

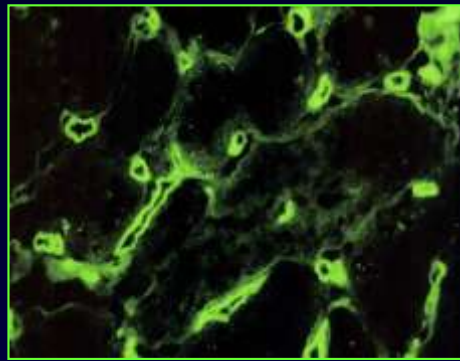
Диагностика и лечение отторжения в поздние сроки после трансплантации почки

Столяревич Е.С

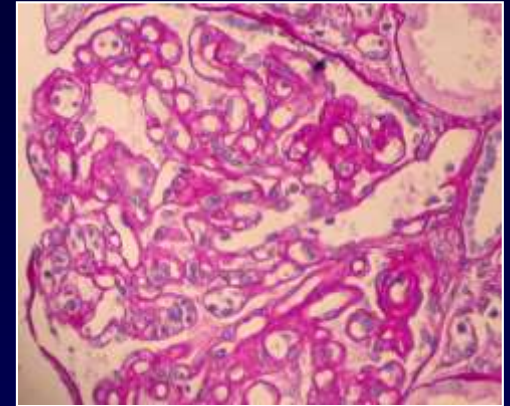
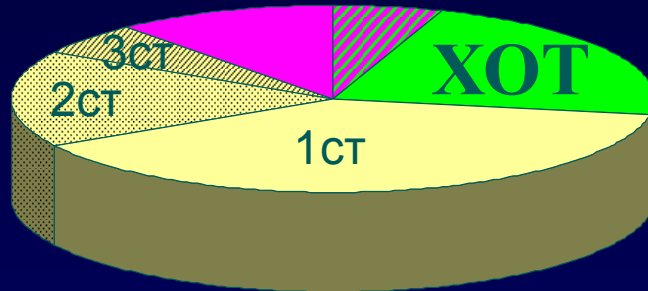
ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов имени
академика В.И.Шумакова, Москва

Кафедра нефрологии фТДО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

ХТГ

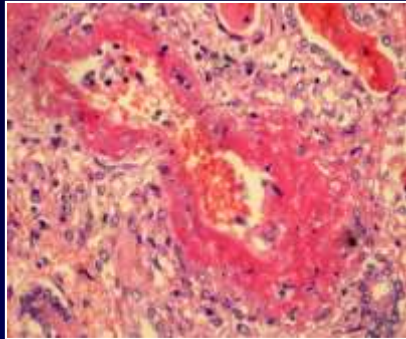


Гуморальное
отторжение

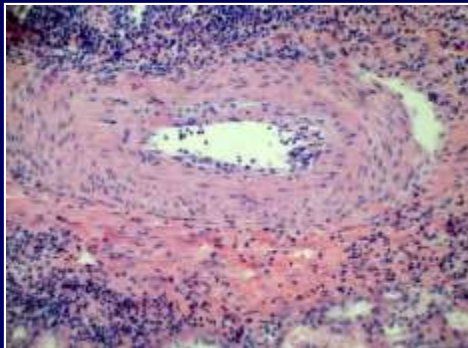


артериопатия

некротизирующий
артериит (Banff III)

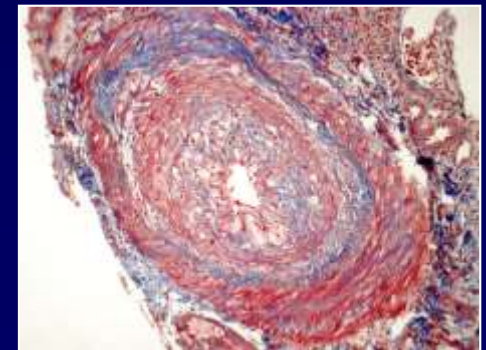
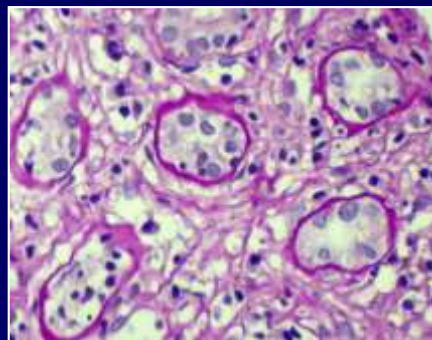


интимальный
артериит (Banff II)



Острое клеточное
отторжение

Интерстициальное
клеточное (Banff 1)



Острое отторжение

```
graph TD; A[Острое отторжение] --> B[преимущественно Т-клеточное]; A --> C[антитело-опосредованное]; B --> D[Тубуло интерстициальное]; B --> E[Сосудистое клеточное]; C --> F[Сосудистое гуморальное]; C --> G[Микроциркуляторное];
```

преимущественно Т-клеточное

антитело-опосредованное

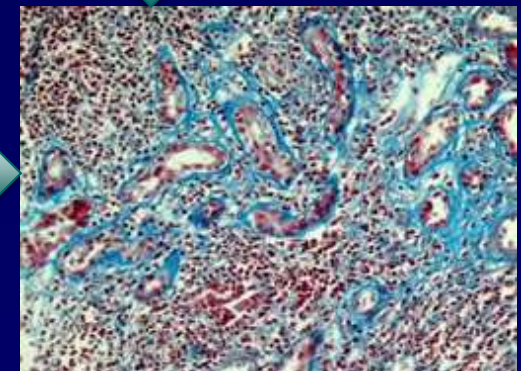
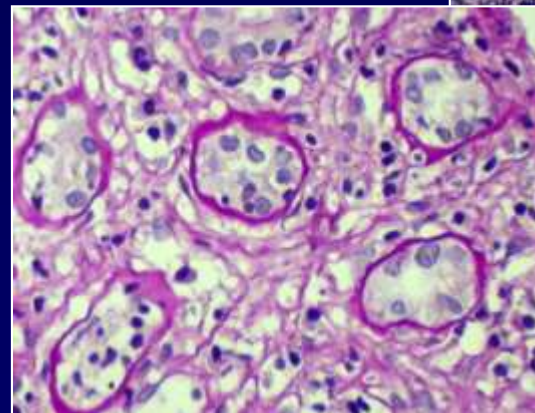
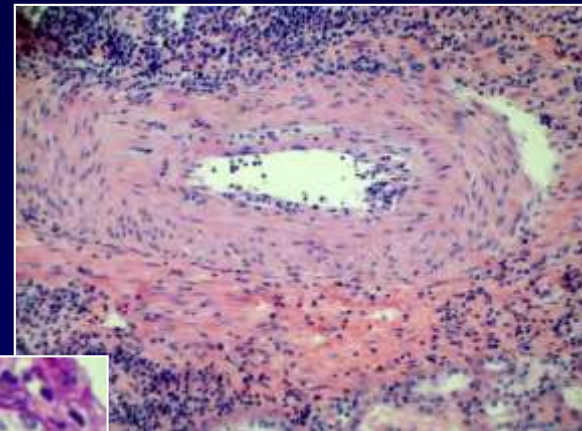
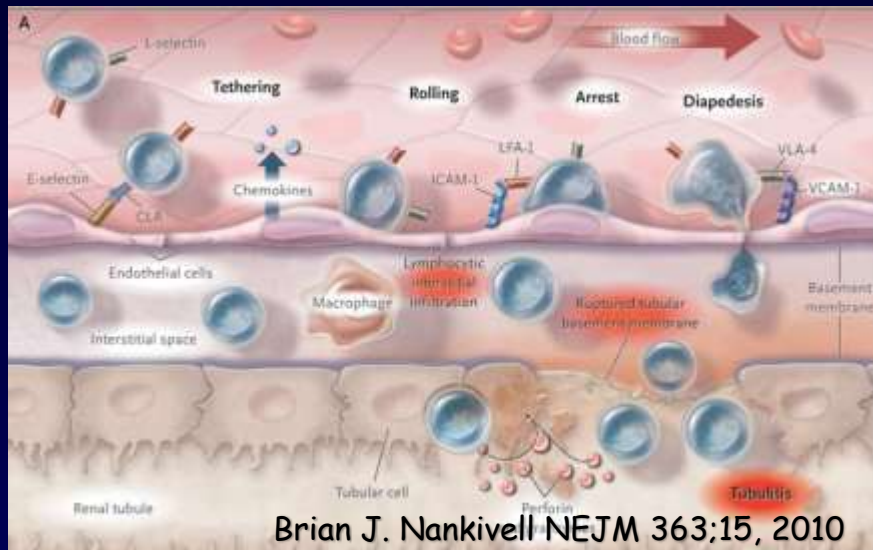
**Тубуло
интерстициальное**

