



МОНИКИ

1775

Выживаемость пациентов
в листе ожидания трансплантации
трупной почки

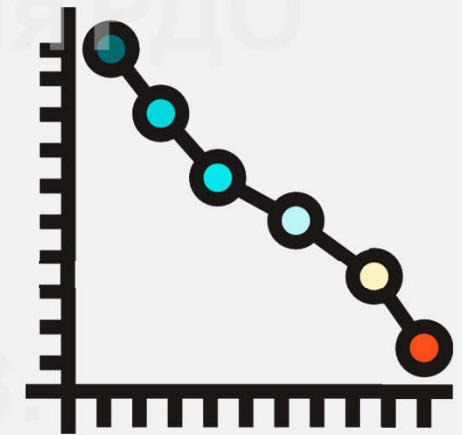
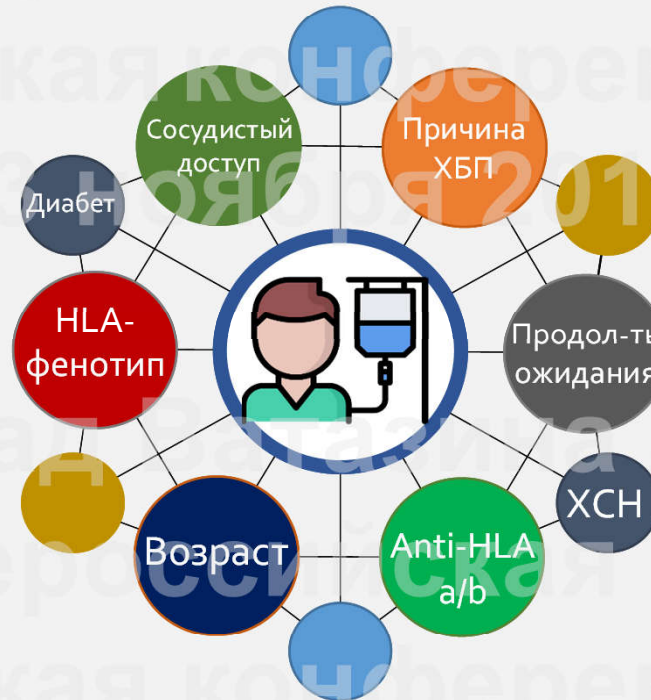
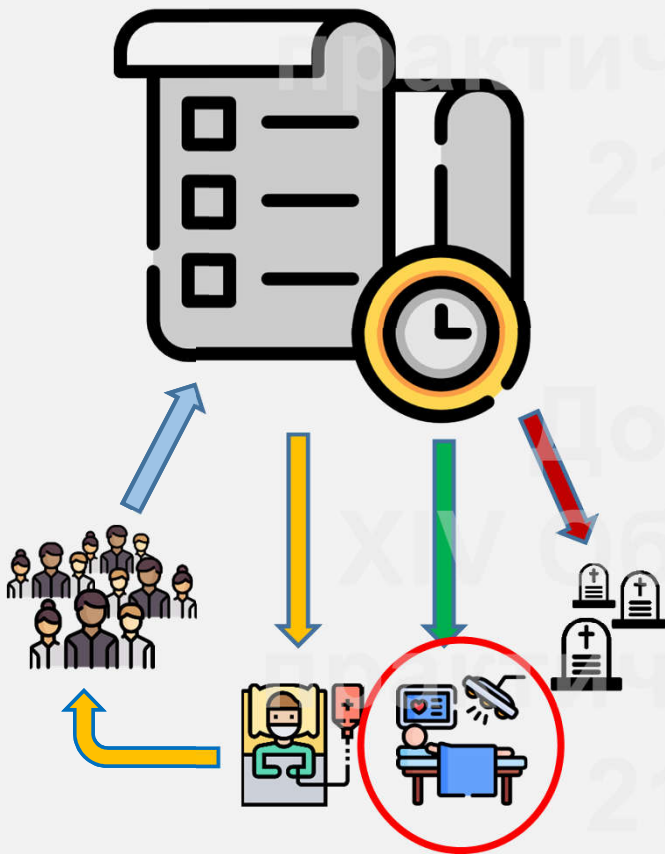
А.В. Ватазин,
А.Б. Зулькарнаев,
В.А. Степанов

3 основных фактора, определяющих выживаемость пациентов в ЛО

Принципы формирования ЛО

Совокупность факторов риска смерти, а также **выбытия из ЛО по иным причинам**

Особенности анализа



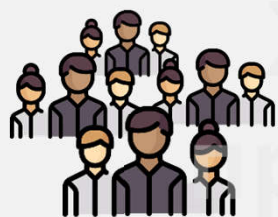
- Клубком этих проблем сообщество нефрологов занимается очень давно. Весьма успешно.
- Мы поговорим не об этом.

- Выживаемость является статистической оценкой.
- Эта оценка требует соблюдения определённых правил и верной интерпретации.

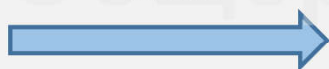
Включение в лист ожидания



МОНИКИ
1775



1 этап



Основной критерий – это отсутствие противопоказаний к АТП



**KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
ON THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF
CANDIDATES FOR KIDNEY TRANSPLANTATION
2018**



Рекомендации для клинической практики
ERBP по обследованию и наблюдением
за донором и реципиентом
при пересадке почки

European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient
evaluation and perioperative care
Daniel Abramowicz, Pierre Cochat, Frans H.J. Claas, Uwe Heemann, Julio Pascual ...
Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 30, Issue 11, November 2015, Pages 1790–1797,
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu216> PMID: 24026881

**Формирование и ведение листа
ожидания трансплантации трупного
органа. Алгоритм подбора оптимальной
пары донор-реципиент
2015 год**

**ПОСМЕРТНОЕ ДОНОРСТВО
ОРГАНОВ
2016 год**

Национальные клинические рекомендации:
**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ
2016 год**

Консенсус: злокачественные новообразования и активный неконтролируемый инфекционный процесс

Выбор оптимальной пары донор-реципиент:



