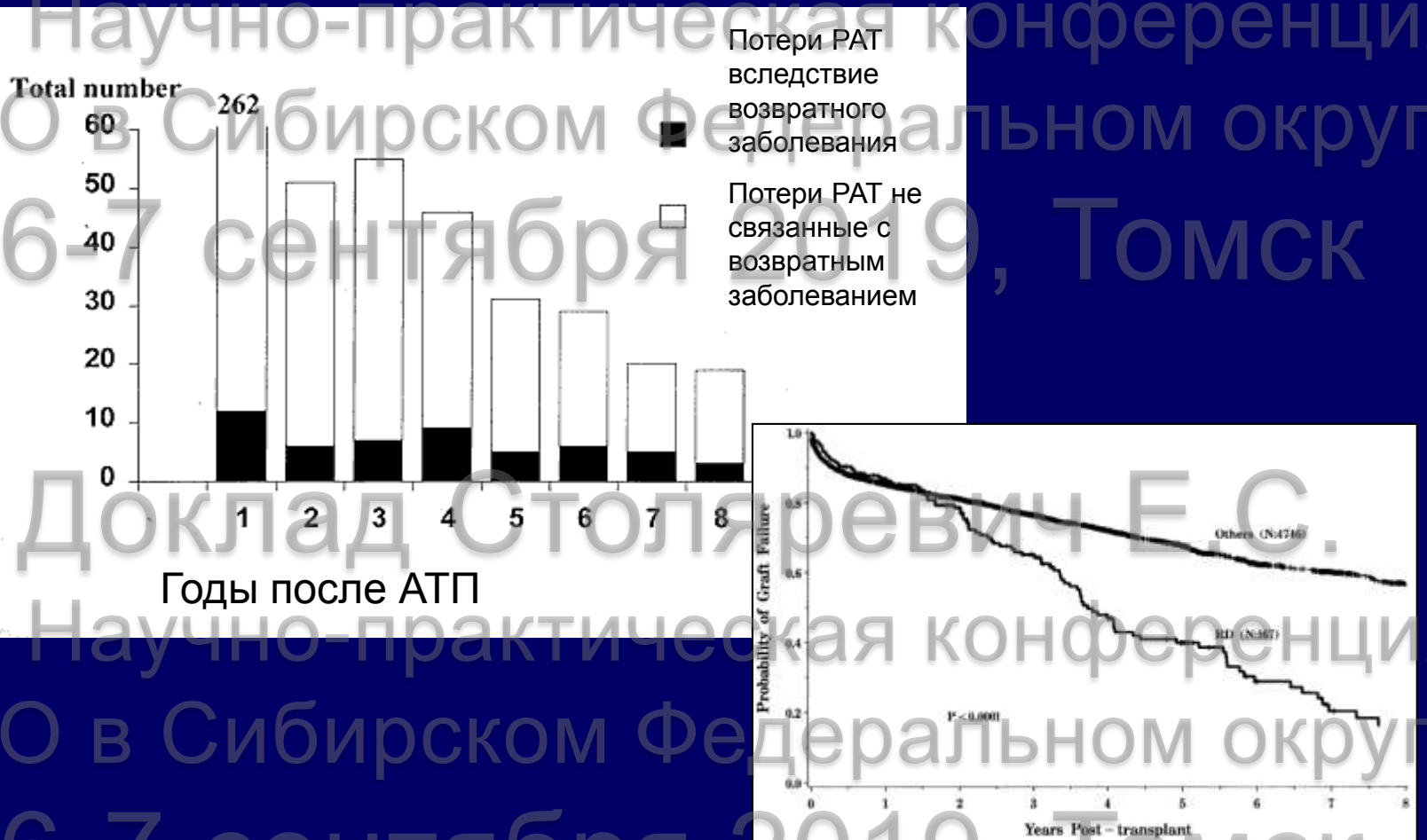


# Возвратная патология после трансплантации почки

Столяревич Е.С.

Томск 6-7 сентября 2019г

# Возвратная патология в структуре потерь трансплантата



# Возвратная патология в структуре потерь трансплантата

Частота выявления возвратной патологии зависит от

- 1) Выполнения биопсии в собственных почках
- 2) Срока после АТП
- 3) Выполнения протокольных биопсий

Индикационные биопсии: 4% в первый год ; 13% в поздние сроки (Gourishankar S, 2010)

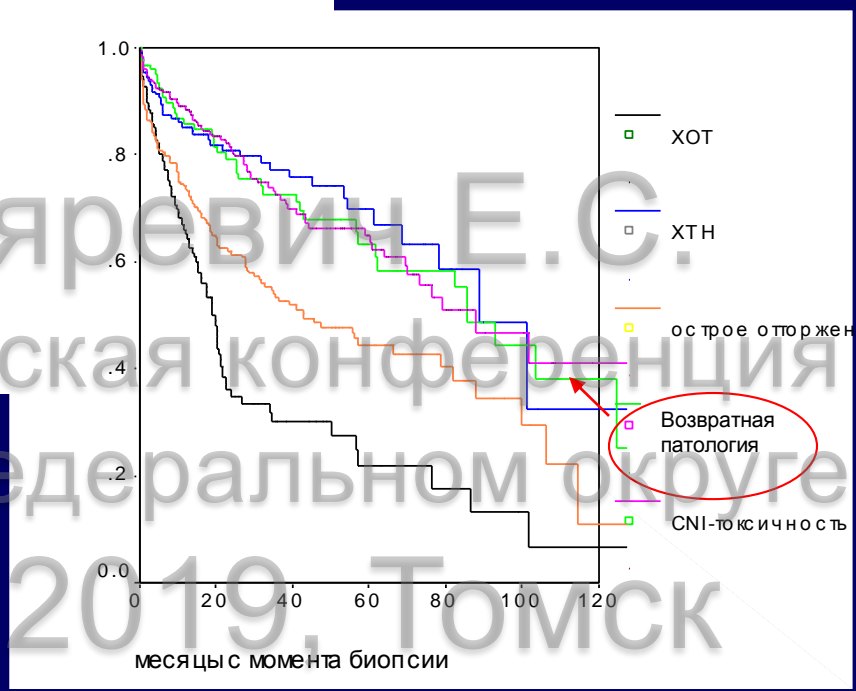
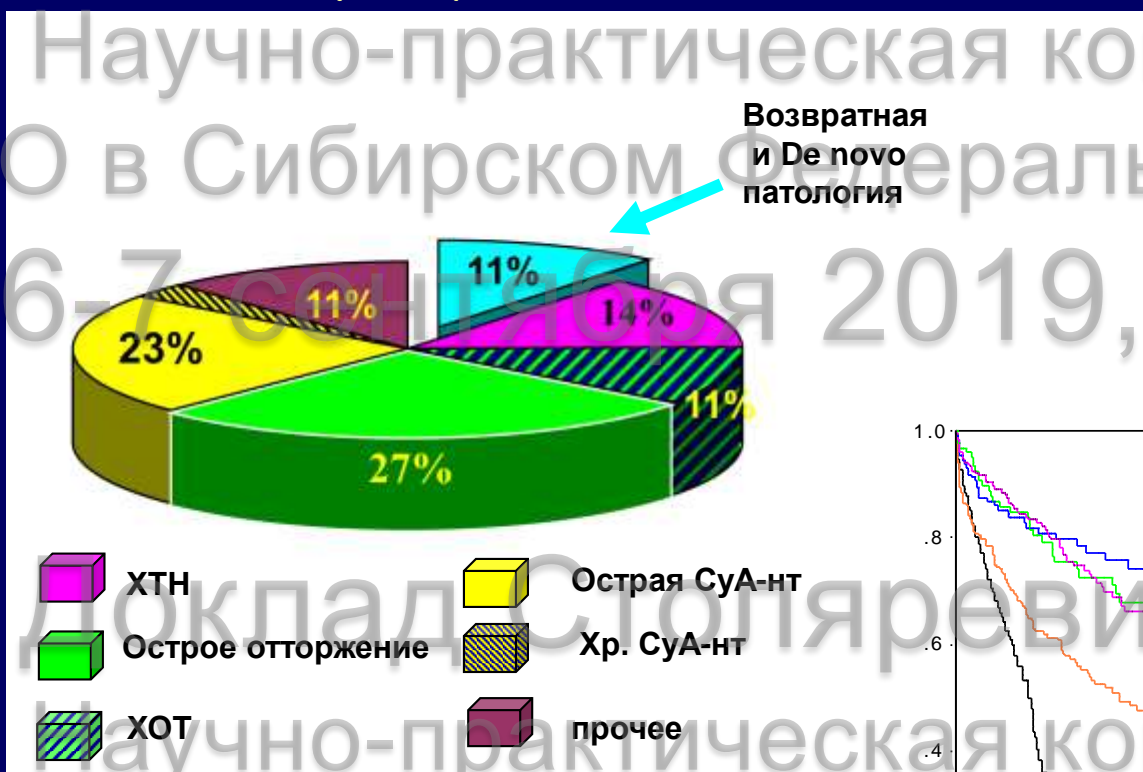
Протокольные биопсии: 5,2% в первый год ; 42% к 10 годам наблюдения (Cosio FG 2016)

# Частота выявления гломерулярной патологии в зависимости от исходного диагноза



Cosio, F. G., & Cattran, D. C. (2017). Kidney International, 91(2), 304–314.

# Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (по результатам 1892 биопсий):



# Значение возвратной и De novo патологии для прогноза

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе



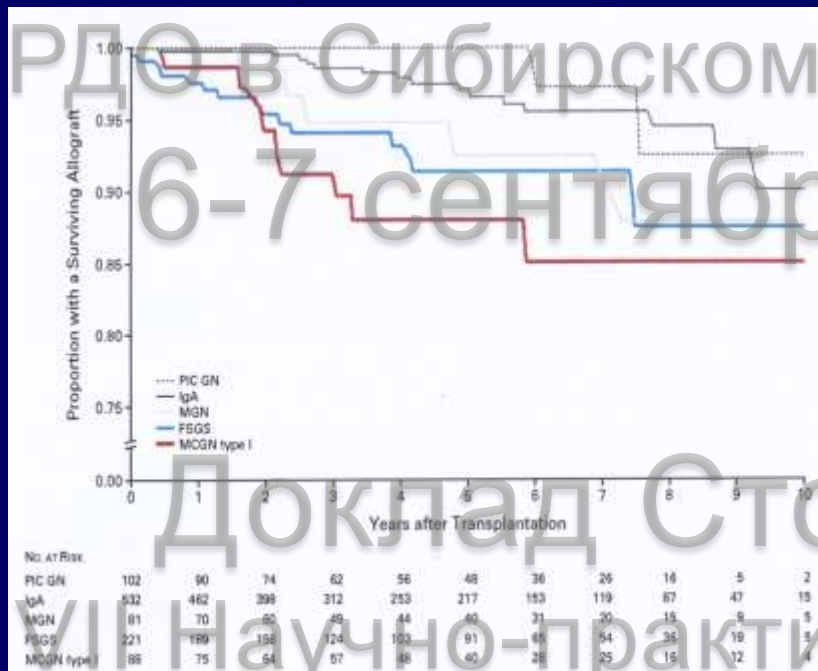
| Histology              | 12 months | 36  | 60  | 84  | 120 |
|------------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| Minor Change           | 405       | 390 | 362 | 250 | 110 |
| Acute Inflammation     | 20        | 20  | 36  | 32  | 6   |
| IFTA <sub>total</sub>  | 255       | 248 | 219 | 155 | 96  |
| IFTA <sub>active</sub> | 61        | 52  | 45  | 33  | 20  |
| IFTA <sub>1*</sub>     | 86        | 78  | 74  | 54  | 38  |
| IAA <sup>†</sup>       | 21        | 11  | 10  | 10  | 1   |
| GV                     | 66        | 57  | 47  | 38  | 10  |



VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# Риск потери трансплантата в зависимости от характера возвратной патологии

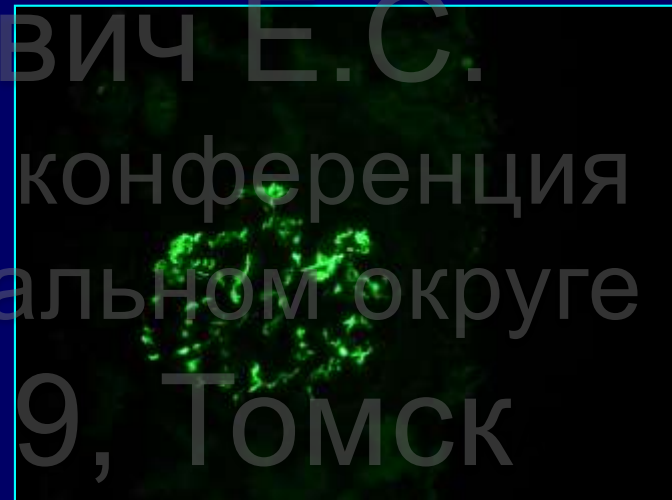


Briganti EM et al. NEJM 2002

Cosio, F. G., & Cattran, D. C. (2017). *Kidney International*, 91(2), 304–314.

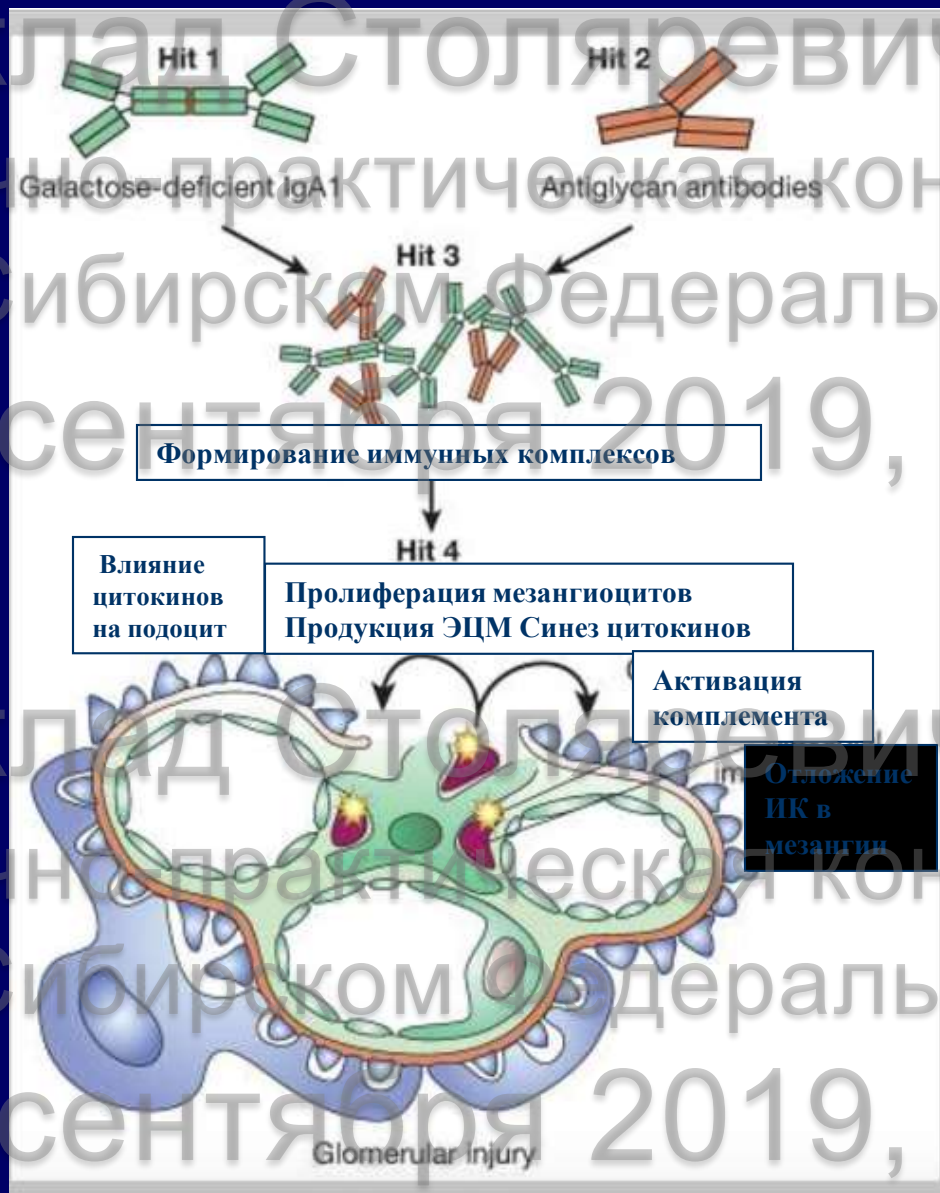
# IgA-нефропатия

- Развитие рецидива в 30-60%
- потеря трансплантата -10-30%
- Риск возврата выше у молодых пациентов
- Типы рецидива
  - ранний микроскопический,
  - поздний клинический(около 3-4 лет)





# Патогенез IgA-нефропатии

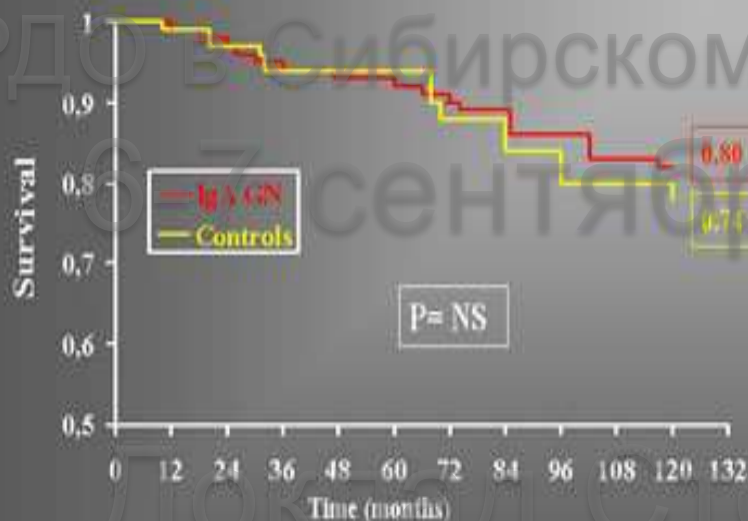


# Выживаемость трансплантатов у пациентов с IgA-нефропатией

Eurotransplant registry data  
(1207 пациентов с IgA и 7935 – с другими заболеваниями):

10-летняя выживаемость идентична (71,1% vs 70,2%; $p=0.5$ ) за исключением пациентов с HLA 58 DR3, где выживаемость была значительно ниже (52.5% vs 69.1%; $p=0.009$ )