**Сосудистое
клеточное**

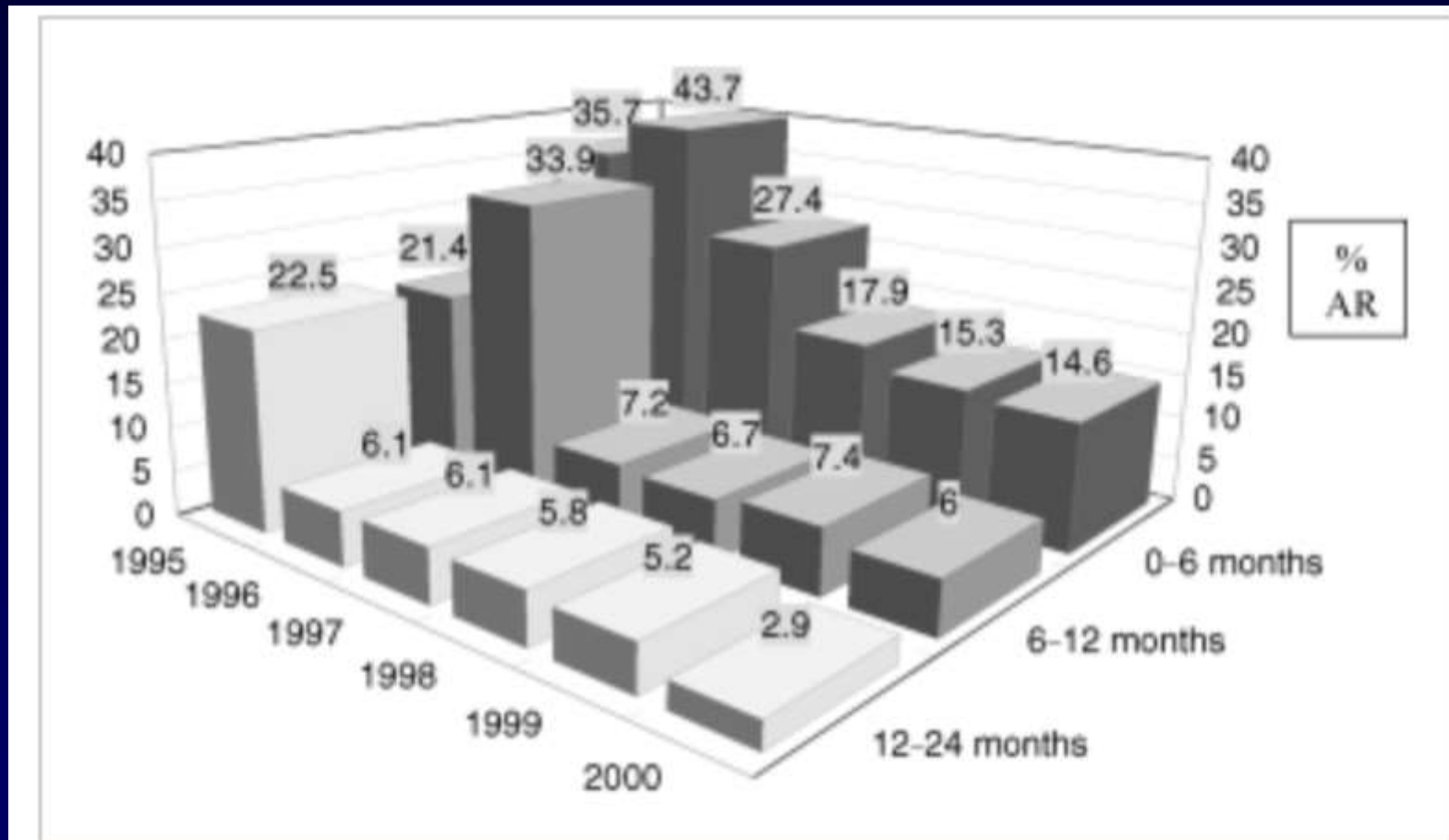
**Сосудистое
гуморальное**

**Микро-
циркуляторное**

клеточное отторжение



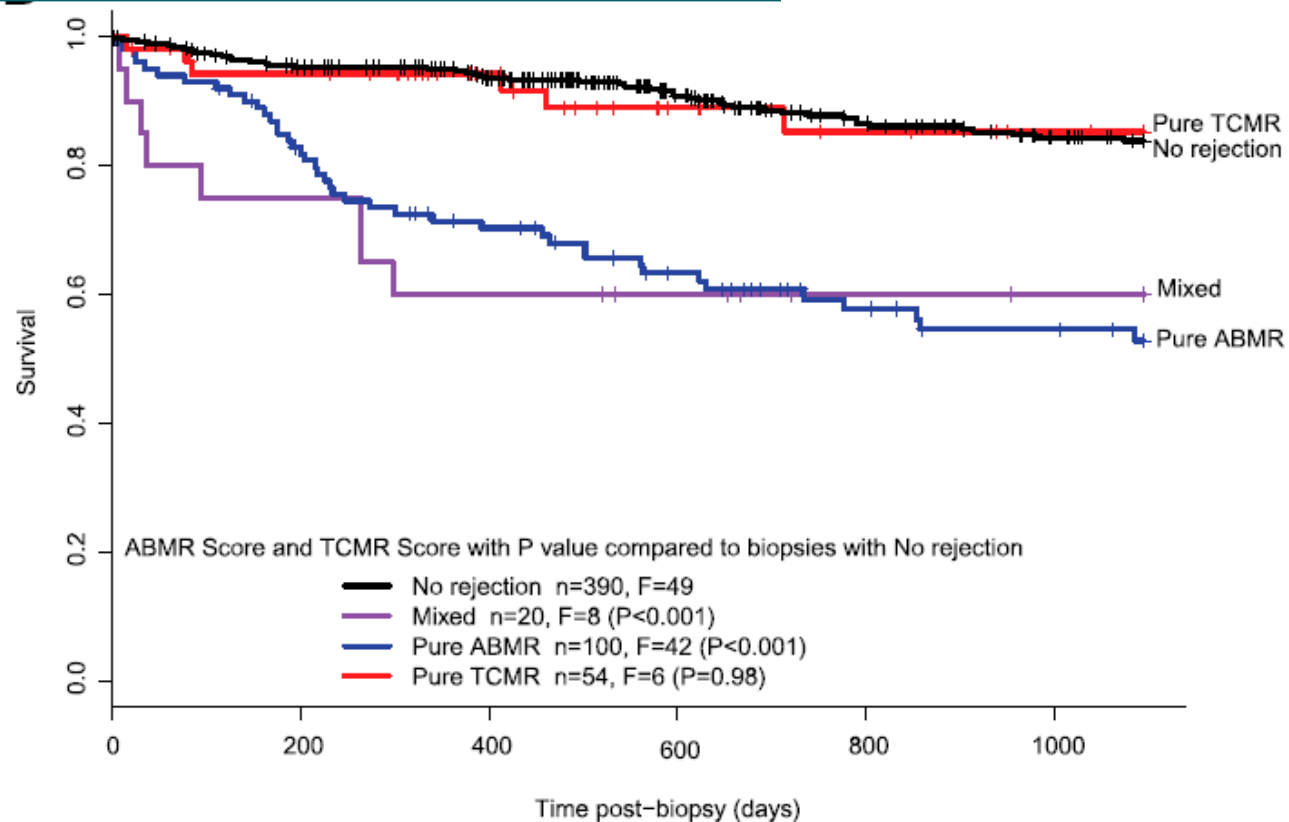
Частота выявления острого отторжения в зависимости от срока после АТП