МОНИКИ
1775

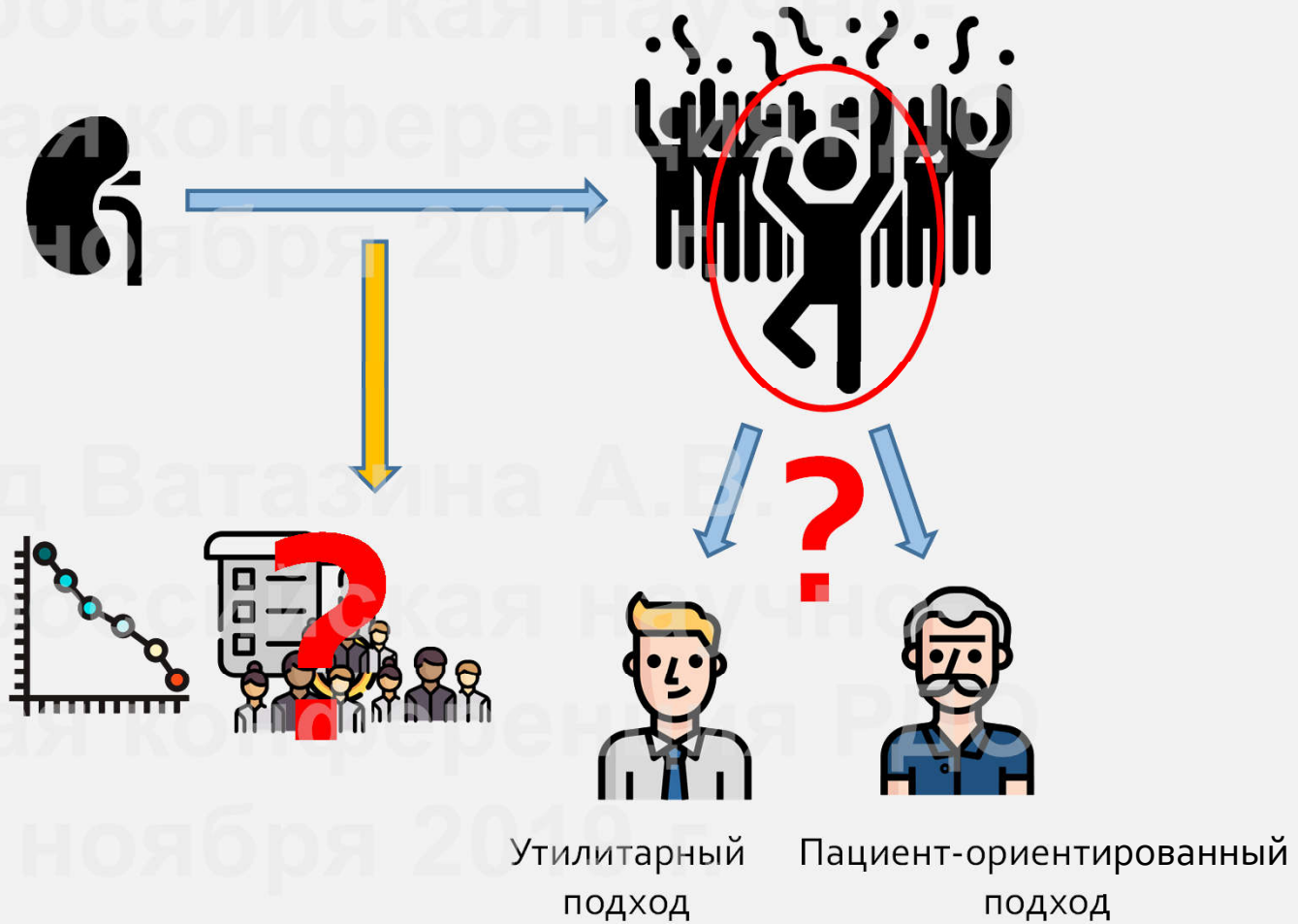
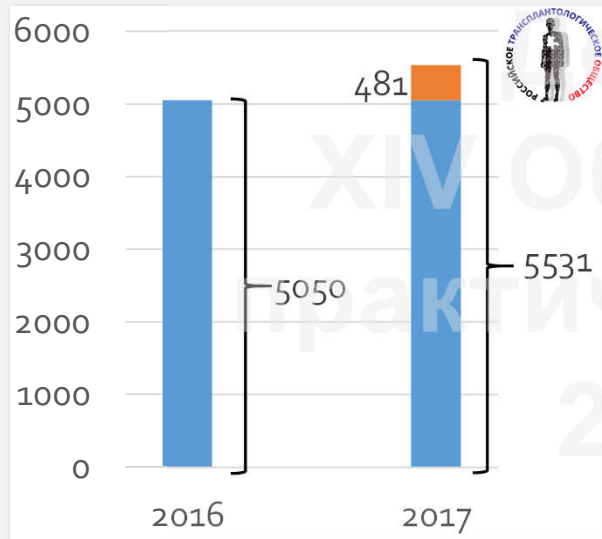
- один из ключевых аспектов практической трансплантологии,
- во многом определяет не только результаты трансплантации,
- ...но и выживаемость пациентов в ЛО
- Осуществляется в присутствии множества противоречивых конкурирующих приоритетов.
- Требуется мультидисциплинарный подход.

Лист ожидания в РФ



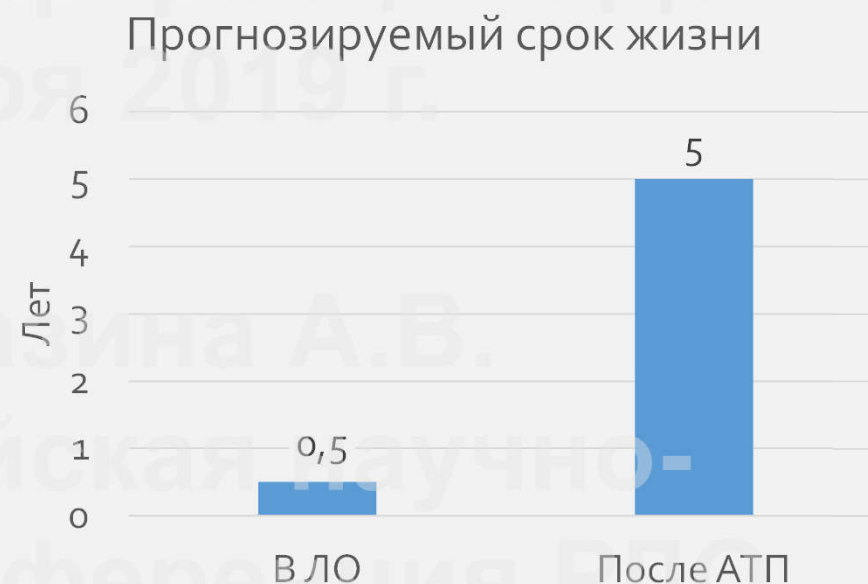
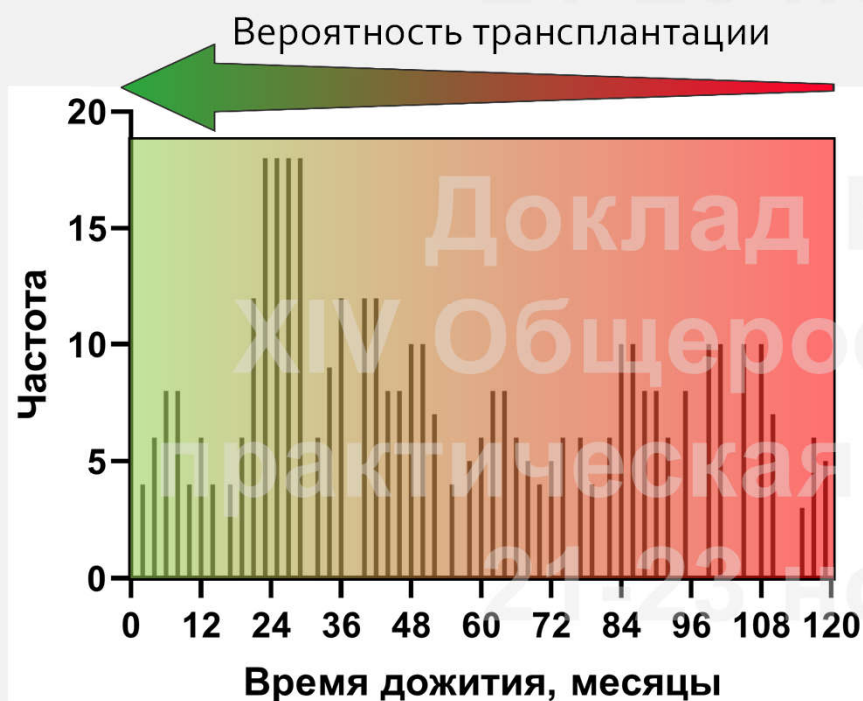
МОНИКИ
1775