Andresdottir MB Clin transplant 2009

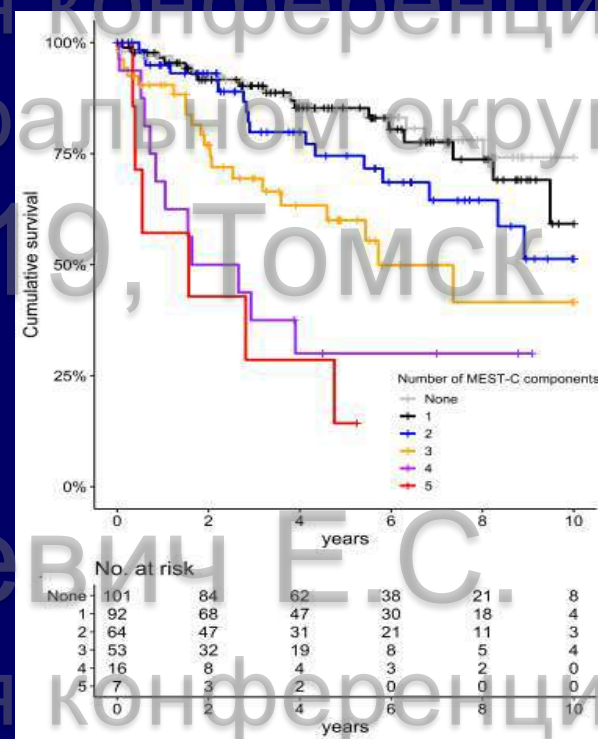
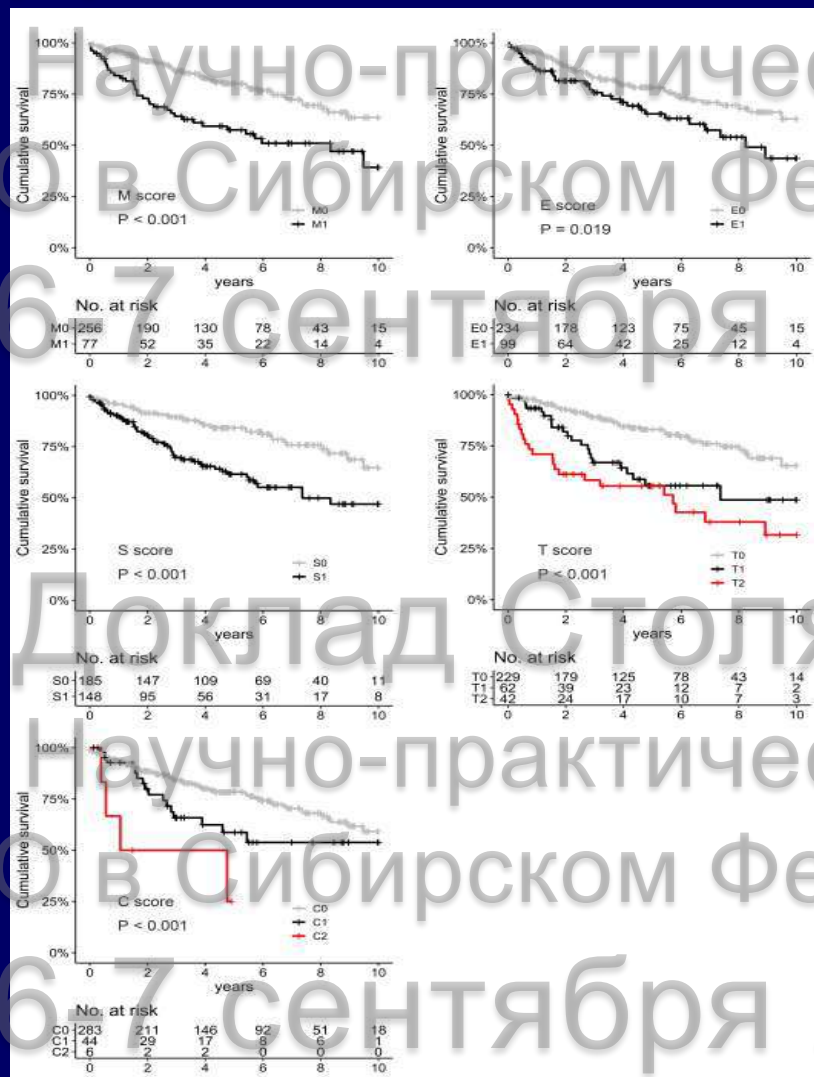


| Patients at risk: | 12m | 24m | 36m | 48m | 60m | 72m | 84m | 96m | 108m | 120m |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| IgA               | 76  | 70  | 68  | 51  | 42  | 32  | 24  | 20  | 17   | 14   |
| Controls          | 164 | 140 | 127 | 105 | 90  | 71  | 58  | 44  | 41   | 36   |

C. Ponticelli 2003

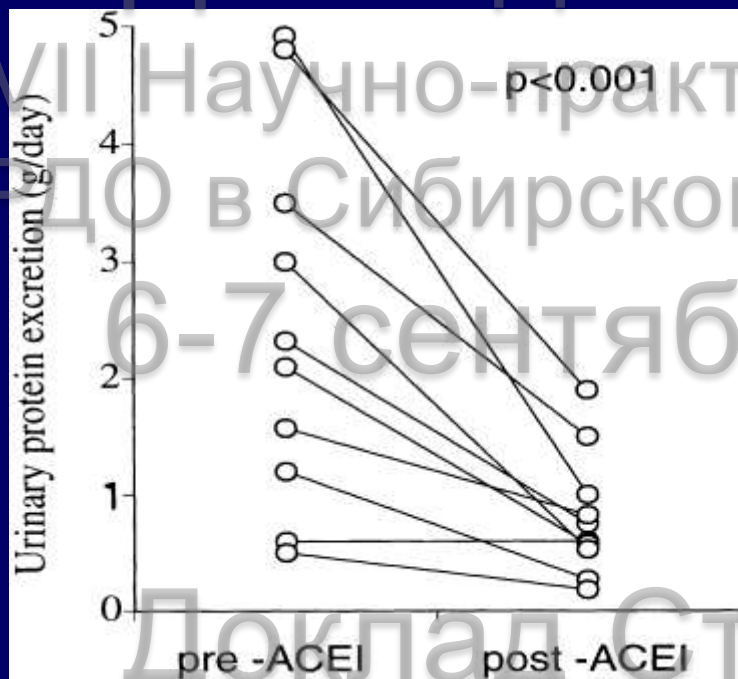
6-7 сентября 2019, Томск

# Оксфордская классификация в оценке прогноза возвратной IgA-нефропатии



Sehoon Park and Heounjeong Godoi: (2019) 10.1111/ajt.15400

# лечение возвратной IgA-нефропатии



Характер ИСТ не оказывает влияния на вероятность возврата IgA-нефропатии и темпы ее прогрессирования  
Индукционная терапия может влиять на частоту возврата IgA-нефропатии :  
Базиликсимаб 41% vs  
Тимоглобулин - 9% возврата

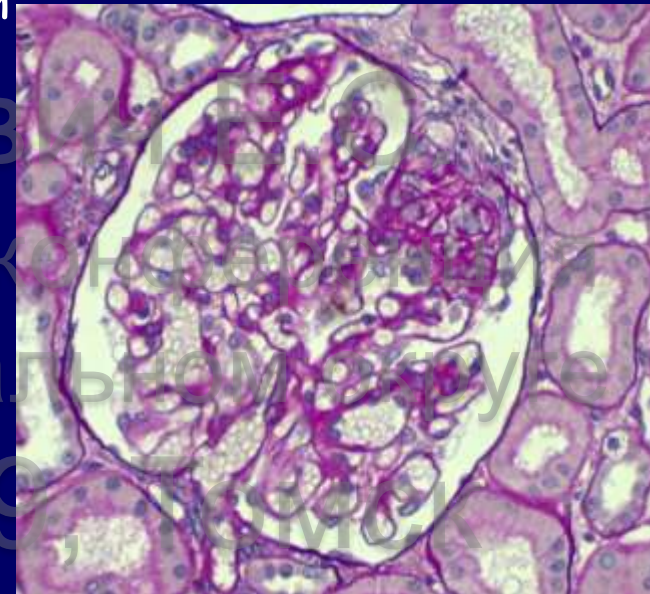
Kazumasa Oka et al. *Nephrol. Dial. Transplant.*  
2000;15:689-695

Berthoux et al. *Transplantation* 2008

Лечение возвратной IgA-нефропатии кортикостероидами в течение 6 мес (пульсы МП по 500мг №3 в 1,3 и 5 мес + преднизолон РО 0,5мг/кг/день) снижает риск потери трансплантата в 4,4 раза (95% CI 0.7-27)

# Возвратный ФСГС

- Встречаемость ФСГС после АТП – 7-8% (по некоторым данным 11-12%)
- У 20-50% пациентов с ФСГС собственных почек развивается рецидив ФСГС в трансплантате. При повторной АТП – частота возврата 60-100%
- Потери трансплантата – 13-20% в течение 10 лет после возврата
- Выделяют 2 клинических варианта:
  - ранний – развивается в первые сутки после АТП и манифестирует выраженной протеинурией
  - поздний – возникает через месяцы/годы после АТП), постепенное нарастание протеинурии (чаще у взрослых)



Briganti EM NEJM 2002

Ponticelli C NDT 2010

# Выживаемость трансплантатов при

## возврате ФСГС



# Факторы определяющие вероятность возврата ФСГС

1. Белая раса

2. Уровень протеинурии (Ponticelli C *Pediatr Transplant.* 2004;8:334–338.)

