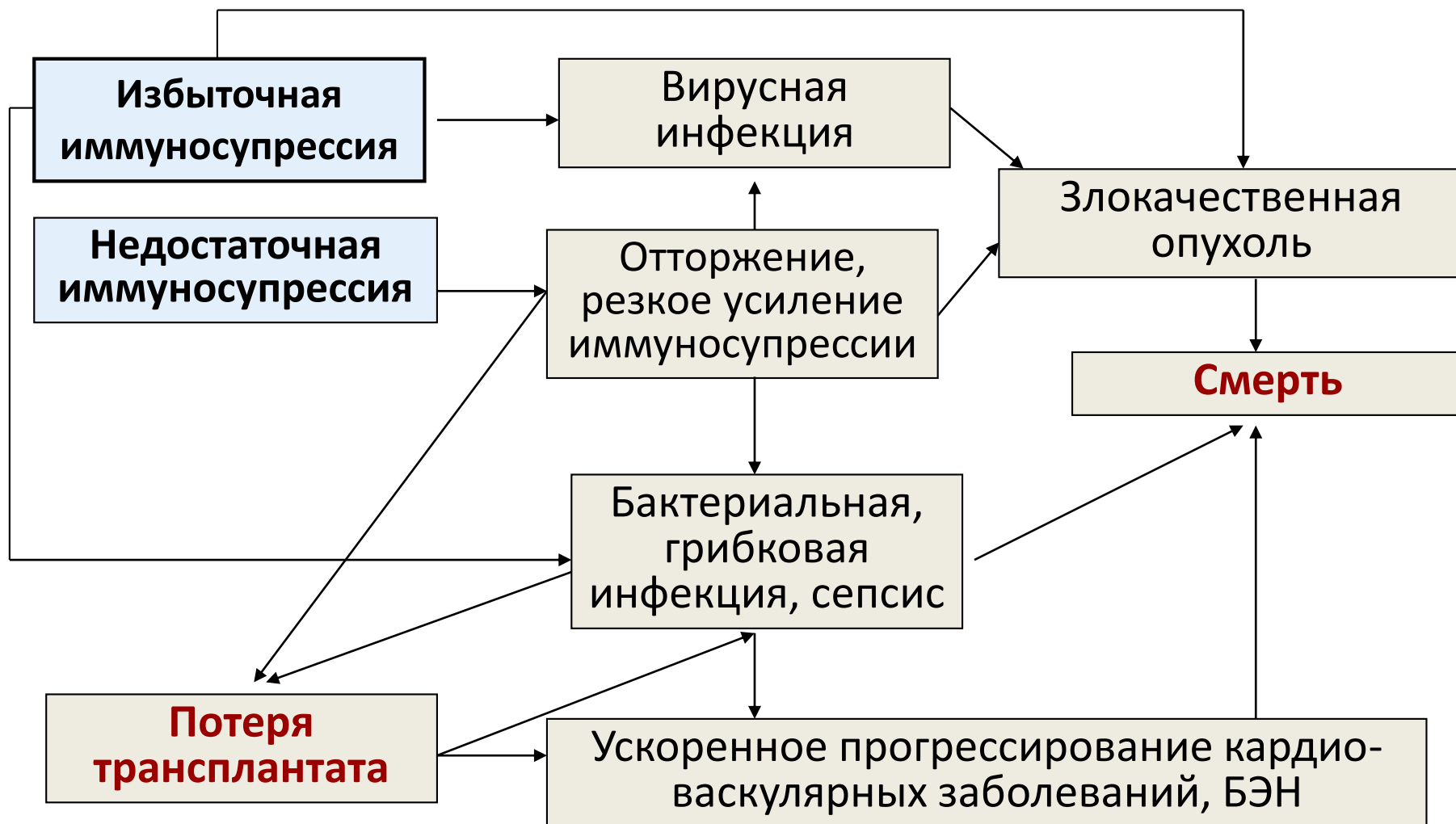
«Недостаточная»
иммуносупрессия



«Избыточная»
иммуносупрессия

Идеальной иммуносупрессивной терапии, к сожалению, пока не существует, однако иммуносупрессия может быть ***адекватной для данного пациента***

Множественные «порочные круги» при неадекватной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки



Задачи ведения пациента после ТП

Контроль состояния ренального трансплантата:
креатинин, СКФ, протеинурия. Индивидуализация иммуносупрессии

Фармакокинетический мониторинг:
ЦсА, такролимус, эверолимус

Своевременное направление на
биопсию трансплантата

Выявление урологических
осложнений, лечение инфекции МВП

Нефро- и кардиопротекция: коррекция АД,
блокада РААС, аспирин (\pm)

Выявление и лечение метаболических нарушений:
сахарного диабета, гиперлипидемии, гиперурикемии

Коррекция минерально-костных нарушений

Инфекционная настороженность,
профилактика инфекций

Онкологическая настороженность

Оценка психологического статуса, приверженности к
лечению, консультирование по вопросам образа жизни, трудовой
деятельности, планирования семьи и т.д.