За 2016 год



Выбор пары донор-реципиент: пациент-ориентированный подход

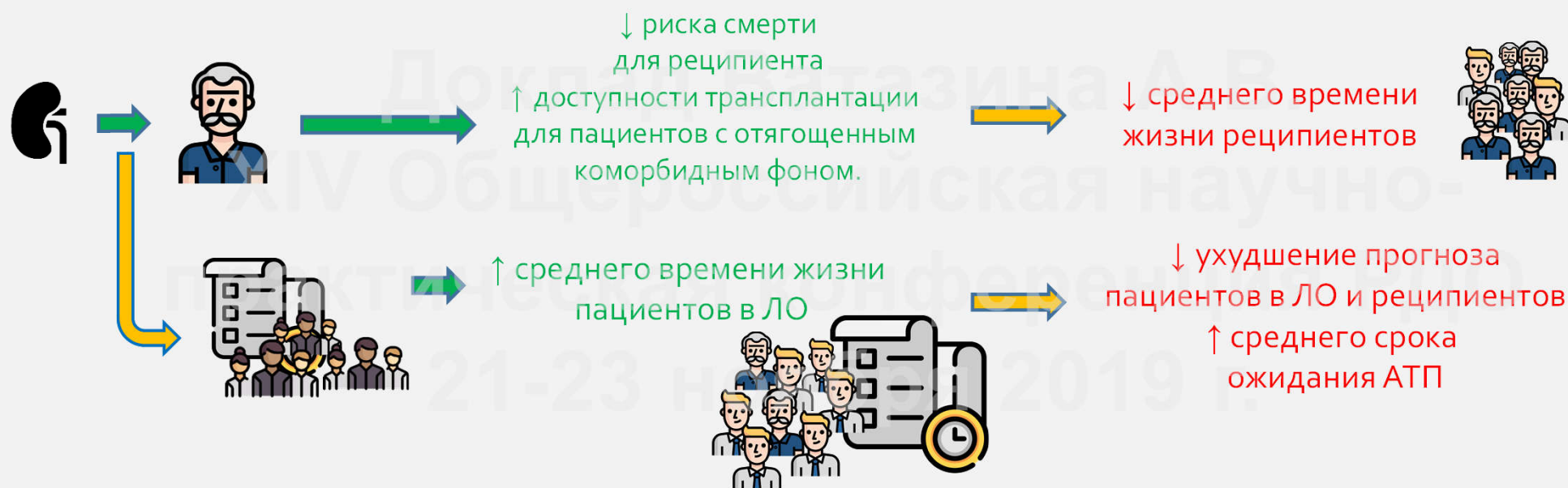
- Основной принцип: снижение риска смерти на момент трансплантации
- Риск смерти после АТП соотносится с риском смерти при продолжении лечения диализом (RR)
- $\uparrow RR = \uparrow$ вероятность АТП
- Пример – «экстренный» лист ожидания.



- Небольшие абсолютные значения срока жизни
- Многократное относительное увеличение этого срока

Выбор пары донор-реципиент: пациент-ориентированный подход

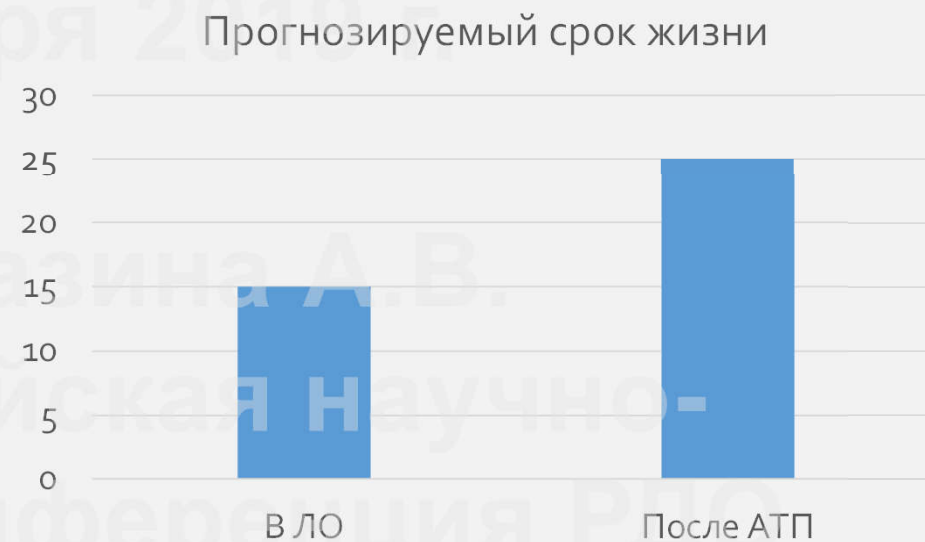
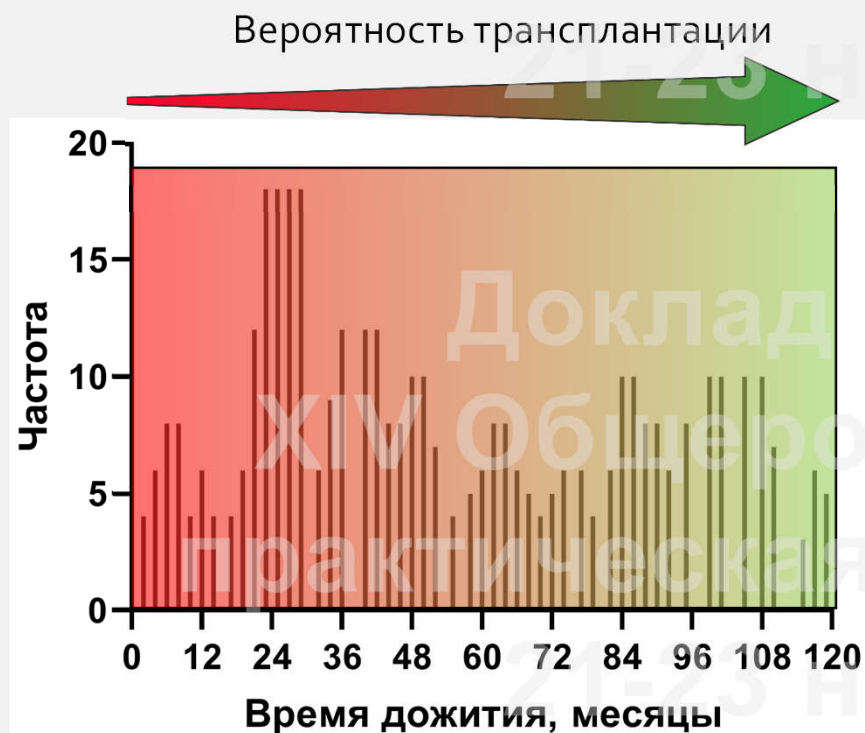
- Основной принцип: снижение риска смерти **на момент трансплантации**
- Риск смерти после АТП соотносится с риском смерти при продолжении лечения диализом (RR)
- $\uparrow RR = \uparrow$ вероятность АТП
- Пример – «экстренный» лист ожидания.
- Последствия:



Выбор пары донор-реципиент:

утилитарный подход

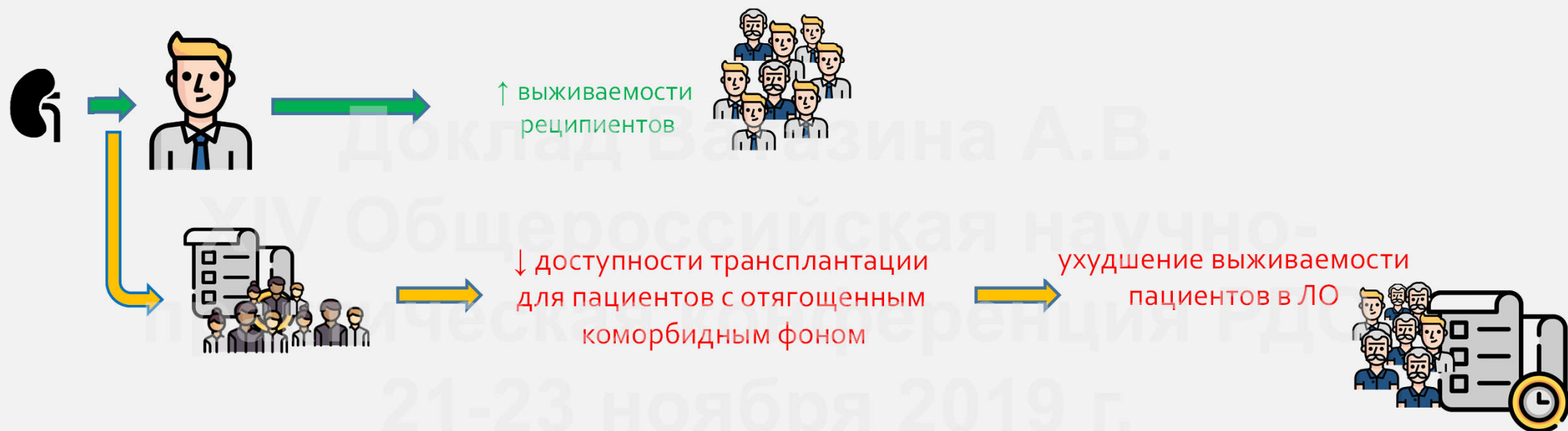
- Основной принцип: наиболее эффективная реализация потенциала донорской почки
- Подход основан на оценки прогнозируемой выживаемости
- \uparrow предполагаемый срок жизни = \uparrow вероятность АТП