2. Ранний возраст дебюта (6-15 лет)

(Hickson, M. *Transplantation*, 87, 8. 1232–1239, 2009).

3. Быстрое прогрессирование до тХПН (менее 3 лет)

(S. Weber and B. Tonshoff *Transplantation*, 80, S128–S134, 2005.)

4. Исходная стероид-чувствительность:

вероятность возврата 92,9% при СЧ в дебюте и 30,2%

при СРНС (W.Y.Ding, *JASN*, vol. 25, no. 6, pp. 1342–1348, 2014).

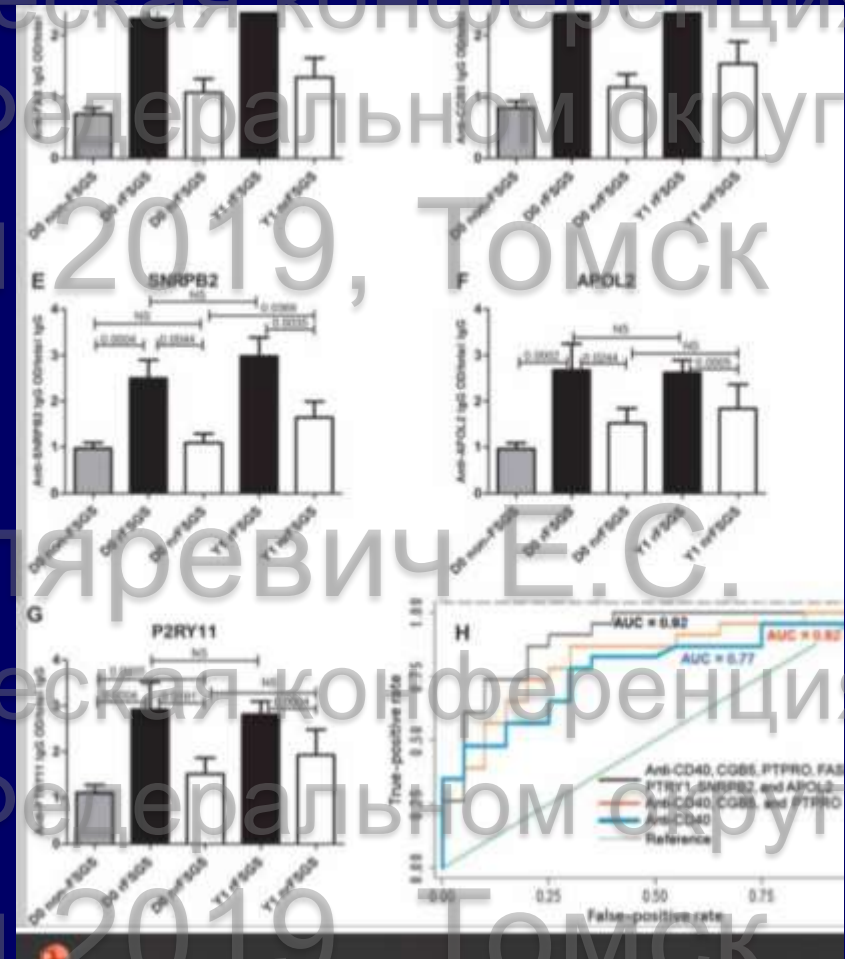
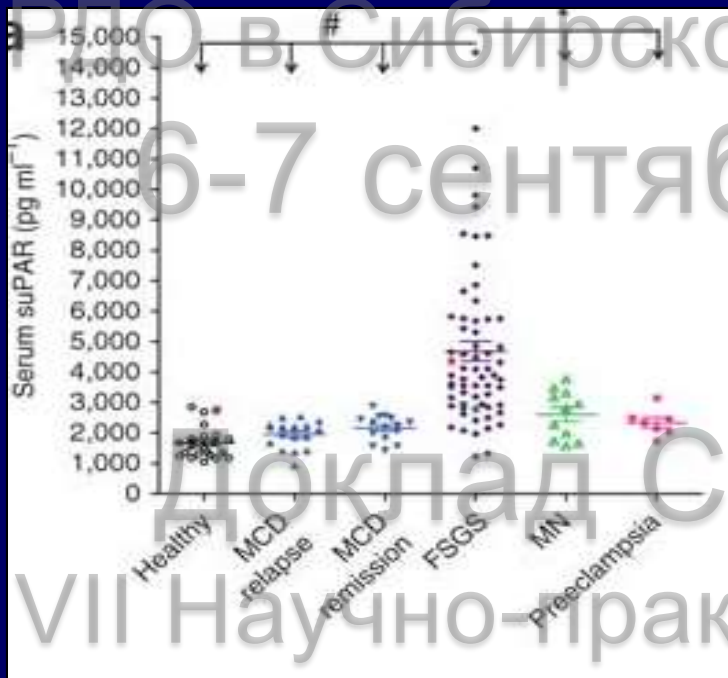
5. Возврат в предыдущем трансплантате

В случае потери трансплантата в результате возвратного ФСГС

риск возврата в следующем трансплантате – 80% (Cosio, F. G.,

Cattran, D. C. (2017). *K Int*, 91(2), 304–314).

# Уровни suPAR при ФГС, и других гломерулонефритах с нефротическим синдромом



Wei et al Nature Med 17:952, 2011

Delville M Sci Transl Med. 2014 October 1; 6(256): 256



# Лечение ФСГС

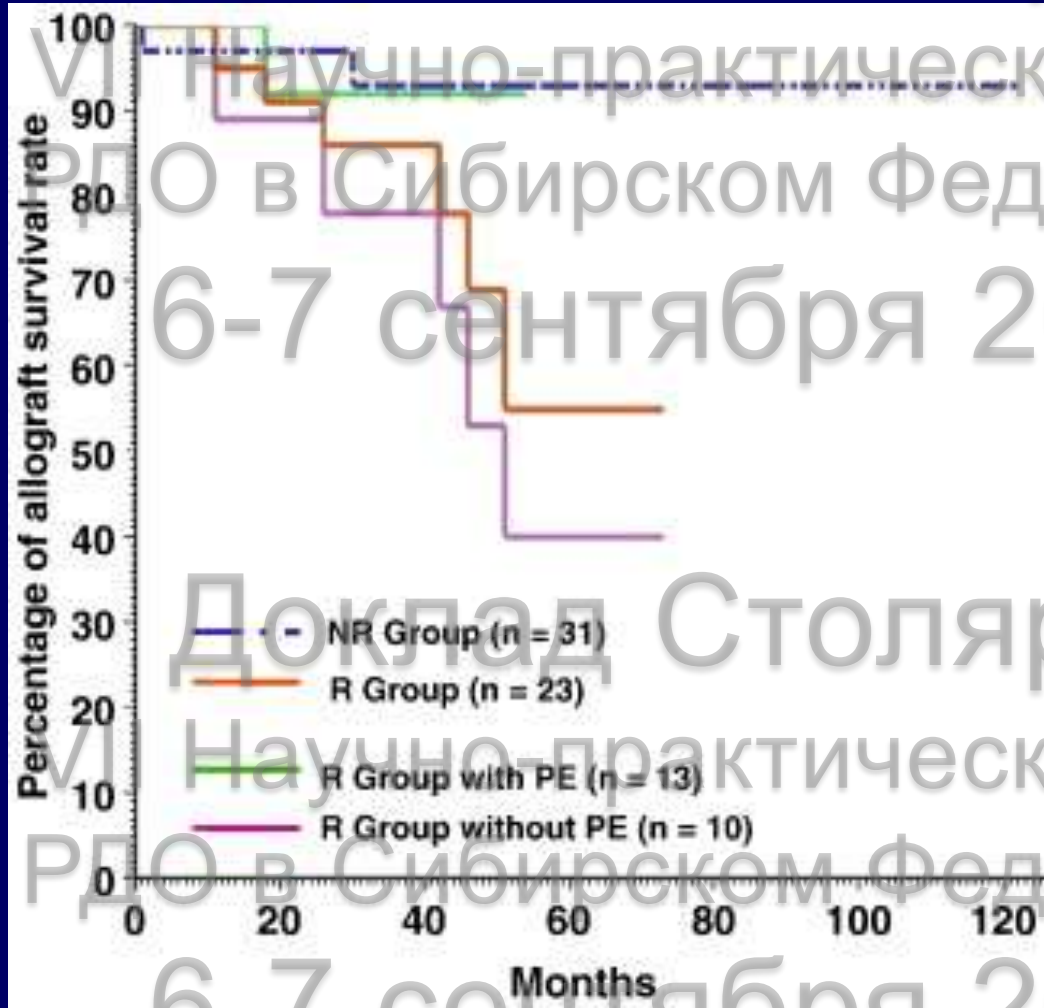
## Доклад Столяревич Е.С.



6-7 сентября 2019, Томск

# Лечение ФСГС

Доклад Столяревич Е.С.