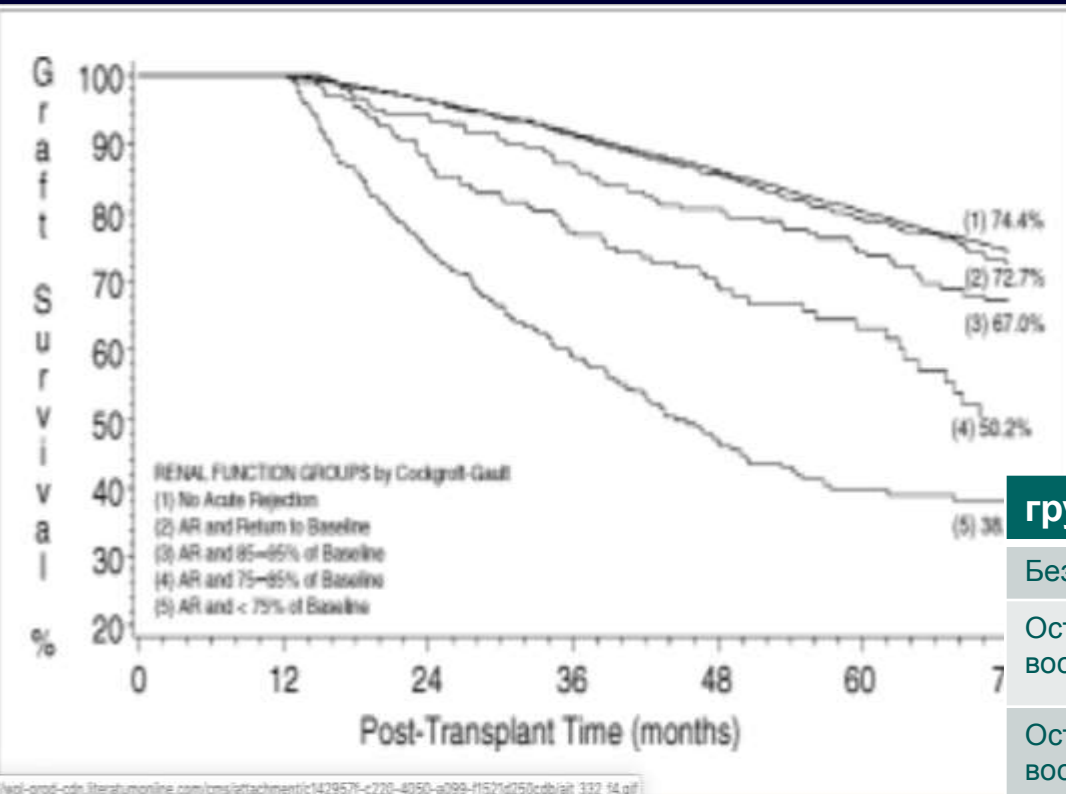
Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients

Philip F. Halloran,*† Jessica Chang,* Konrad Famulski,** Luis G. Hidalgo,** Israel D. R. Salazar,* Maribel Merino Lopez,* Arthur Matas,[§] Michael Picton,[‡] Declan de Freitas,[¶] Jonathan Bromberg,** Daniel Serón,^{††} Joana Sellarés,^{††} Gunilla Einecke,** and Jeff Reeve**

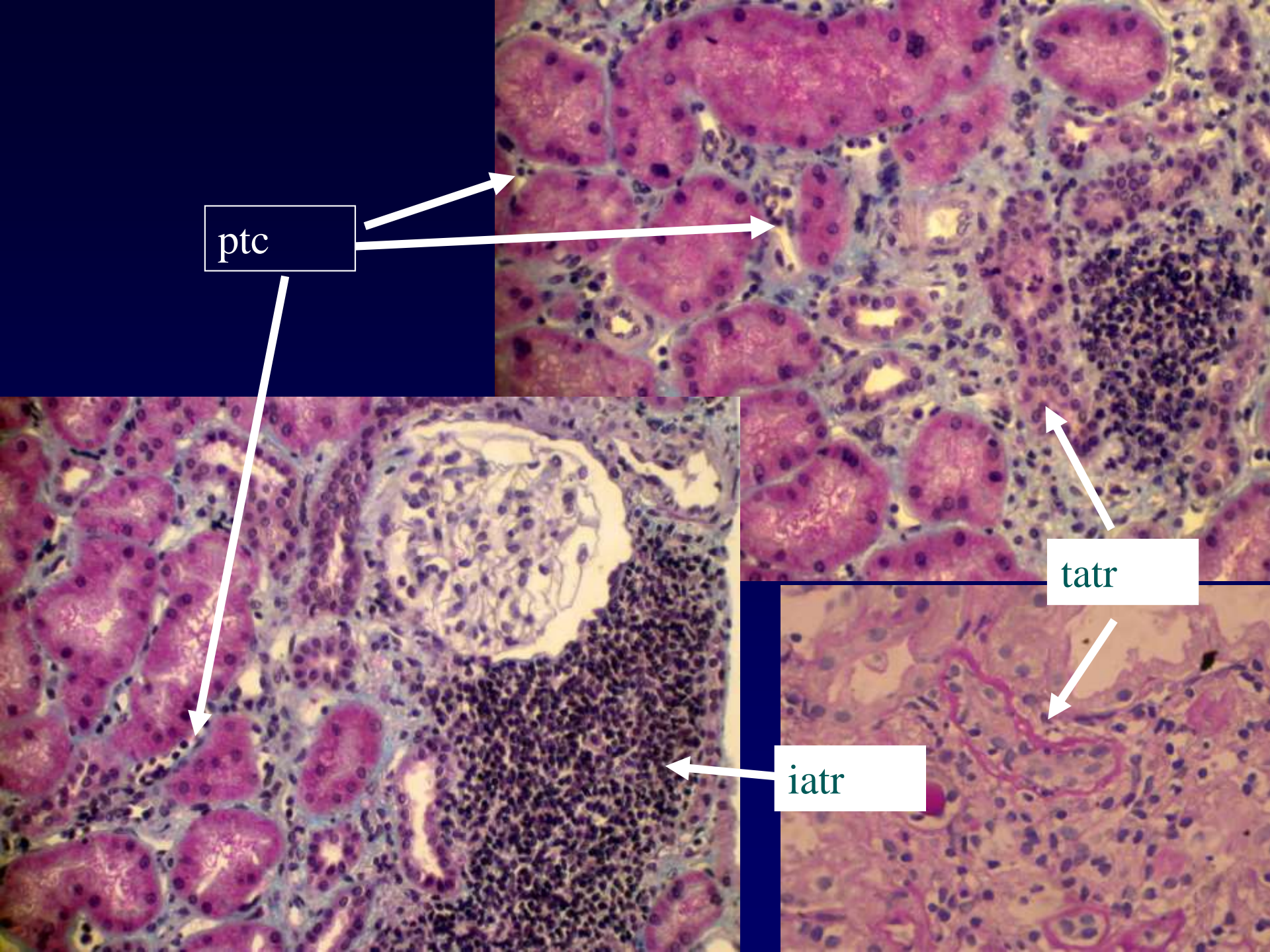
*Alberta Transplant Applied Genomics Centre, Edmonton, Alberta, Canada; †Department of Medicine, Division of Nephrology and Transplant Immunology and ‡Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; §Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota;