- Большие абсолютные значения срока жизни
- Умеренное относительное увеличение этого срока

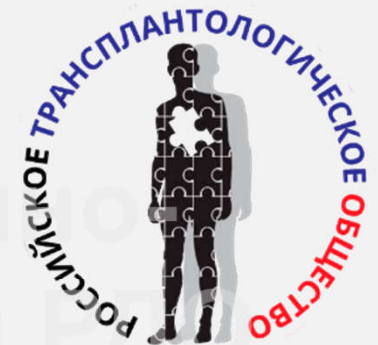
Выбор пары донор-реципиент: утилитарный подход

- Основной принцип: наиболее эффективная реализация потенциала донорской почки
- Подход основан на оценки прогнозируемой выживаемости
- \uparrow предполагаемый срок жизни = \uparrow вероятность АТП



Выбор оптимальной пары донор-реципиент

- Радикальная приверженность одному из этих подходов неизбежно ведет к снижению доступности трансплантации для определенной группы пациентов.
- Для обеспечения оптимального баланса между этими подходами реализуется система выбора пары донор-реципиент.

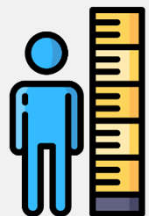


United Network for Organ Sharing (CША)

2008-2014

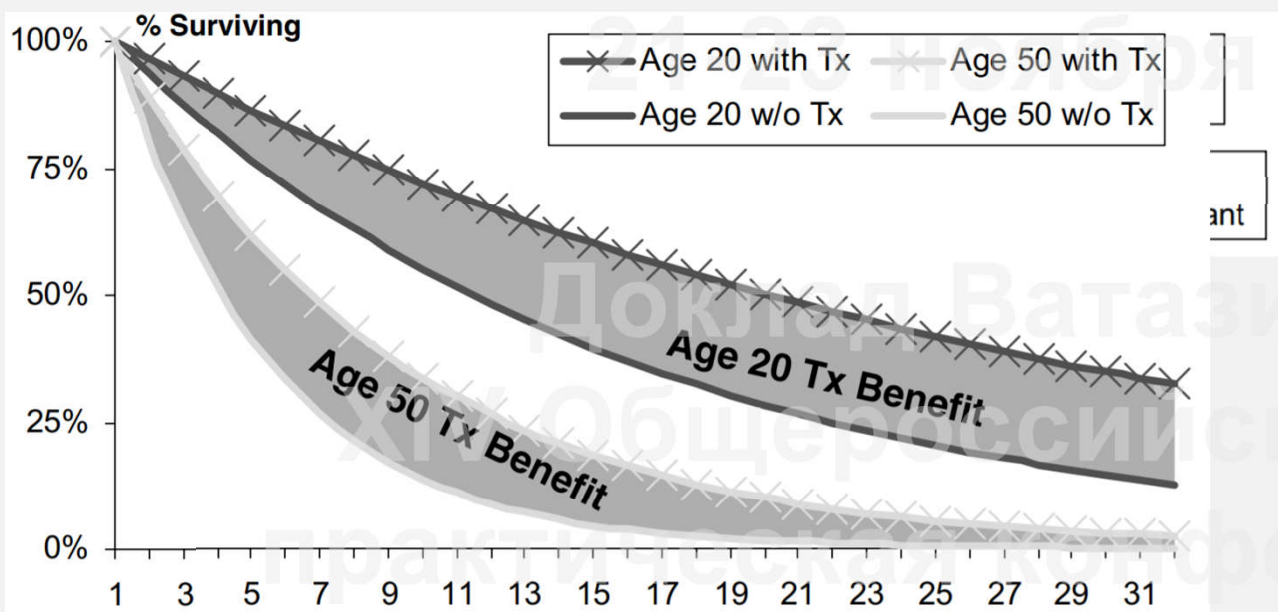
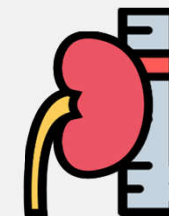


МОНИКИ
1775



Life years from transplant (LYFT)
Отражает потенциальную выгоду от АТП

Kidney donor risk index (KDRI)
Отражает функциональный потенциал органа



KDRI
donor-only version of

Donor Characteristic	
Age (integer years)	
Height (cm)	
Weight (kg)	
Ethnicity	
History of Hypertension	
History of Diabetes	
Cause of Death	
Serum Creatinine (mg/dL)	
HCV Status	
DCD Status	

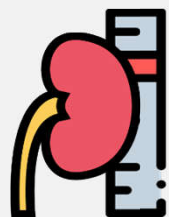
KDRI full version + HLA MM No
cold ischemic time
transplant procedure type
(single vs. double vs. en-bloc)

United Network for Organ Sharing (США)

2008-2014

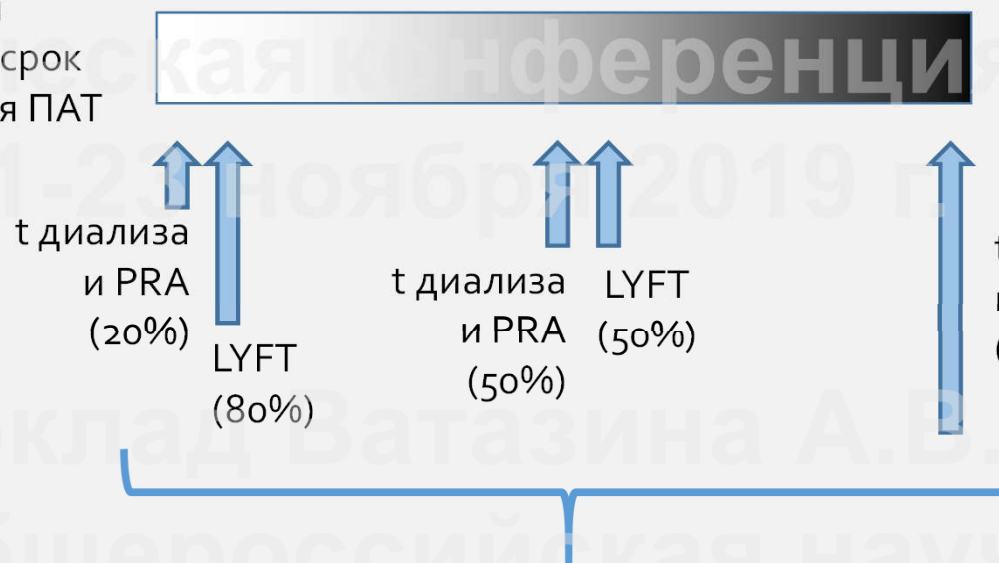


МОНИКИ
1775

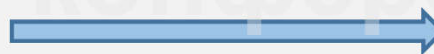


KDRI

Наибольший
прогнозируемый срок
функционирования ПАТ



Наименьший
прогнозируемый срок
функционирования ПАТ

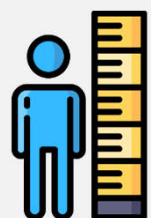


United Network for Organ Sharing (США)

с 2015 года по настоящее время



МОНИКИ
1775

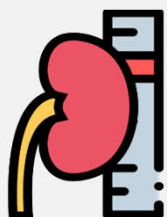


LYFT



expected
post transplant
survival (EPTS)

- Время на диализе
- Статус диабета
- Трансплантации в анамнезе
- Возраст кандидата



KDRI



kidney donor
profile index
(KDPI)

- Возраст донора
- Раса
- Концентрация креатинина
- Статус артериальной гипертензии
- Статус диабета
- Причина смерти
- Рост
- Вес
- Тип донора
- Статус гепатита «С»

United Network for Organ Sharing (CША)