- Плазмаферез (до операции либо при первых признаках возврата)
- Ритуксимаб 375мг/м<sup>2</sup>
- Высокие дозы циклоспорина?
- Применение цитостатиков?
- ИАПФ/БРА

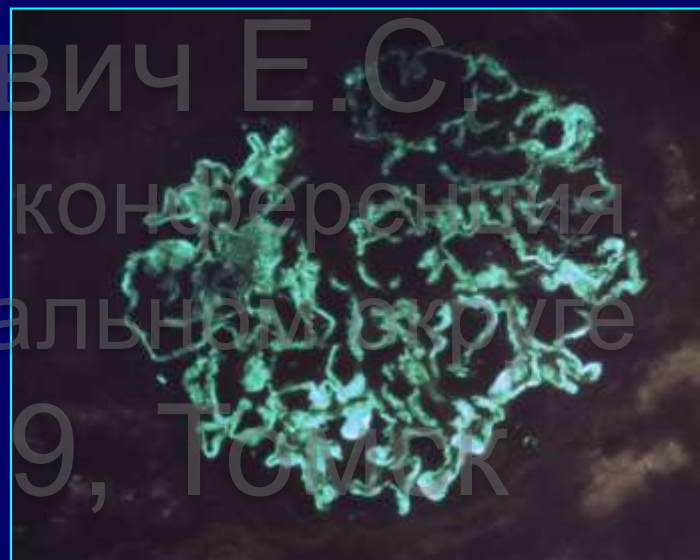
Доклад Столяревич Е.С.

Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

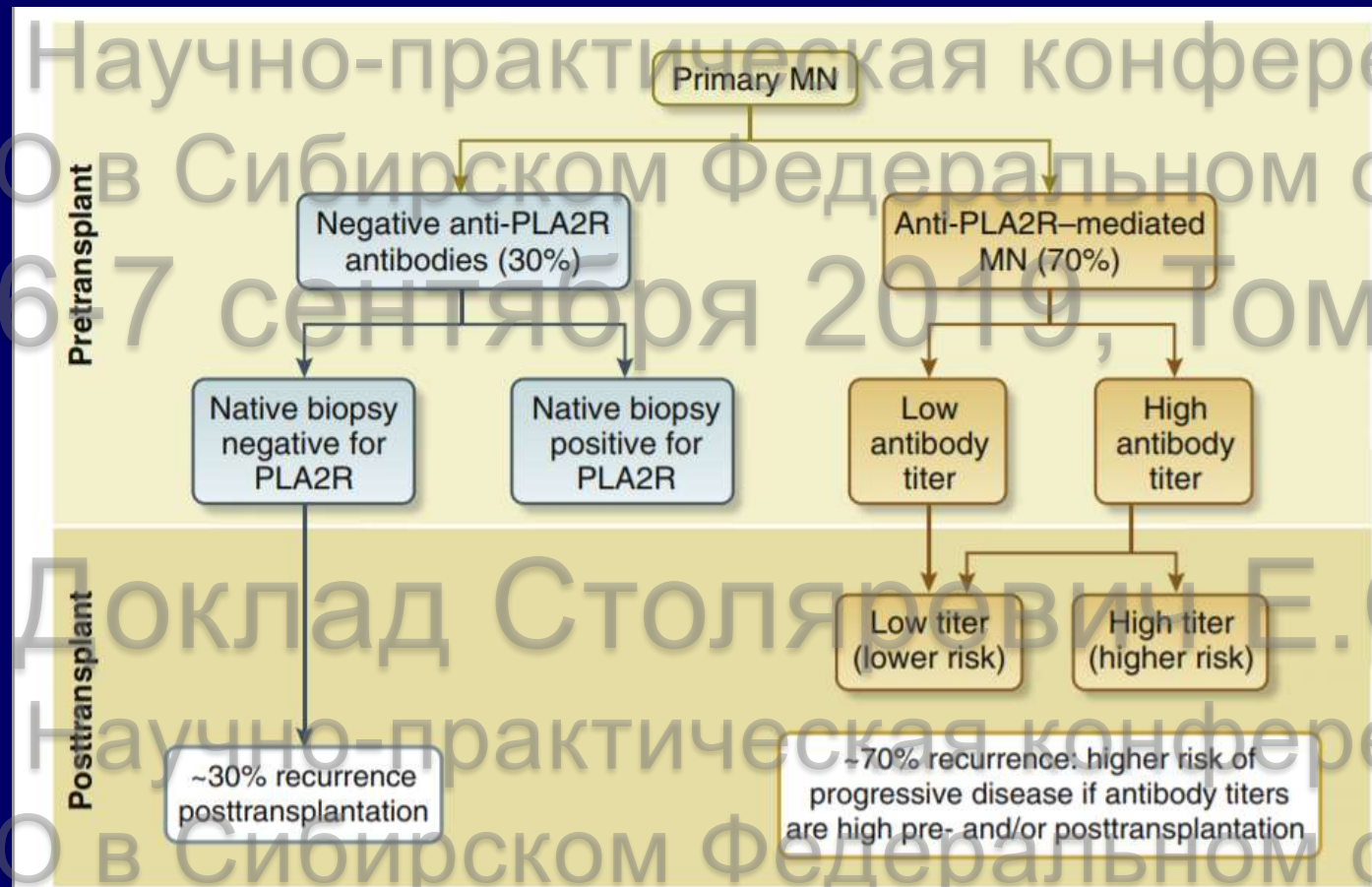
6-7 сентября 2019, Томск

# мембранозная нефропатия

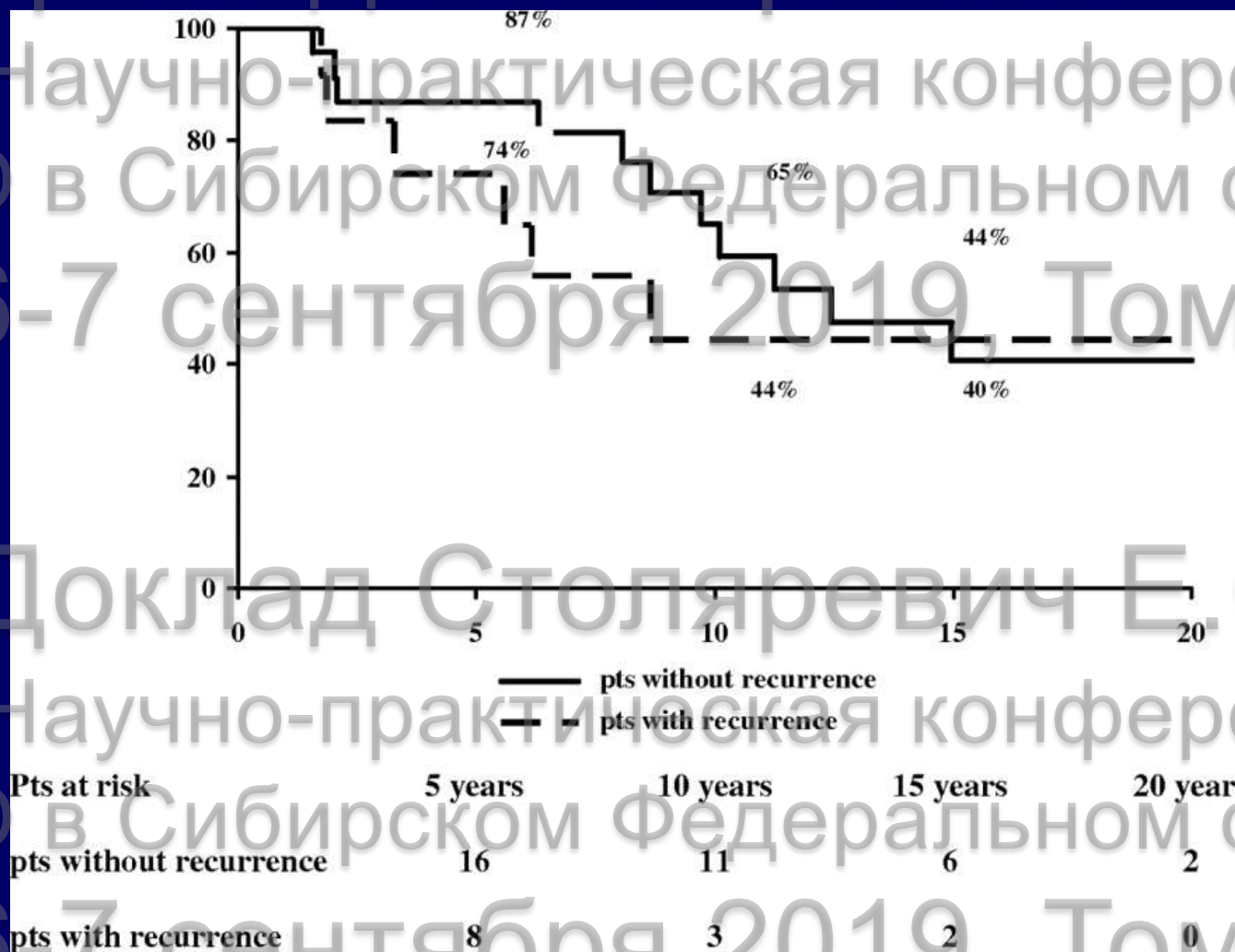
- Частота 1,3-2,1% (наши данные - 1%)
- Возвратная МН развивается в течение I года, либо через 3-5 лет после АТП
- Часто являются *de novo* патологией (ассоциация с гепатитом В, хроническим отторжением)
- В 30% случаев отсутствует нефротический синдром



# Уровень anti-PLA2R определяет вероятность рецидива и ответ на лечение при мембранозной нефропатии



# Выживаемость трансплантата при возвратной мембранозной нефропатии



# Лечение мембранозной нефропатии

Доклад Столяревич Е.С.