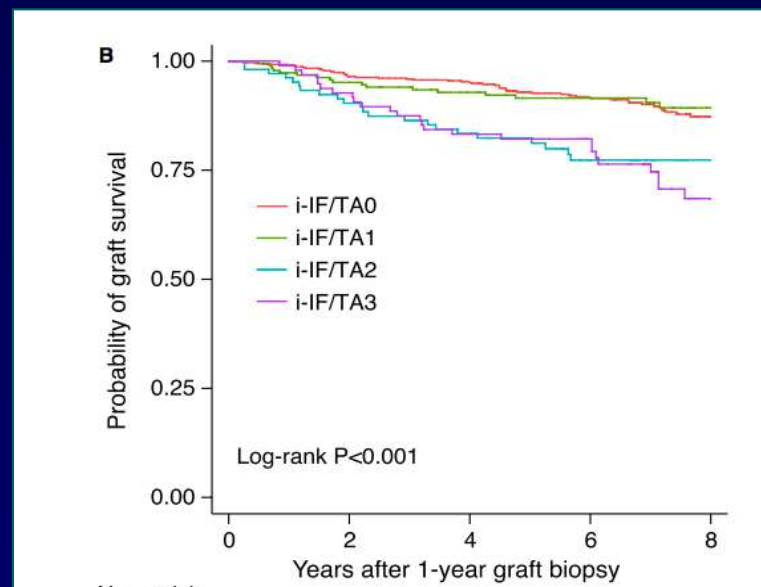
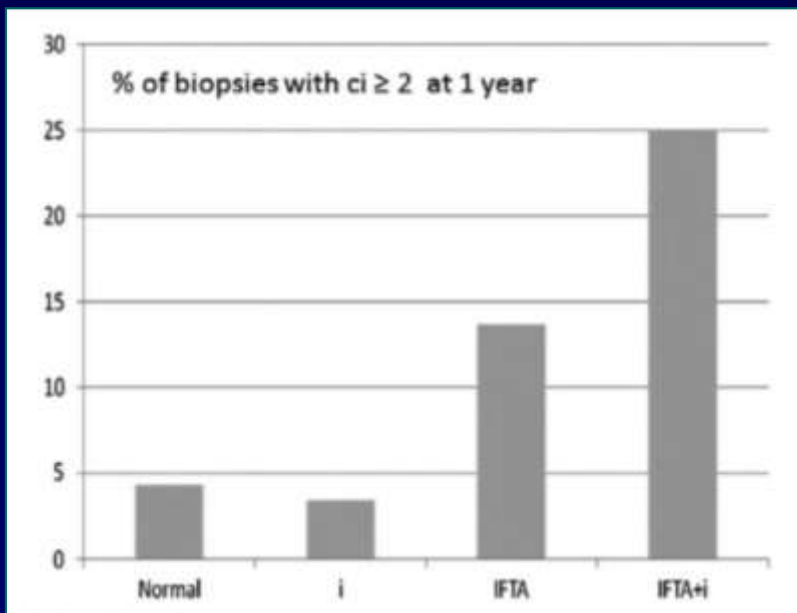
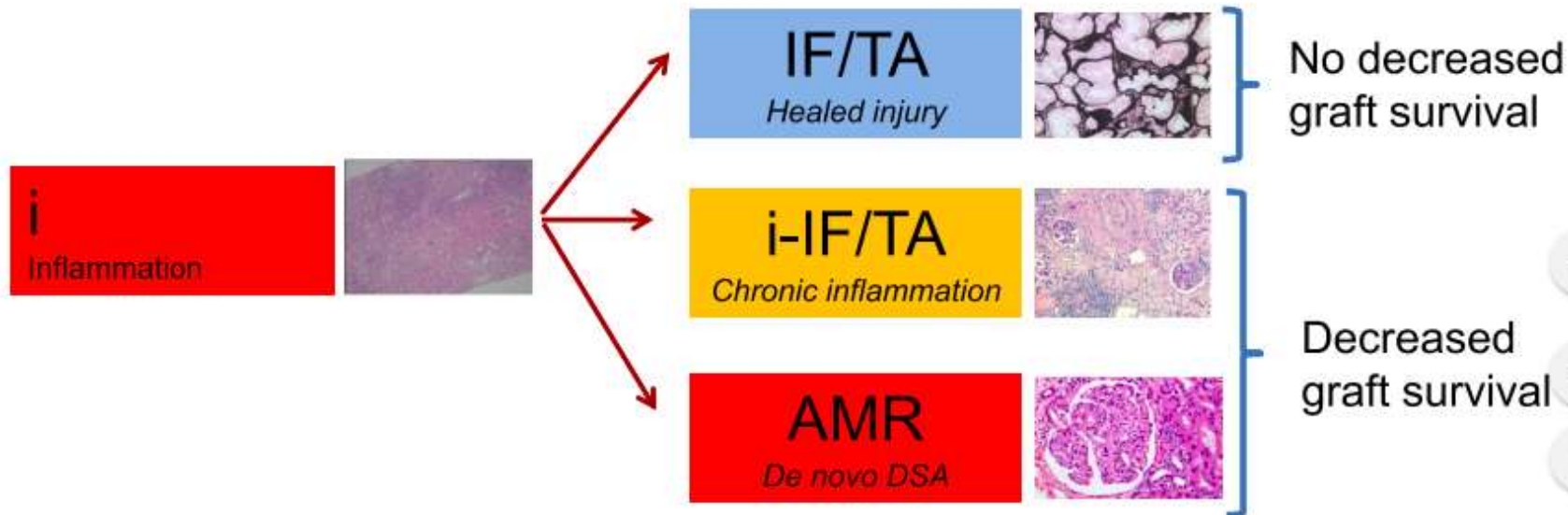