с 2015 года по настоящее время



МОНИКИ
1775

Расчет
EPTS

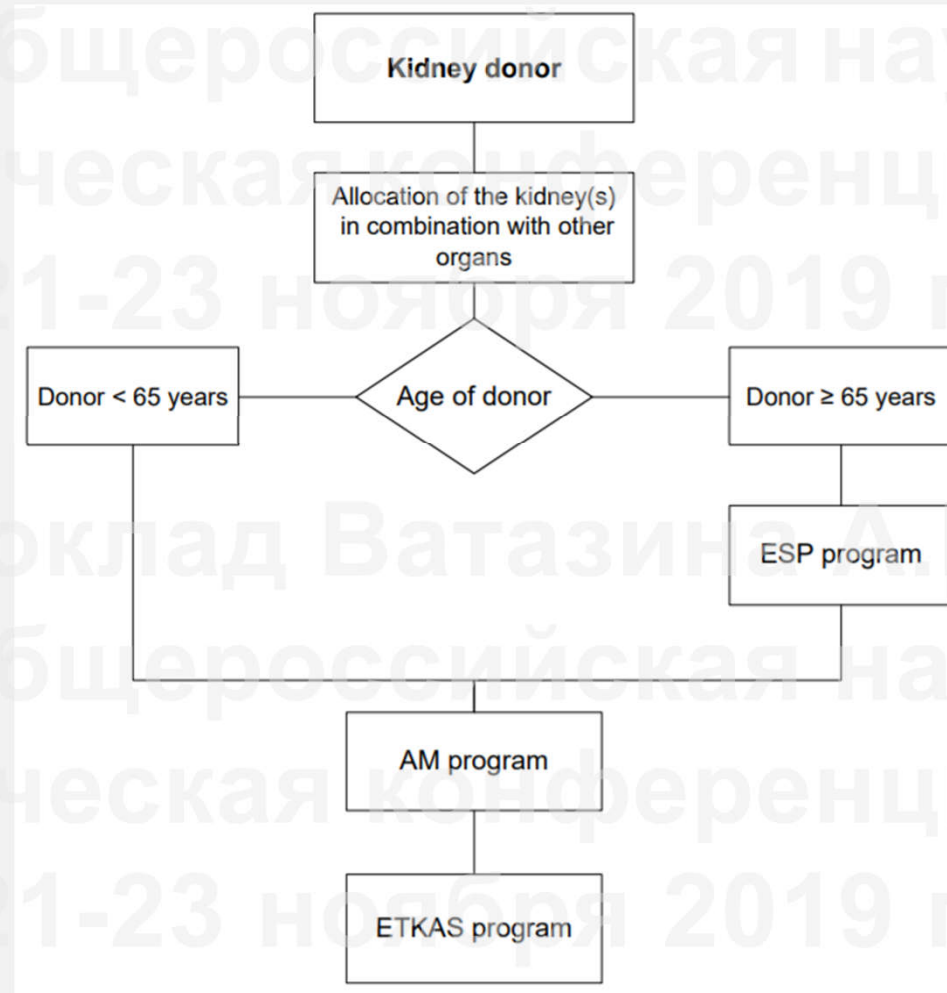
	KDPI ≤ 20% Sequence A	KDPI 21-34% Sequence B	KDPI 35-85% Sequence C	KDPI > 85% Sequence D
	Highly Sensitized 0-ABDRmm (top 20% EPTS)	Highly Sensitized 0-ABDRmm	Highly Sensitized 0-ABDRmm	Highly Sensitized 0-ABDRmm
→	Prior living donor	Prior living donor	Prior living donor	Local + Regional
→	Local pediatrics	Local pediatrics	Local	National
→	Local top 20% EPTS	Local adults	Regional	
→	0-ABDRmm (all)	Regional pediatrics	National	
→	Local (all)	Regional adults		
→	Regional pediatrics	National pediatrics		
→	Regional (top 20%)	National adults		
→	Regional (all)			
→	National pediatrics			
→	National (top 20%)			
→	National (all)			

Eurotransplant (Европа)



МОНИКИ
1775

**Eurotransplant
Kidney Allocation System**

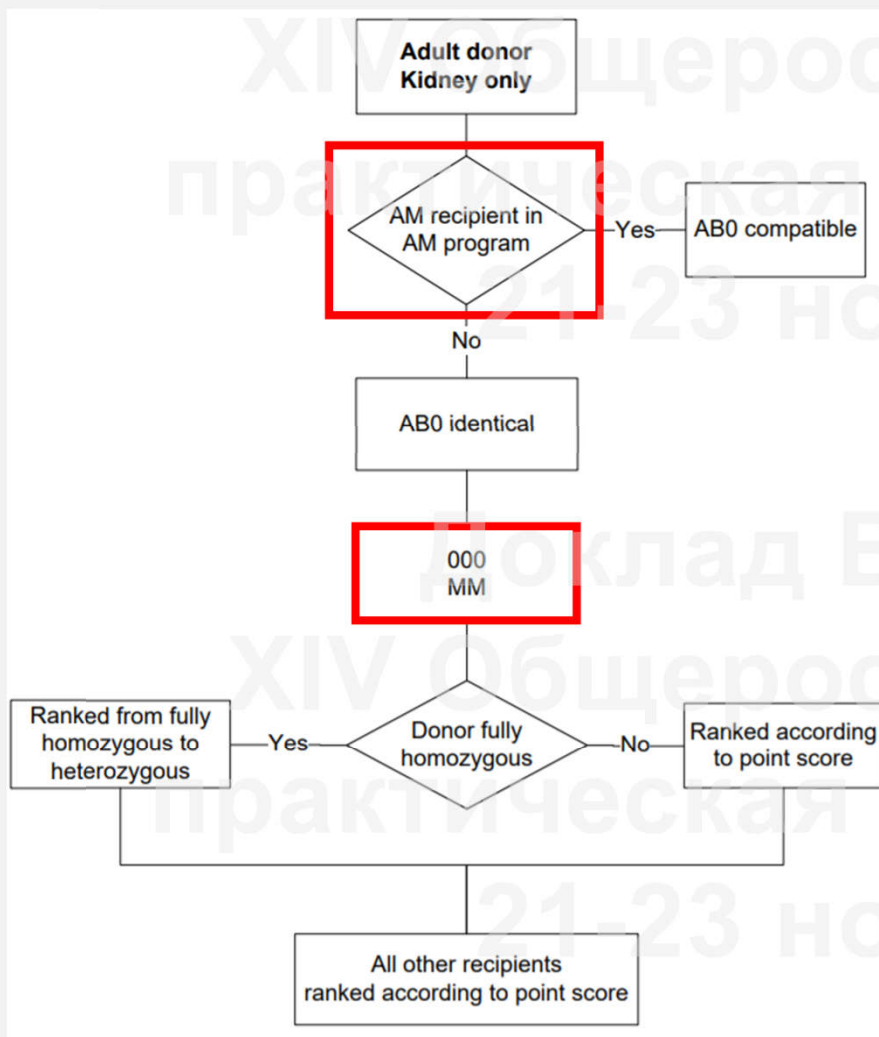


**Eurotransplant
Senior Program**

Eurotransplant Kidney Allocation System



МОНИКИ
1775



Ранжирование кандидатов

на основе суммы баллов:

- HLA MM No
- Вероятность 0-1 HLA MM
- Время на диализе
- Регион изъятия
- Ургентный статус
- Трансплантация комплекса органов
- Прижизненное донорство в анамнезе

Основная цель: обеспечение наилучшей иммунной совместимости донора и реципиента с учетом времени ожидания

Eurotransplant Senior Program



МОНИКИ
1775

- Органы распределяются последовательно на локальном, региональном и национальном уровне
- У неиммунизированных кандидатов HLA фенотипа донор не учитывается
- Органы распределяются среди кандидатов 65 лет и старше
- Кандидаты ранжируются на основе срочности и времени ожидания
- Основная цель: уменьшение времени консервации и оптимизации использования органов «возрастных» доноров, повышение доступности трансплантации пожилым пациентам