- Нефропротективная терапия
- Ингибиторы кальцинейрина (если использовались другие схемы ИСТ)
- Ритуксимаб 1г x 2 -  
ремиссия в 80% (полная либо частичная)

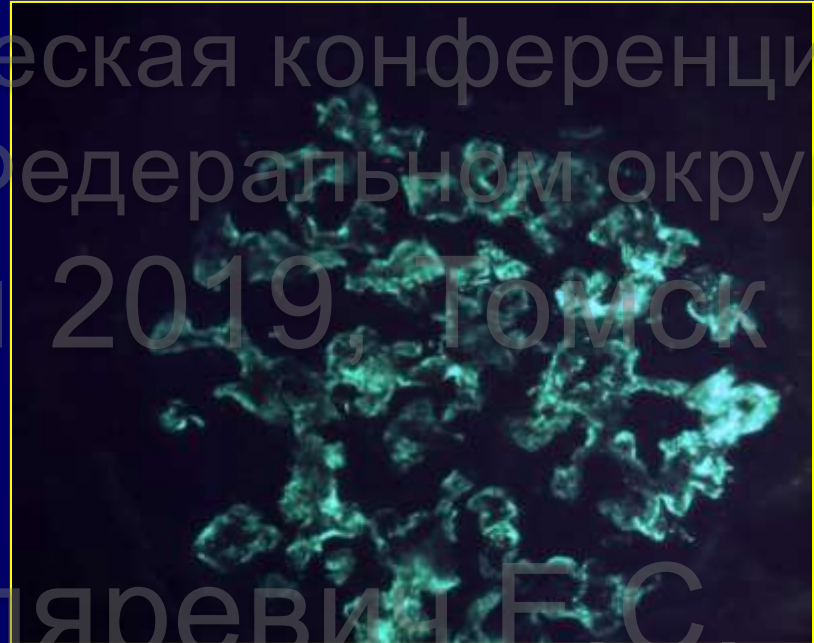
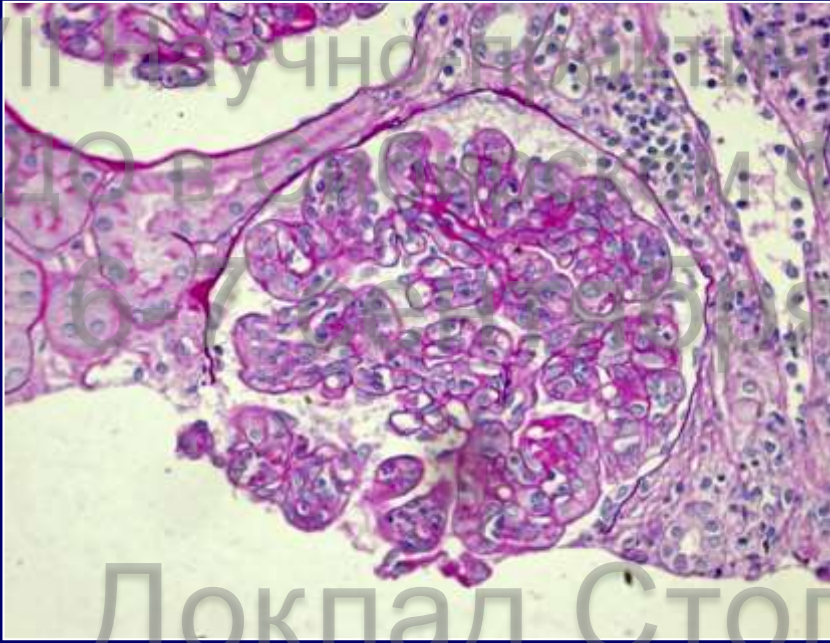
Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция  
РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Dahan K, et al. J Am Soc  
Nephrol. (2017) 28:348–58.

# Возвратный МБТГН



Дифференциальный диагноз:

De-novo гломерулонефрит

- трансплантационная гломерулопатия (ИФ: C4d+ либо C4d-)
- Хроническая ТМА (ИФ - негативно)