Влияние кризов отторжения на отдаленные результаты АТП

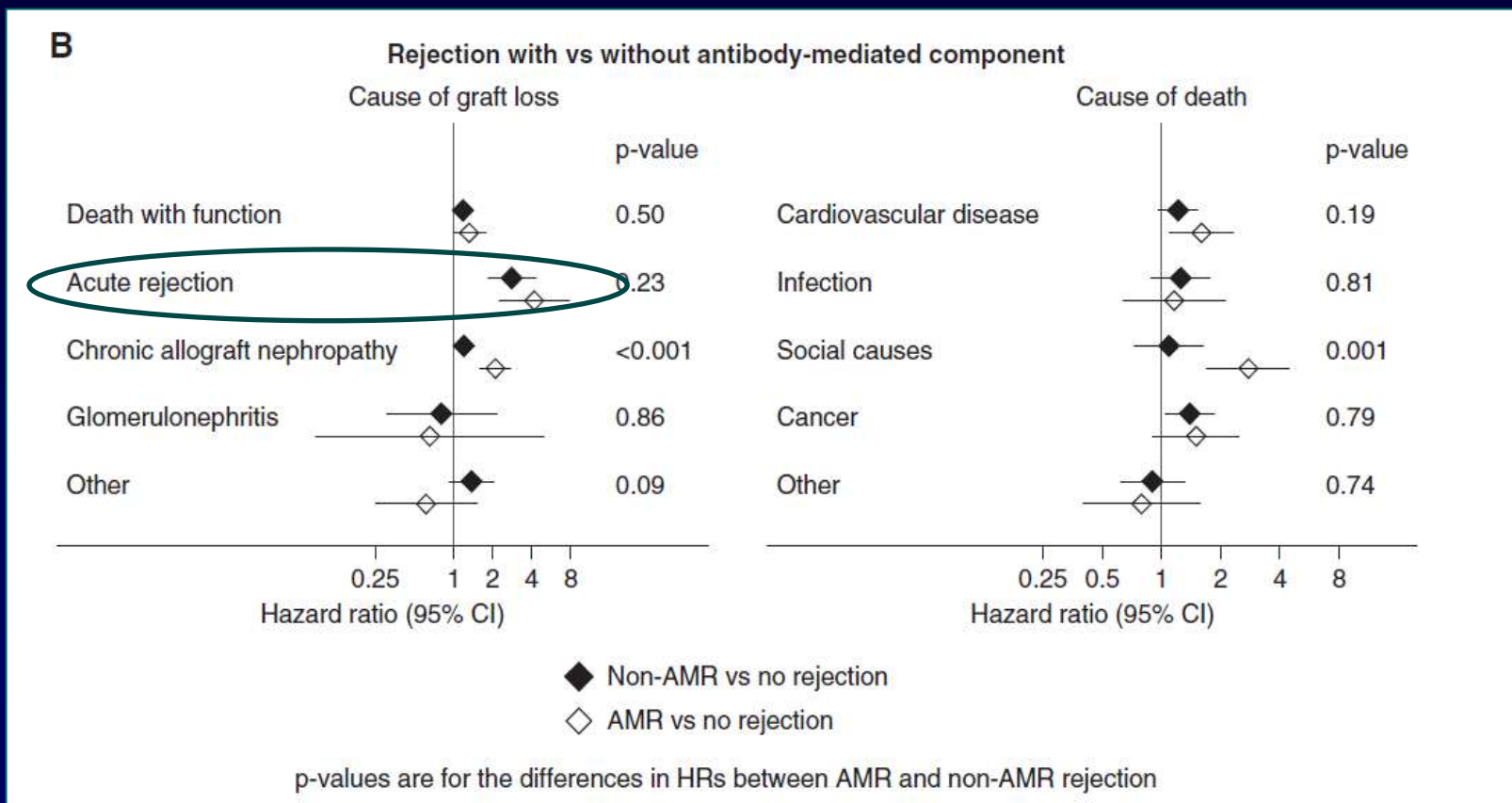


группы	HR	CI
Без отторжения	1	
Острое отторжение с восстановлением функции 95-100%	1,067	0,882 – 1,291
Острое отторжение с восстановлением функции 85-95%	1,223	0,874 – 1,713
Острое отторжение с восстановлением функции 75-85%	2,739	2,024 – 3,705
Острое отторжение с восстановлением функции <75%	5,130	4,332 – 6,076



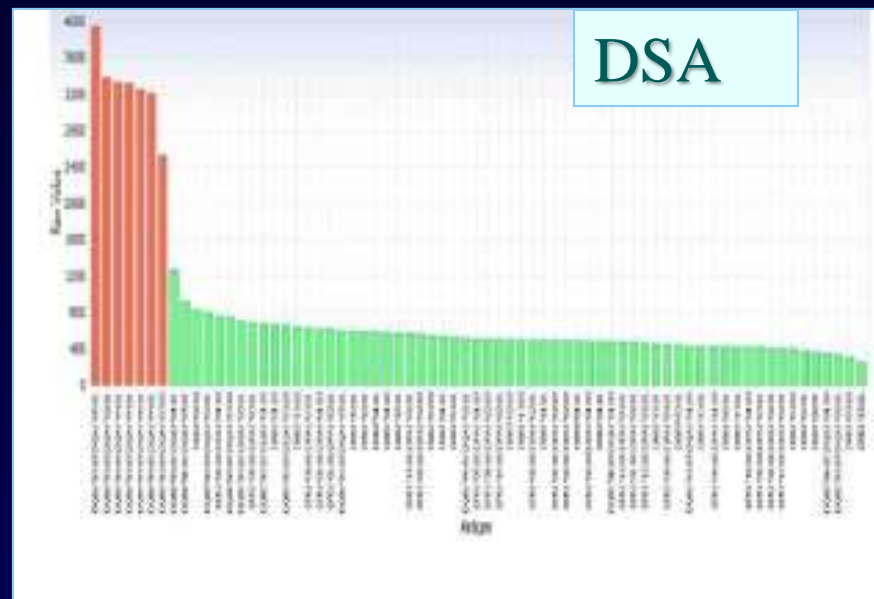
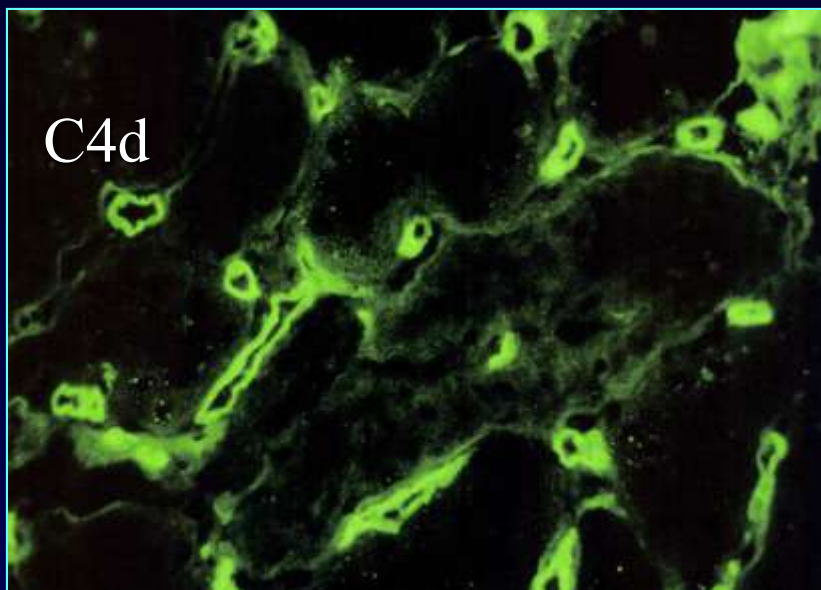


Отдаленный прогноз в зависимости от перенесенного в первые 6 месяцев месяцев отторжения



Clayton A (2019) Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis JASN 30: 1697–1707,

Критерии гуморального отторжения (Banff 2002)