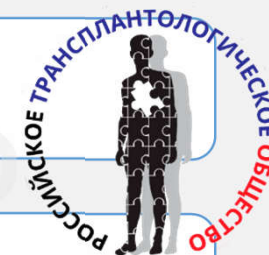
Общее в UNOS и Eurotransplant

- Бескомпромиссный приоритет высоко сенсibilизированных кандидатов
- Высокий приоритет кандидатов с минимальным количеством HLA MM
- Общий лист ожидания
- Ключевой этап распределения – оценка качества донорского органа
- Качество донорского органа соотносится с состоянием кандидатов
- Возможна иногруппная трансплантация почки от трупного донора
- Обеспечение эквивалентной доступности трансплантации пожилым и ослабленным пациентам
- Иерархия решающих правил лишь определяет последовательность выбора группы кандидатов, в которой будет распределен орган **на основе интегральных шкал**
- Учитывается не время в ЛО, а время на диализе (или достижение порогового значения СКФ)

Выбор реципиента в РФ



МОНИКИ
1775



1

- Совместимость по группе крови АВ0
- Отрицательный резус-фактор

2

- Наличие у реципиента органов
- Необходимость трансплантации органов

3

- Гистосовместимость

4

- Наличие антител

5

- Длительность пребывания пациента в ЛО



вание и ведение листа
трансплантации трупного
органа. Алгоритм подбора оптимальной
пары донор-реципиент

2015 год

UNOS и Eurotransplant vs. РФ



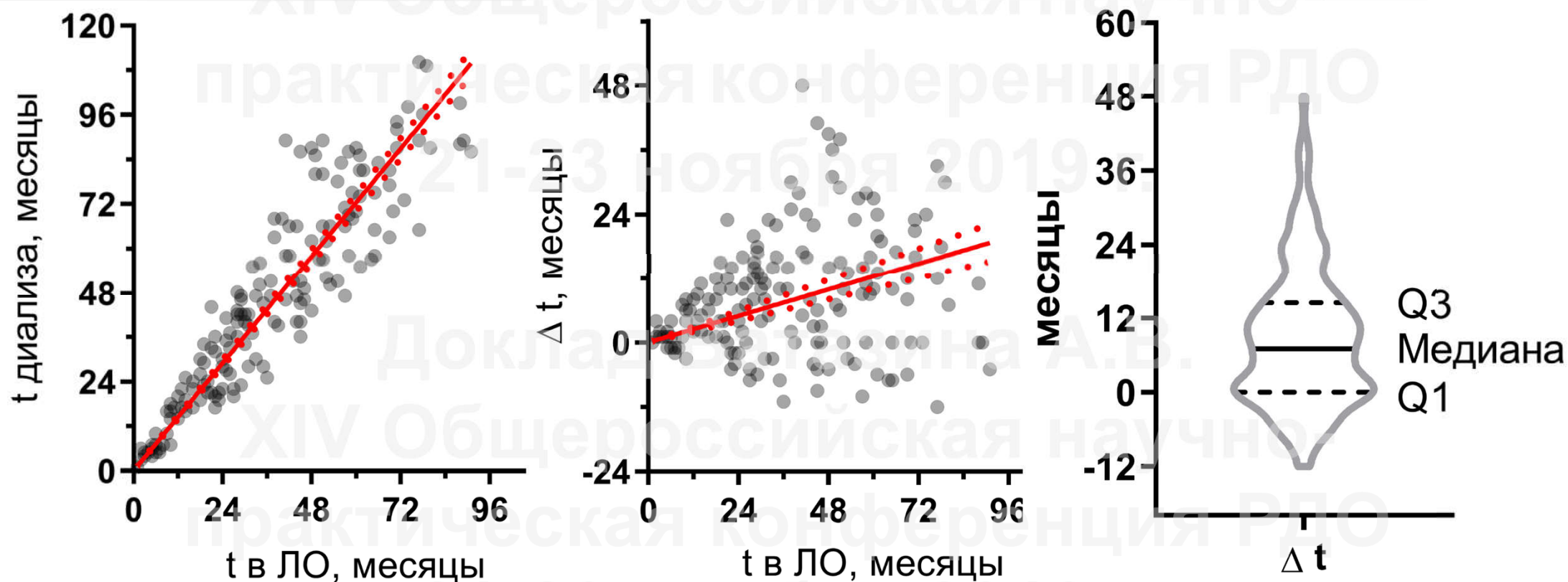
МОНИКИ
1775

Принцип	UNOS/ET	Россия
Приоритет сенсibilизированных кандидатов	+++	-
Приоритет кандидатов с минимальным количеством HLA MM	++	+
Общий лист ожидания	++	-
Ключевой этап распределения – оценка качества донорского органа	+	-
Качество донорского органа соотносится с состоянием кандидатов	+	-
Обеспечение эквивалентной доступности трансплантации пожилым и ослабленным пациентам	+	+ / -
Использование интегральных шкал	+	-
Учет времени на диализе	+	-

Время на диализе или в ЛО?



МОНИКИ
1775



Собственные данные

Сложности анализа выживаемости пациентов в ЛО

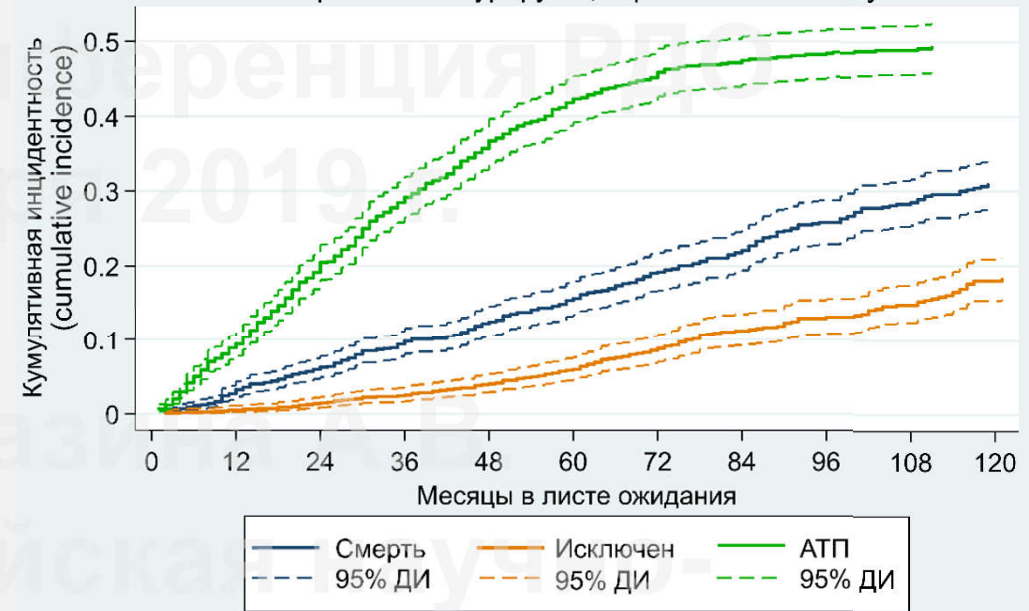
Kaplan-Meier failure estimates

Оценка риска Каплана-Мейера (1 - выживаемость)