# МПГН в трансплантате

De novo  
МПГН

возвратный  
МПГН

ХТГ

Хр ТМА

Ассоциированный  
с инфекцией

Комплемент-  
опосре-  
дованный

C4d+

C4d-

аутоиммунный

Ig ± C3

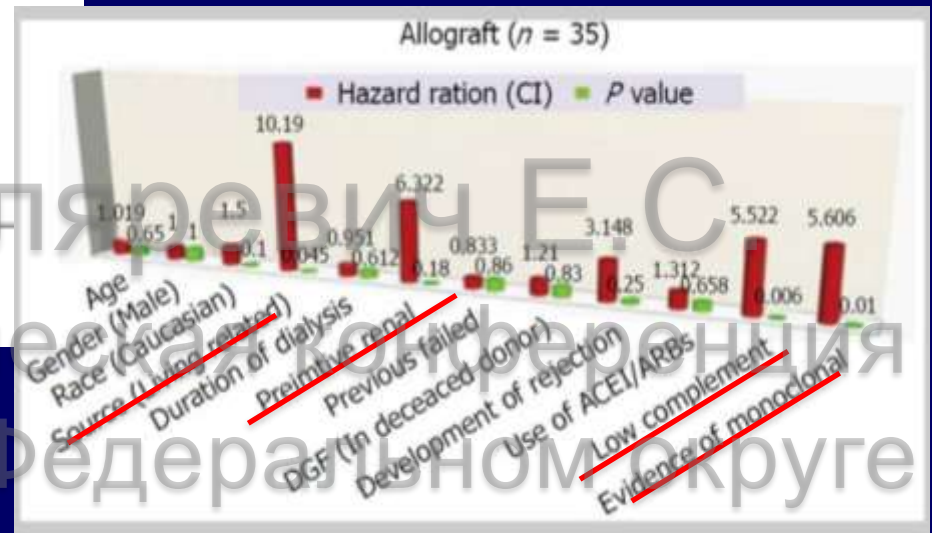
C3

C4d

негативно



# Возвратный МБТГН



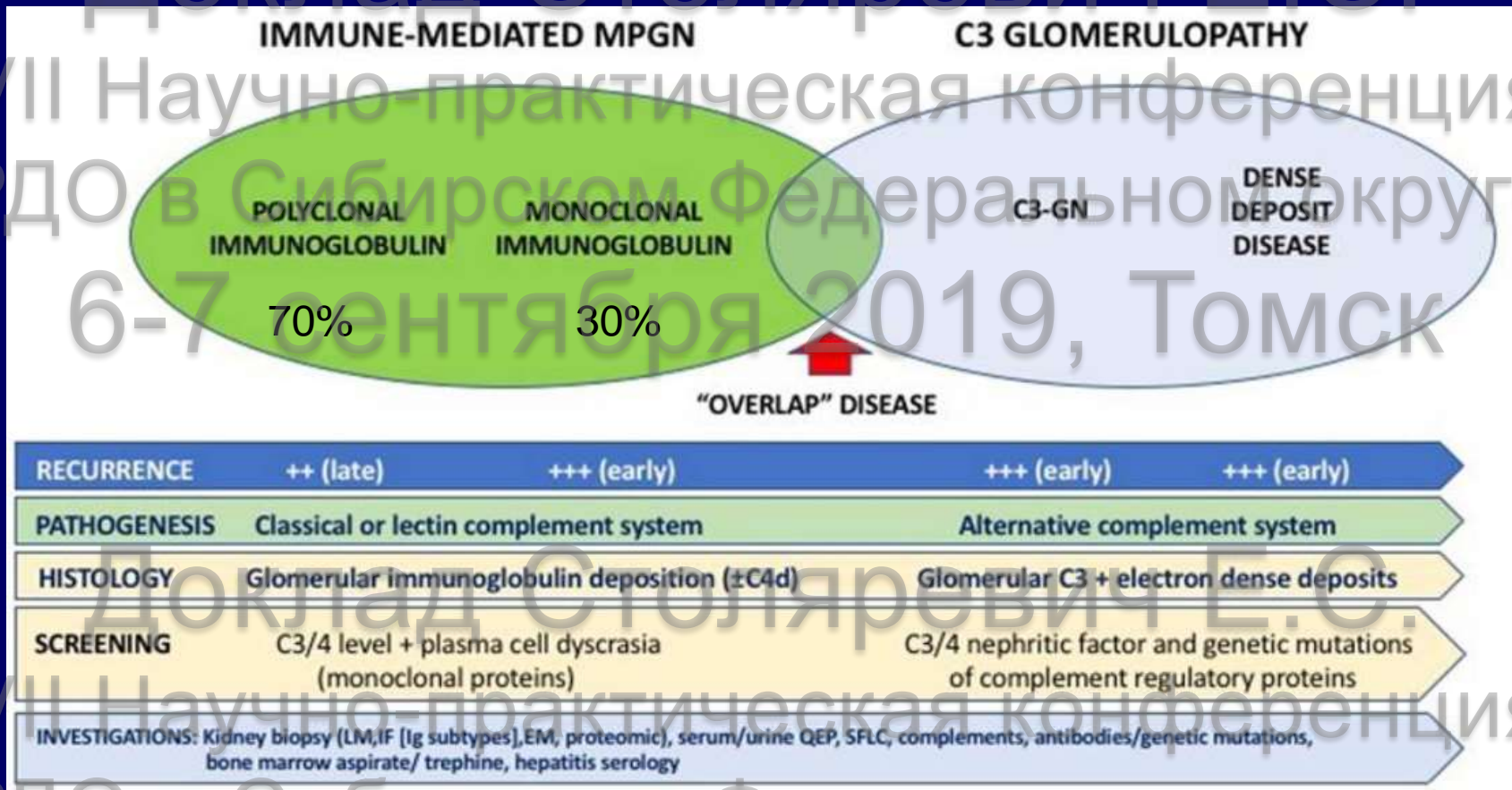
Lorenz EC Kidney Int 2010

Alasfar S BMC Nephrol 2016

# Причины возвратного МТГН

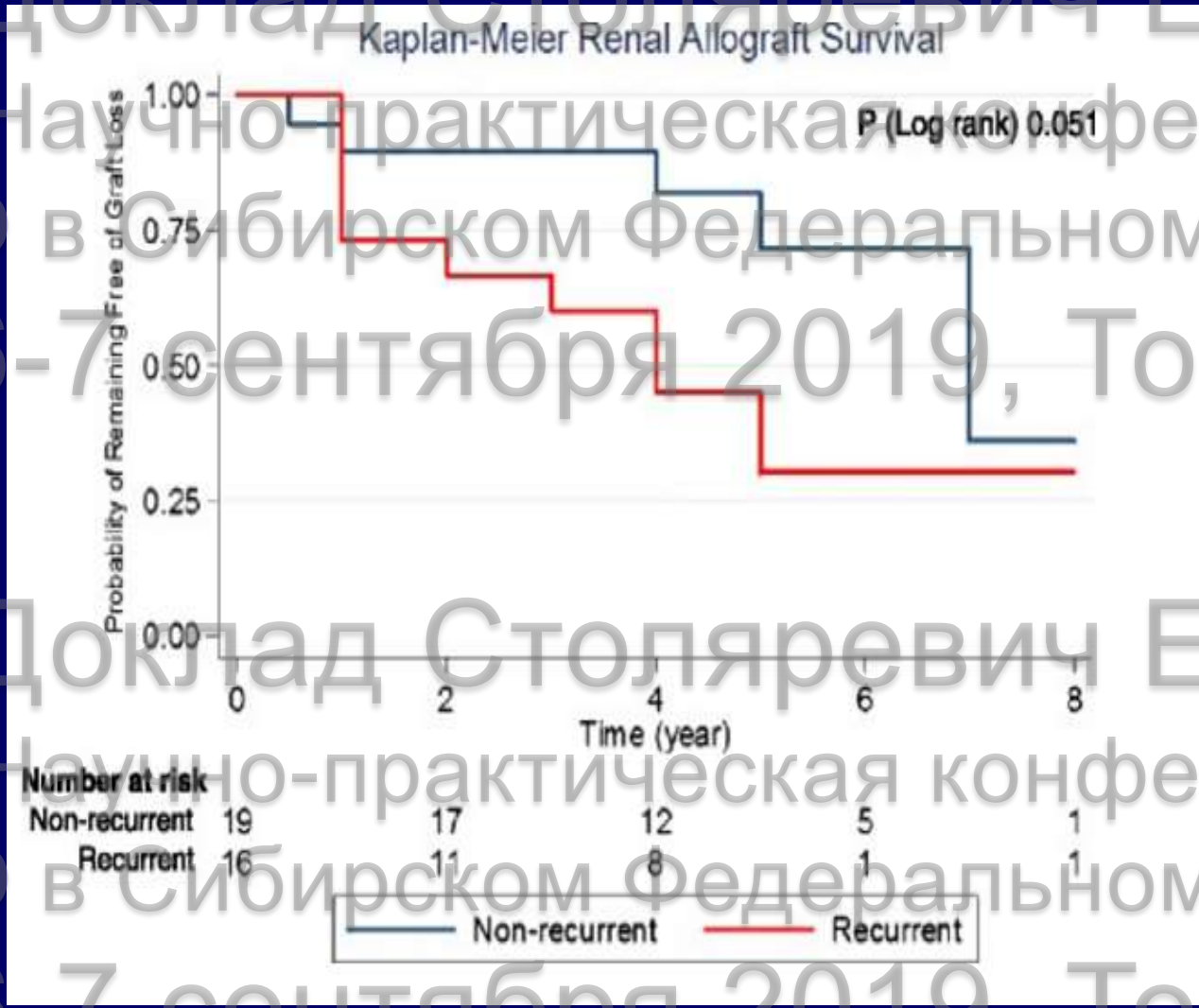
Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция  
РДО в Сибирском Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



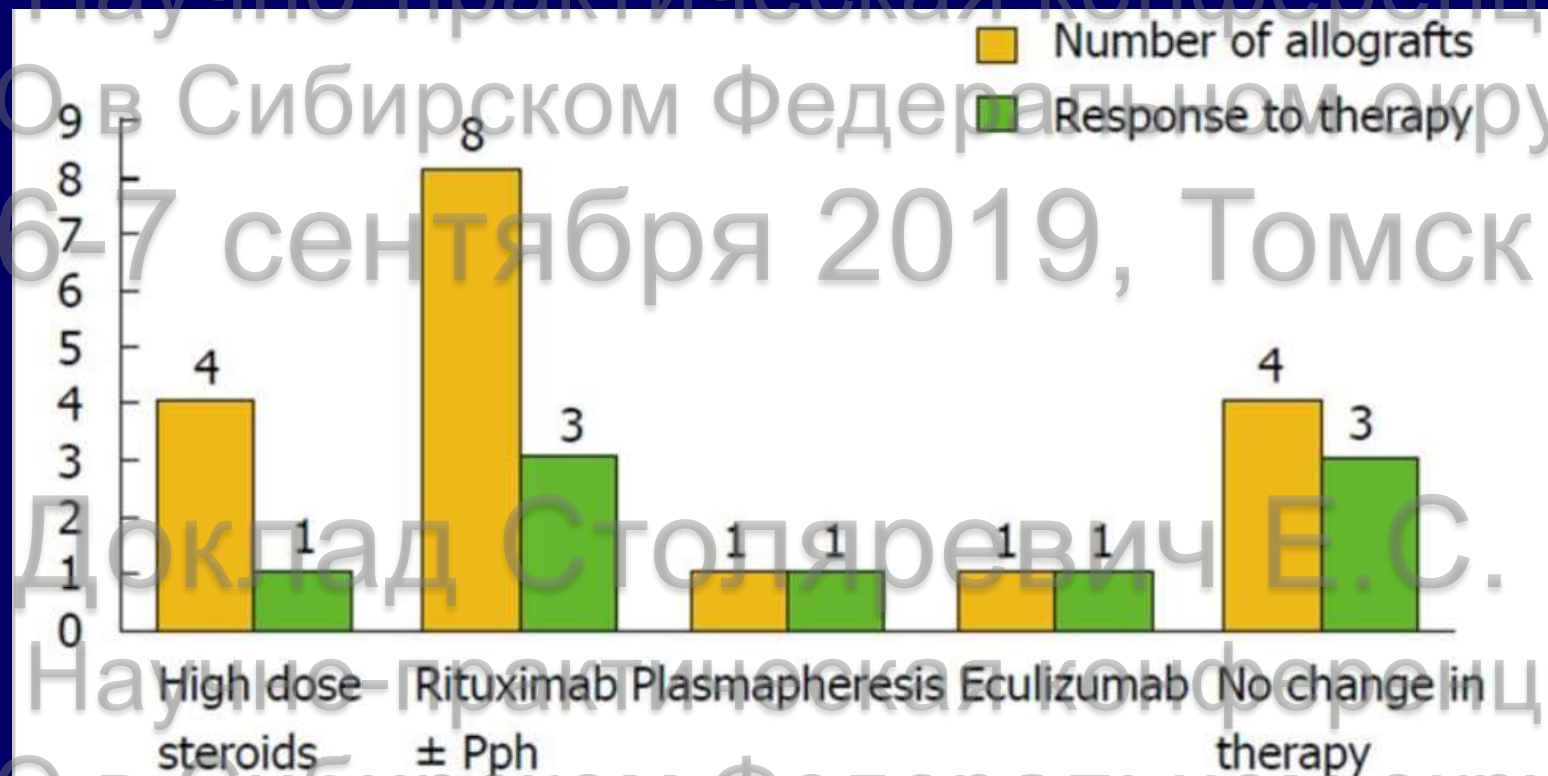
VII Научно-практическая конференция  
РДО в Сибирском Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