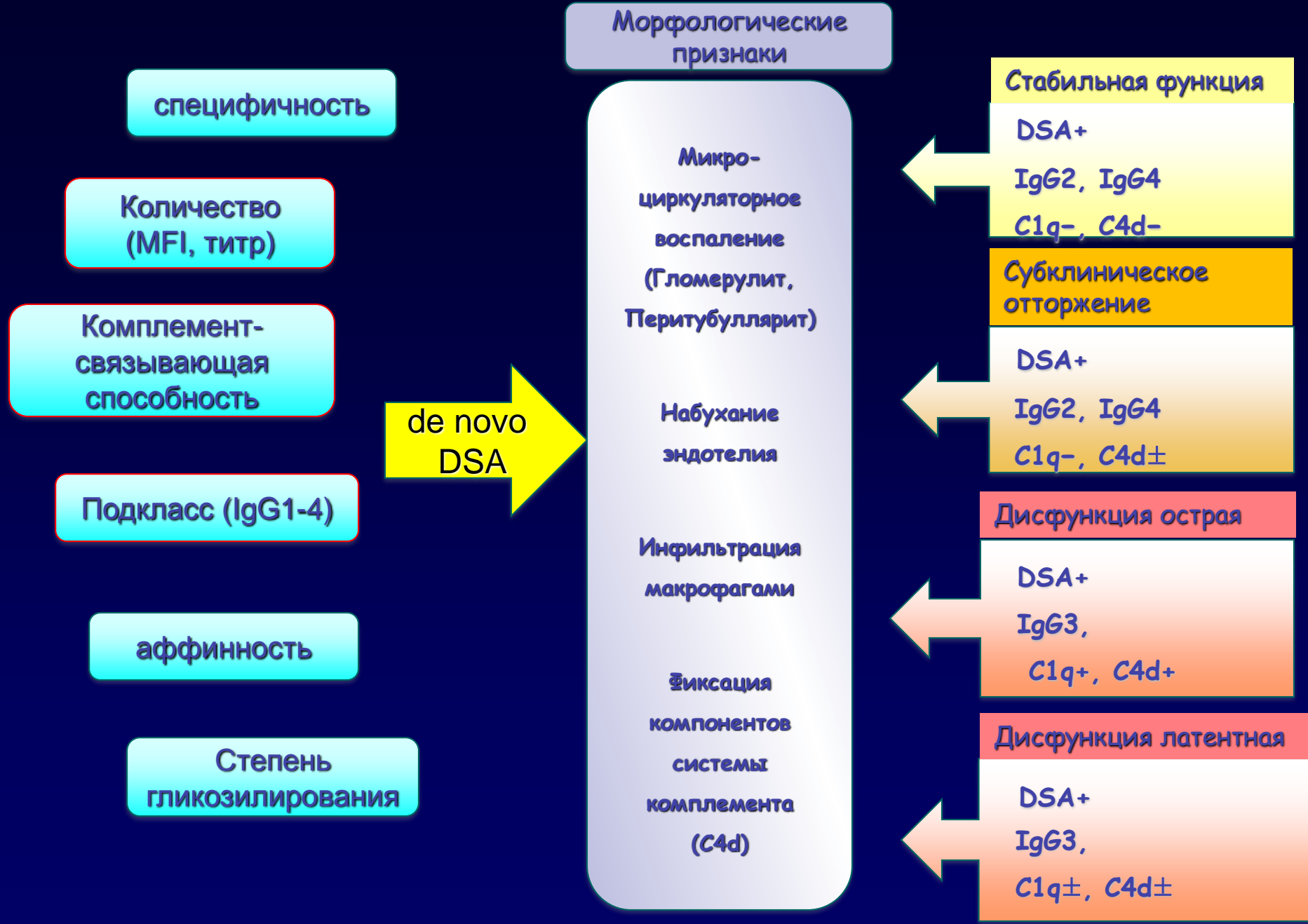
ОКН

Микроциркуляторное воспаление: нейтрофилы в капиллярах клубочка и/или перитубулярных капиллярах
Артериит

Хроническая трансплантационная гломерулопатия

Хроническая трансплантационная васкулопатия

Расщепление базальной мембраны ПТТК



Возможности диагностики гуморального отторжения

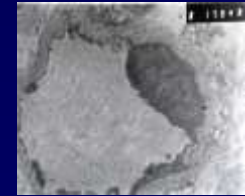
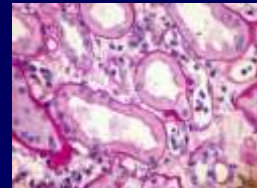
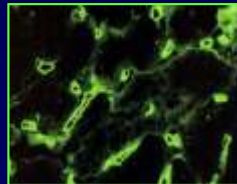
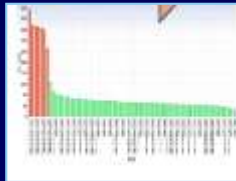
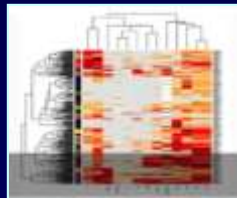
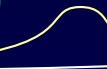
Определение Анти-HLA-AT