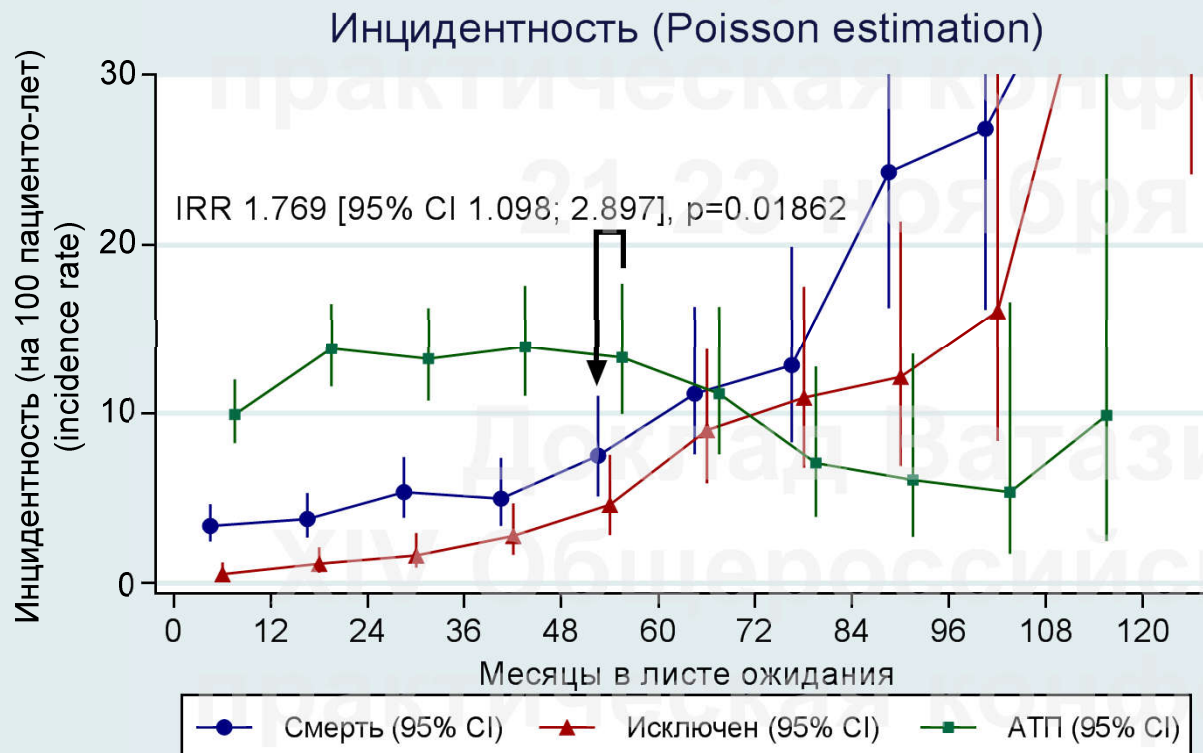
Fine and Gray competing-risks regression

Регрессия конкурирующих рисков Fine и Gray



- В нашем анализе почти все пациенты в течение 10 лет выбывают из ЛО по разным причинам Собственные данные
- Анализ выживаемости в ЛО должен проводиться с учетом конкурирующих событий
- Большинство работ посвящены изучению причинно-следственных связей и не предполагают возможности индивидуального прогноза
- Работы, предполагающие возможность индивидуального прогноза достаточно редки [PMID: 18336702, 29086099, 19623019,]

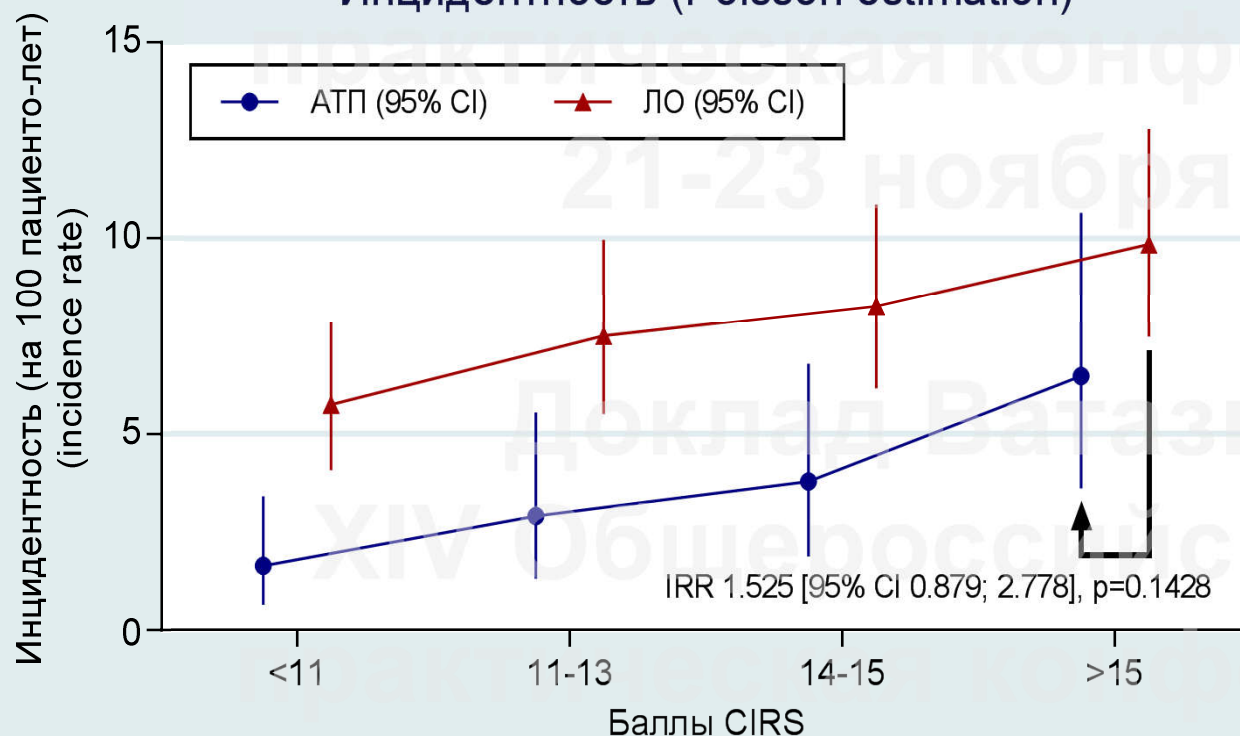
Вероятность выбытия из ЛО по разным причинам



- На 6 году ожидания кандидат имеет эквивалентные шансы подвергнуться трансплантации или умереть в ЛО
- На 8 году ожидания пациент скорее умрет в ЛО, чем подвергнется трансплантации
- Это косвенно свидетельствует по пользу того, что приоритет факторов риска меняется в течение ожидания трансплантации

Продолжительность ожидания и результаты АТП

Инцидентность (Poisson estimation)



- Ожидание трансплантации более 6 лет сопряжено с увеличением риска смерти с функционирующим трансплантатом
- Длительнее ожидание сопряжено с ухудшением коморбидного фона
- Ухудшение коморбидного фона сопряжено со снижением потенциальной выгоды от трансплантации: АТП может незначительно улучшить прогноз по сравнению с лечением диализом

Факторы, определяющие вероятность трансплантации и ее результаты

ГИСТОСОВМЕСТИМОСТЬ

- Broad / split HLA?
- Количество эпитопных несовпадений?
- Иммунодоминантные а/г и нежелательные сочетания фенотипов Д/Р
- И др.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

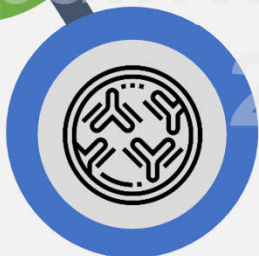
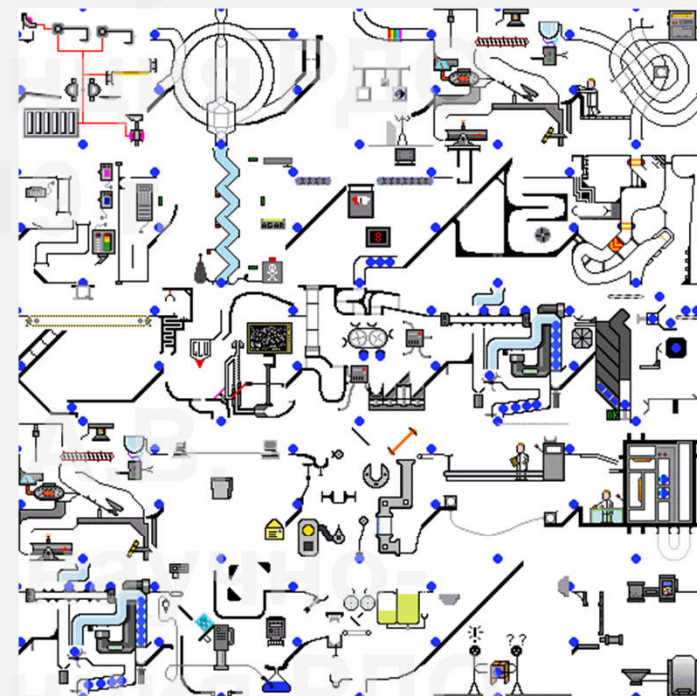
- Виртуальный кросс-матч?
- Новые чувствительные методики?
- А/т в анамнезе или на момент АТП?
- И др.