# Выживаемость трансплантатов при возвратном МБТГН

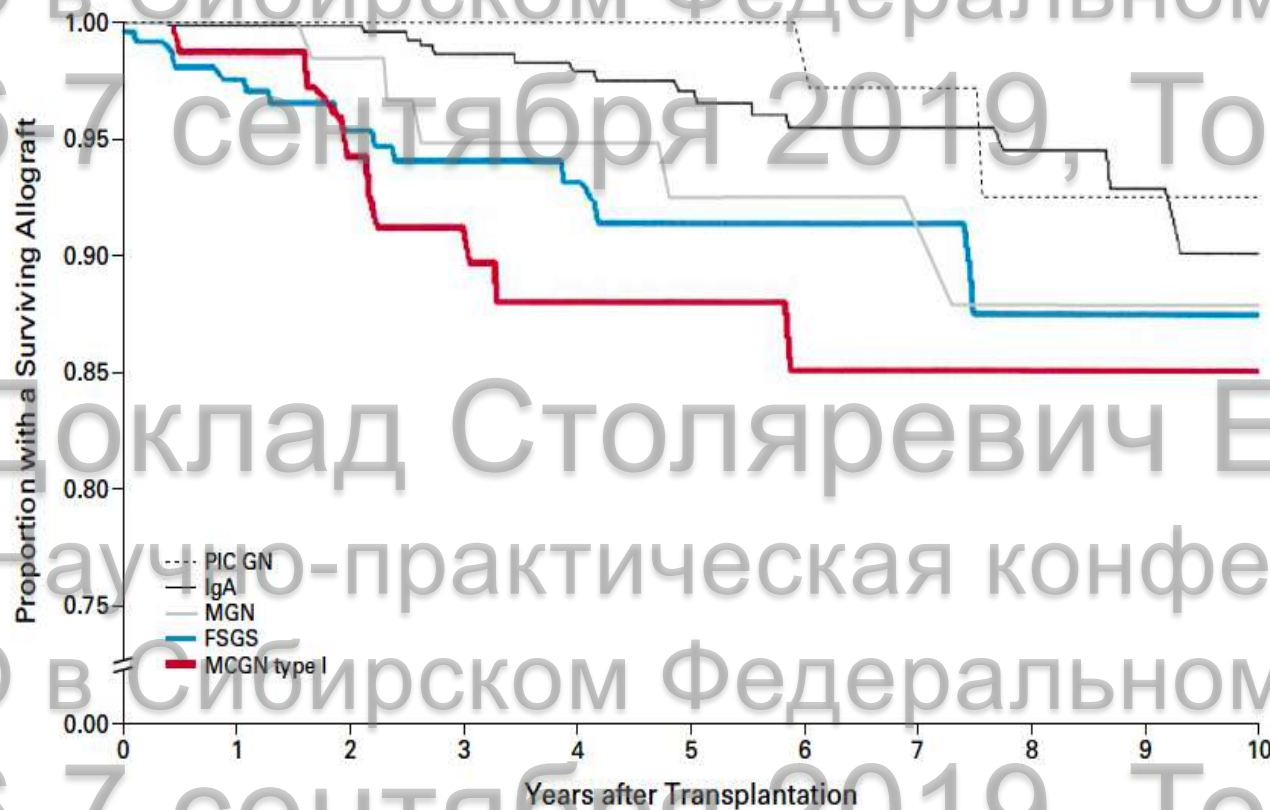


# Возможности лечения

## возвратного МТГН

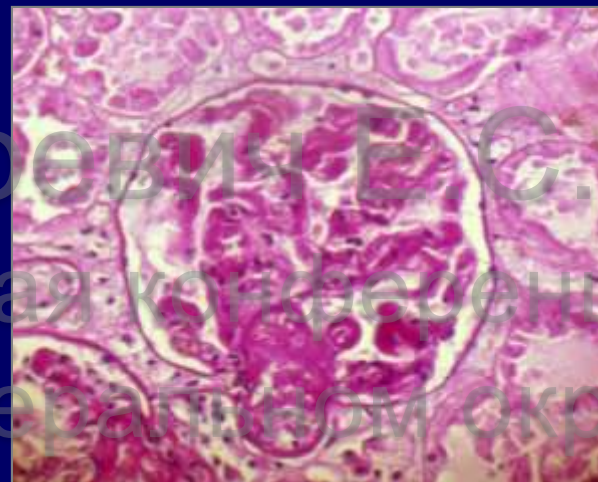


# Выживаемость трансплантатов в зависимости от характера возвратной патологии



# аГУС и трансплантация почки

- В течение длительного времени аГУС был противопоказанием к трансплантации
- аГУС в отличие от ГУС связан с высоким риском рецидива в трансплантате
- 5-летняя выживаемость трансплантатов у взрослых - 51%
- У детей – потери трансплантата из-за рецидива аГУС – 60%
- При мутацией CFH потери трансплантата – в 93% случаев
- Время между началом рецидива потерей трансплантата – 6 мес



# Механизмы активации комплемента и рецидива аГУС после трансплантации почки



Эндотелиотропный фактор

- Д+ГУС  
(E Coli веротоксин/  
Shiga-токсин)

- Стрептококковая пневмония  
(нейраминидаза)

- Посттрансплантационный  
(AMR, CMV, CNТ, mTOR)

- Лекарства (циклоsporин,  
митомин, antiVEGF,  
хинин, клопидогрель и др.)

- Злокачественная АГ

- злокачественные опухоли

- ВИЧ, ЦМВ

- Трансплантация

- беременность

- **аГУС спорадический**

- **аГУС семейный**

Мутация

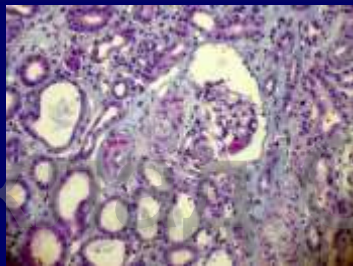
Предрасположенность



# Рецидив aГУС после ТП и de novo ТМА ренального трансплантата

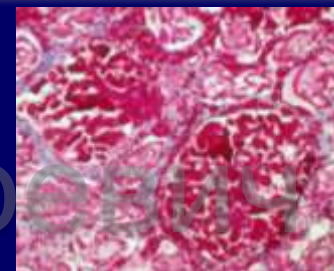
## de novo посттрансплантационная ТМА (CNI-ассоциированная),

- Чаще локальное повреждение
- Хороший эффект от отмены CNI
- Преобладают изменения приносящих артериол
- У 30% реципиентов обнаружены мутации



## Возврат aГУС после АТП

- Чаще системное повреждение
- Хорошо отвечает на подавление комплемента
- Разнообразные морфологические проявления
- Может не быть указаний на ТМА в анамнезе



Варианты посттрансплантационной ТМА имеют сходные механизмы развития с нарушением регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и эндотелиотропных триггеров

Zuber J. et al. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:23–35.  
Le Quintrec M. et al. *Am J Transplant* 2008; 8: 1694-1701.  
Schwimmer J. et al. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 471–479.  
Wilson C.H. et al. *Transplantation* 2011; 92: e42–43.

# Лечение различных форм ТМА у реципиентов ренального трансплантата

Доклад Столяревич Е.С.  
VII Научно-практическая конференция  
РДО в Сибирском Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



# Обследование пациентов с аГУС перед трансплантацией

Перед трансплантацией обследование с целью установления этиологии аГУС должны пройти все пациенты, включая больных с послеродовым аГУС, индуцированным лекарствами аГУС, с необычным течением STEC-ГУС

Активность  
ADAMTS13

Уровень факторов  
C3, CFH, CFI, CFB

Экспрессия MCP на  
лейкоцитах периф.  
крови

Скрининг на  
анти-CFH антитела

Выявление мутаций  
C3, CFH, CFI, CFB, MCP

Выявление гибридного  
гена CFH/CFHR1

Выявление мутаций  
гена *DGKE*, если аГУС  
развился на 1-м году жизни

**Включение пациента в «Лист ожидания» трансплантации**

6-7 сентября 2019, Томск

# Трансплантация почки не устраняет основную причину атипичного ГУС

| Мутация  | Частота аГУС | Тип дефицита                    | Уровень С3                          | Риск рецидива после ТП                      |
|----------|--------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|
| CFH      | 20-30 %      | 70 % качеств. и 30 % количеств. | Низкий в 30 % (при колич. дефиците) | <b>70-80 %</b>                              |
| MCP      | 10-15 %      | 70 % качеств. и 30 % количеств. | Низкий в 30 %                       | <b>Низкий (если нет др. мутаций)</b>        |
| CFI      | 5-10 %       | 70 % качеств. и 30 % количеств. | Низкий в 30 %                       | <b>70-80 %</b>                              |
| CFB      | 1-4 %        | -                               | Всегда низкий                       | <b>100 % (4 случая)</b>                     |
| THBD     | 3-5 %        | -                               | Низкий в 50 %                       | <b>Не известно (вероятно, очень низкий)</b> |
| С3       | 2-10 %       | Чаще количеств.                 | Низкий в 80 %                       | <b>40 %</b>                                 |
| ат к CFH | 6 %          |                                 | Низкий в 40-60%                     | <b>40-70 % (зависит от доп. мутаций)</b>    |
| CFRH 1-5 | Не известно  | Обычно качеств.                 | Норм. (если нет доп. мутаций)       | <b>Не известно</b>                          |
| Комб.    | 10-12 %      | Различные типы                  | Разный                              | <b>Разный</b>                               |

# Характер мутации определяет необходимость терапии экулизумабом и возможность/сроки его отмены

| Фактор риска  | Риск рецидива | Терапия экулизумабом                           |
|---|---------------|--|
| Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейные формы аГУС                        | высокий       | В течение всего срока после АТП                |
| Мутации CFI, мутации с неизученным значением, неидентифицированные мутации, низкие титры антиFH-антител | средний       | Возможна попытка отмены через 12 мес. после ТП |
| Изолированные мутации MCP, отсутствие анти CFH-антител в течение длительного времени                    | низкий        | Лечение экулизумабом может не проводиться      |