Протокольные биопсии

Индикационные биопсии

ENDATs

Креатинин
протеинурия



↓ ИСТ

ТСМР

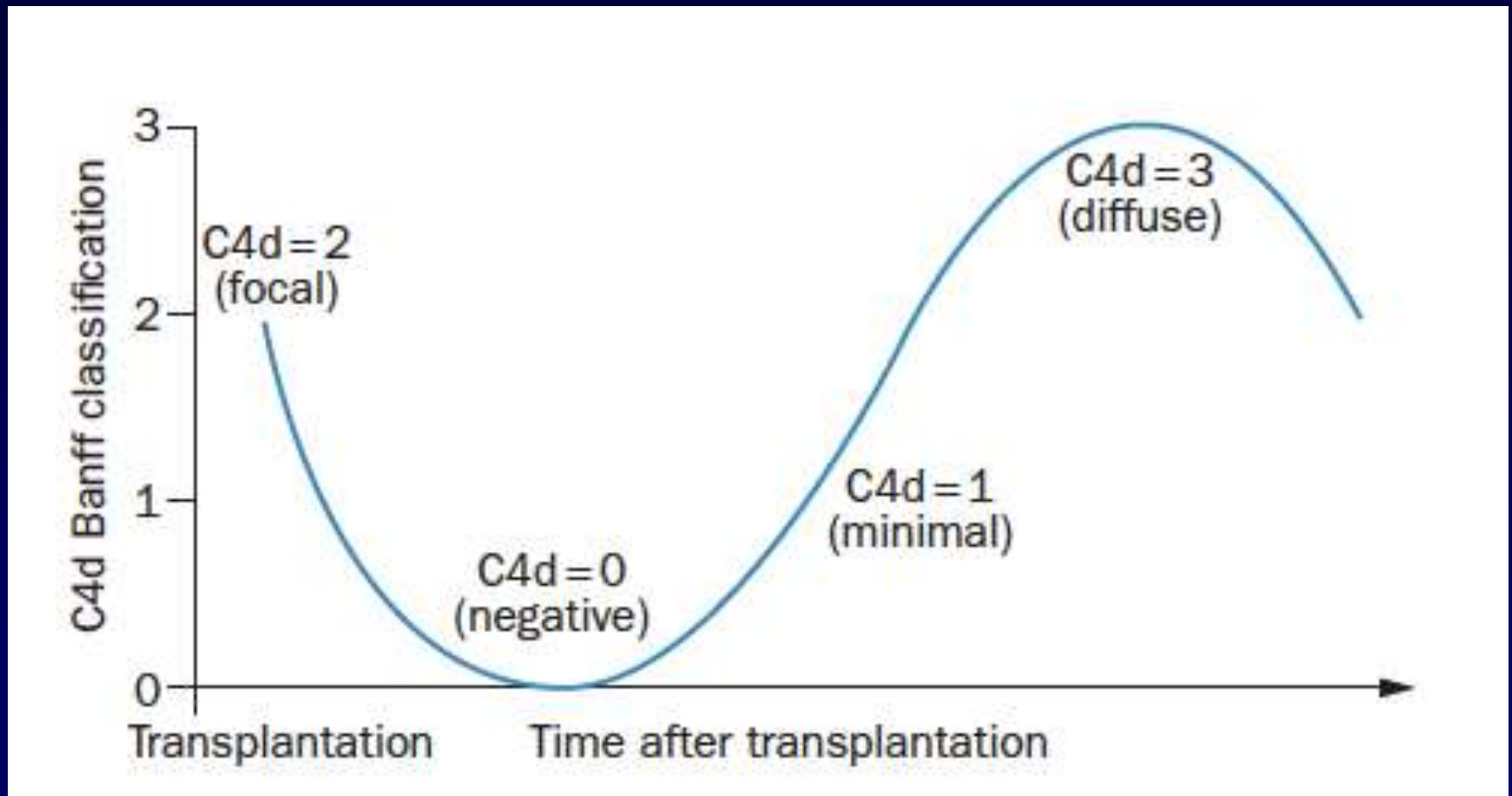
ДСА

активация
эндотелия

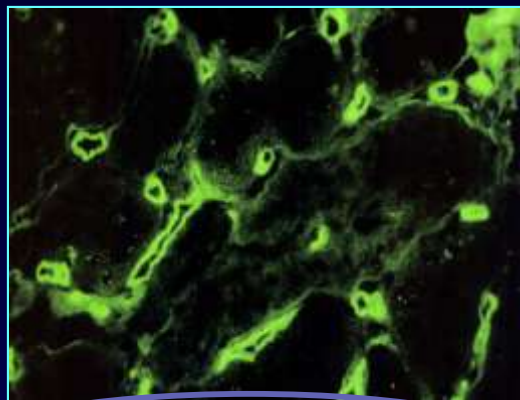
микроцирк
уляторное
воспаление

Репаративные
процессы

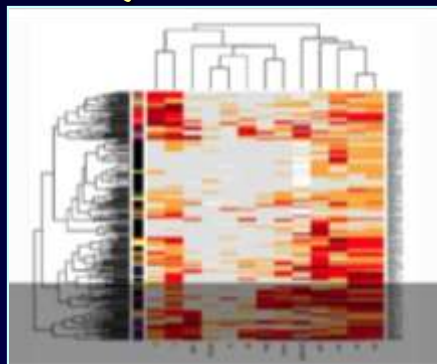
Динамика C4d в течение отторжения



Критерии активного гуморального отторжения (Banff 2017)



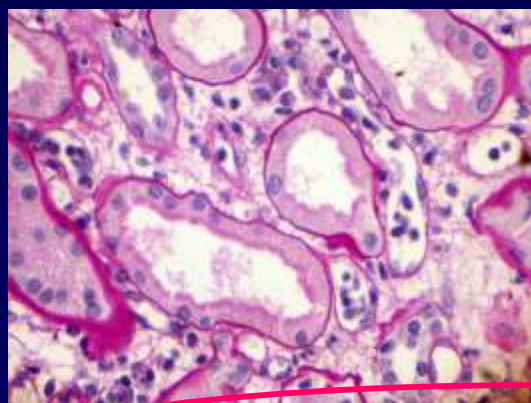
Свечение C4d на ПТК



Экспрессия генов активации эндотелия

Повреждение ткани почки:

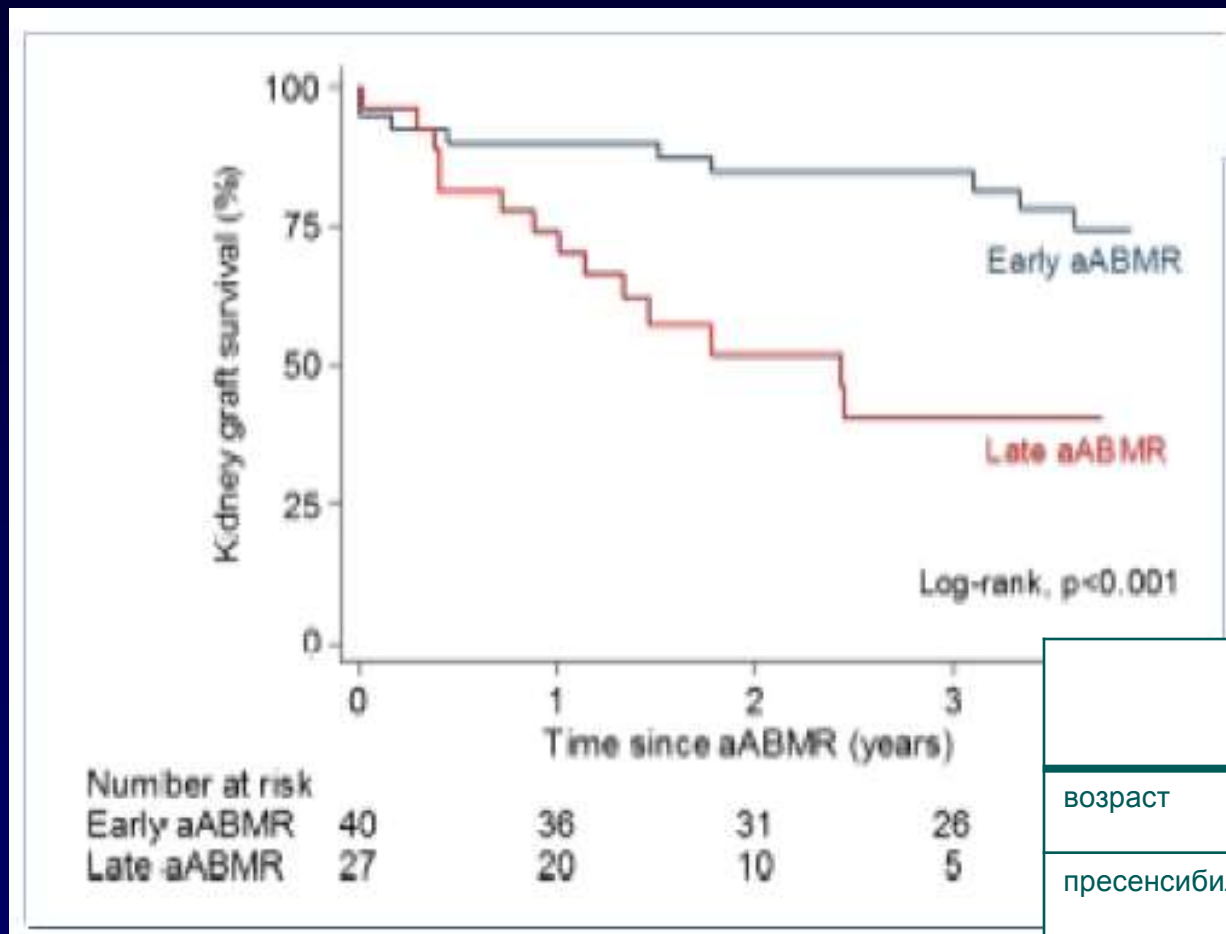
- ОКН (в отсутствие другой причины)
- Воспалительные клетки в капиллярах клубочка и/или ПТК [g > 0 и/или ptc > 0]
- ТМА (в отсутствие другой причины)
- Артериит