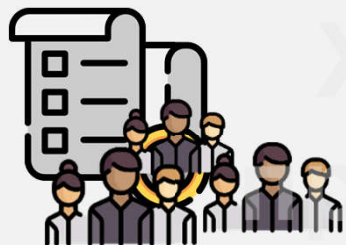
КОМОРБИДНЫЙ ФОН И ВОЗРАСТ

- Трансплантация почки пожилым пациентам?
- Трансплантация при сахарном диабете?
- И др.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОЖИДАНИЯ

- Влияние популяционной частоты антигенов?
- Приоритет факторов риска на разных этапах?
- И др.

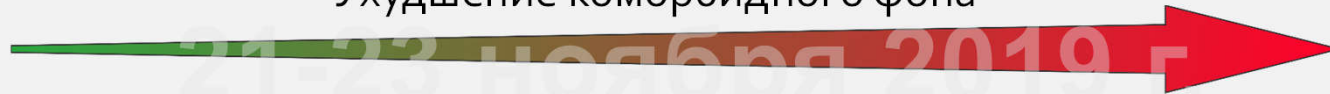




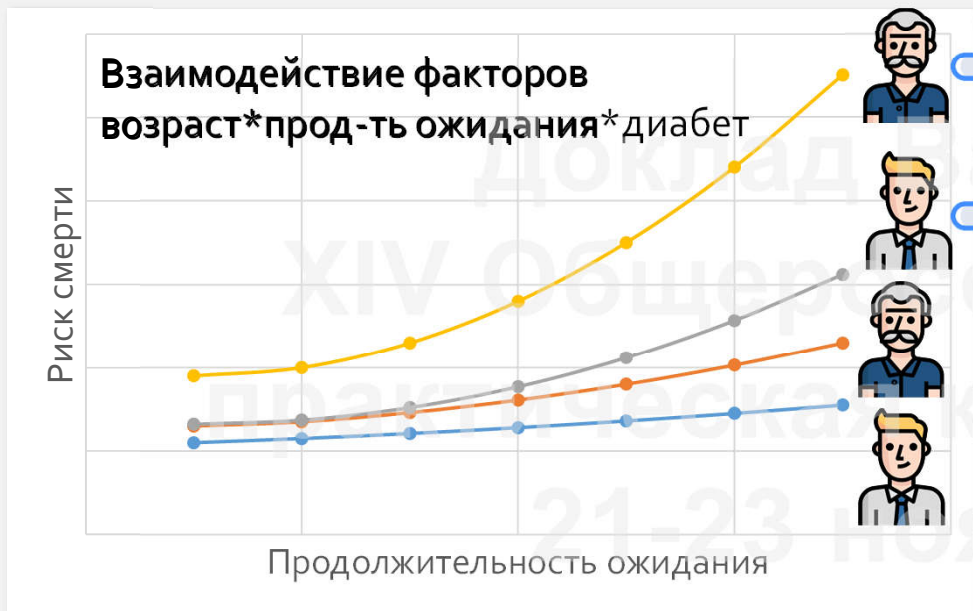
Ожидание трансплантации



Ухудшение коморбидного фона



EPTS



$$\begin{aligned}
 &0.047 * \text{MAX}(\text{Age} - 25, 0) + \\
 &-0.015 * \text{Diabetes} * \text{MAX}(\text{Age} - 25, 0) + \\
 &0.398 * \text{Prior Solid Organ Transplant} + \\
 &-0.237 * \text{Diabetes} * \text{Prior Solid Organ Transplant} + \\
 &0.315 * \log(\text{Years on Dialysis} + 1) + \\
 &-0.099 * \text{Diabetes} * \log(\text{Years on Dialysis} + 1) + \\
 &0.130 * (\text{Years on Dialysis} = 0) + \\
 &-0.348 * \text{Diabetes} * (\text{Years on Dialysis} = 0) + \\
 &1.262 * \text{Diabetes}
 \end{aligned}$$

«Процесс распределения донорских органов по сути своей заключается в подборе оптимальной пары донор-реципиент, который должен обеспечивать, с одной стороны, справедливое и равноправное получение донорских органов всеми нуждающимися пациентами, а с другой стороны, обеспечивать наилучшие результаты выполняемых трансплантаций для обеспечения максимально эффективного результата лечения пациентов.»

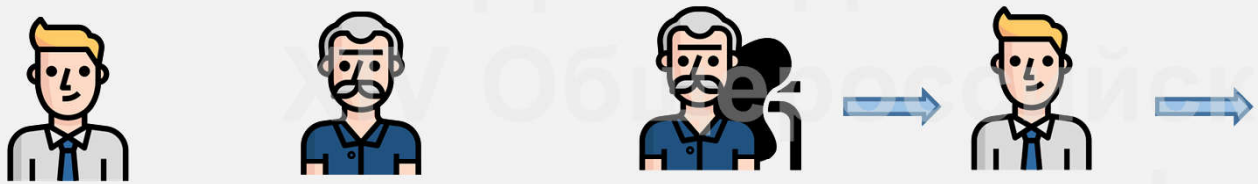
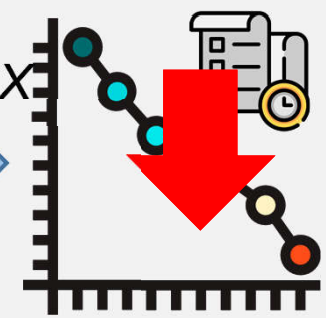


- Отсутствие оценки качества донорской почки.
- Искусственно ограниченная доступность трансплантации для сенсibilизированных кандидатов.

Отсутствие интегральных механизмов для выбора пары донор-реципиент
«...обеспечивать доступность трансплантации донорских органов в **худшем состоянии** для кандидатов в лучшем состоянии всем нуждающимся...»



1. Не использованный потенциал донорской почки.
2. Ухудшение прогноза для кандидатов в лучшем состоянии



1. Высокий риск возврата в ЛО в худшем состоянии.
2. Снижение доступности АТП для пациентов в худшем состоянии

«...для обеспечения максимально эффективного результата лечения пациентов...»

- Увеличение выживаемости пациентов в листе ожидания может быть достигнуто двумя путями:
 - снижение негативного воздействия факторов риска, актуальных для больных ХБП,
 - оптимизация селекции пары донор-реципиент (т.к. трансплантация почки является основной и предпочтительной причиной выбытия пациентов из ЛО)
- Второй путь не сопряжен со значительными материальными затратами, но требует начала масштабного многоцентрового исследования в национальном масштабе. Это задача может и должна быть решена в ближайшие годы

- Несвершенство современной системы распределения донорских органов в РФ, вероятно, частично компенсируется локальными координационными советами.
- Выведение распределения органов из зоны ответственности локальных координационных советов, внедрение единой политики распределения донорских органов и выбора конкретного реципиента с учетом актуальных для нашей страны особенностей доноров, реципиентов, трансплантологических центров позволит снизить субъективность принимаемых решений и, возможно, улучшить результаты трансплантации.

Простого пути, увы, нет.

- Система распределения донорских органов не может быть просто скопирована.
[PMID: 30577160, 27550146, 24903739]
- Для формирования эффективной научно-обоснованной национальной политики распределения донорских почек необходимо создание единого регистра, отвечающего потребностям актуальной программы развития трансплантологической помощи.
- Минимальное количество валидных наблюдений, по предварительным оценкам, должно составлять не менее 5-6 тысяч наблюдений.



XIV Общероссийская научно-
техническая конференция РДО
23-25 ноября 2019 г.

Ватазина А.В.
Общероссийская научно-
техническая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.



Благодарю за внимание!