Микроциркуляторное воспаление [g + ptc] ≥ 2

DSA+ или C4d на ПТК

Различия в прогнозе в зависимости от сроков возникновения

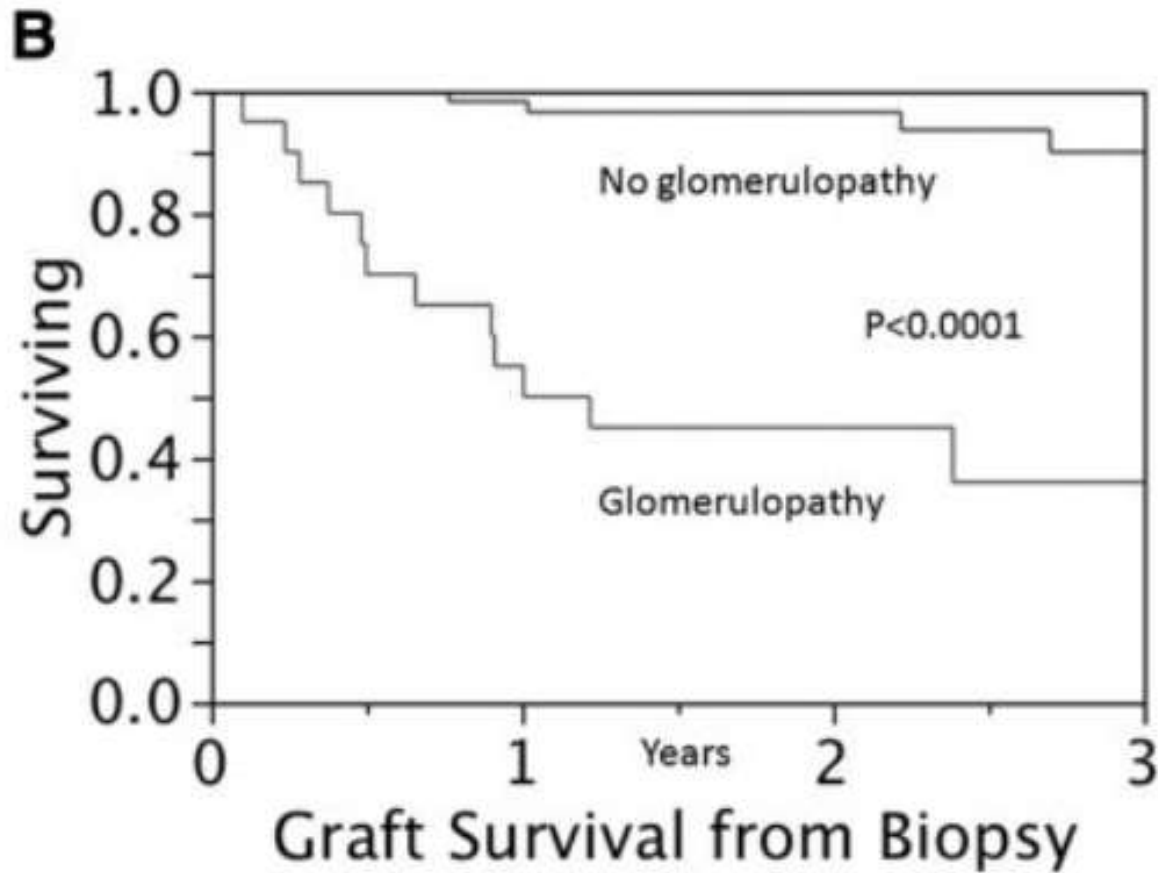


	раннее	позднее	P
возраст	50,9	37,9	0.001
пресенсибилизация	55%	15%	0.001
de-novo DSA	13%	52%	0.001
Субоптим ИСТ	0	56%	0.001

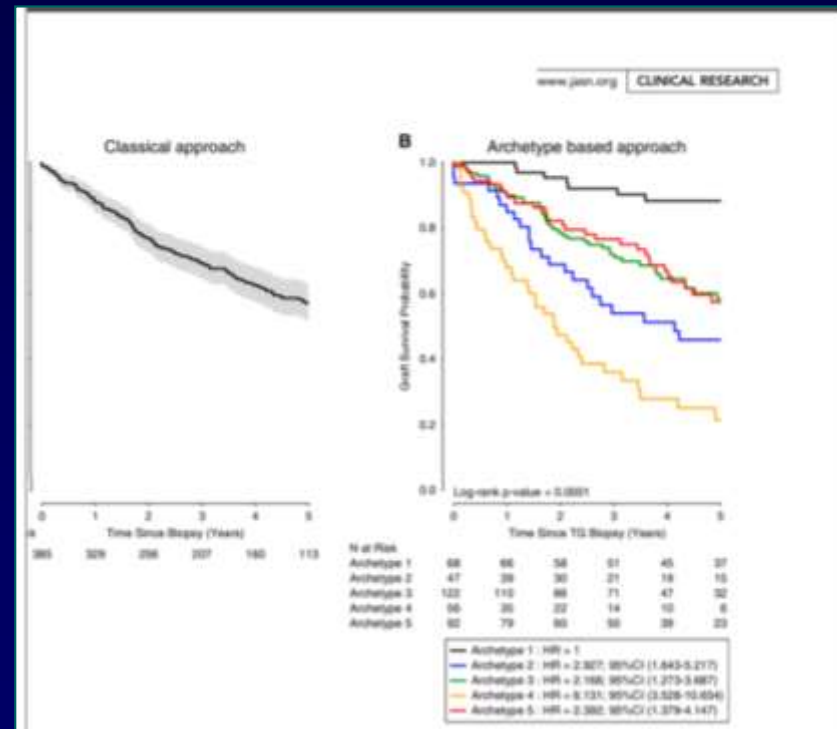
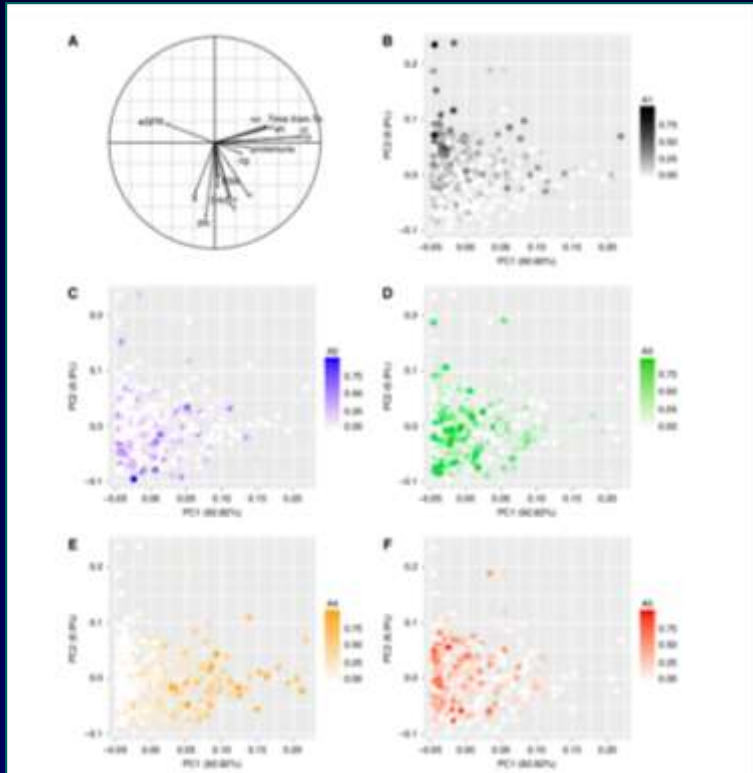
Клинико-морфологические варианты гуморального отторжения

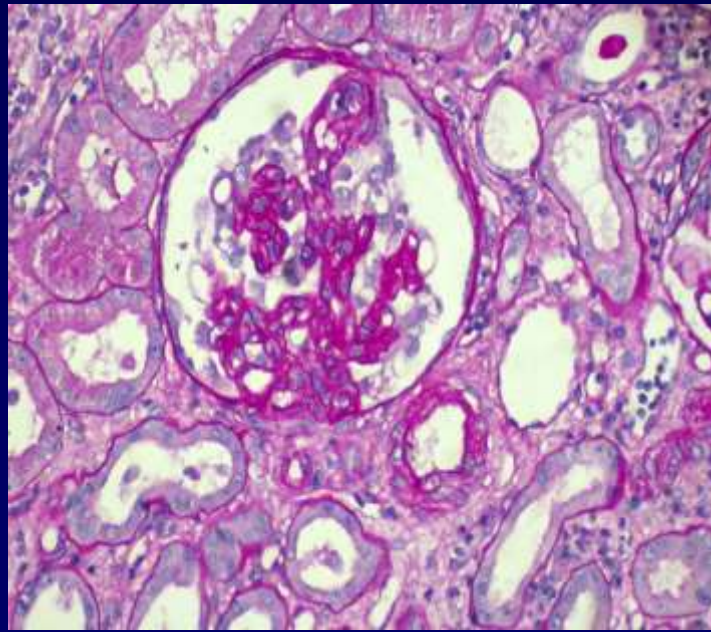
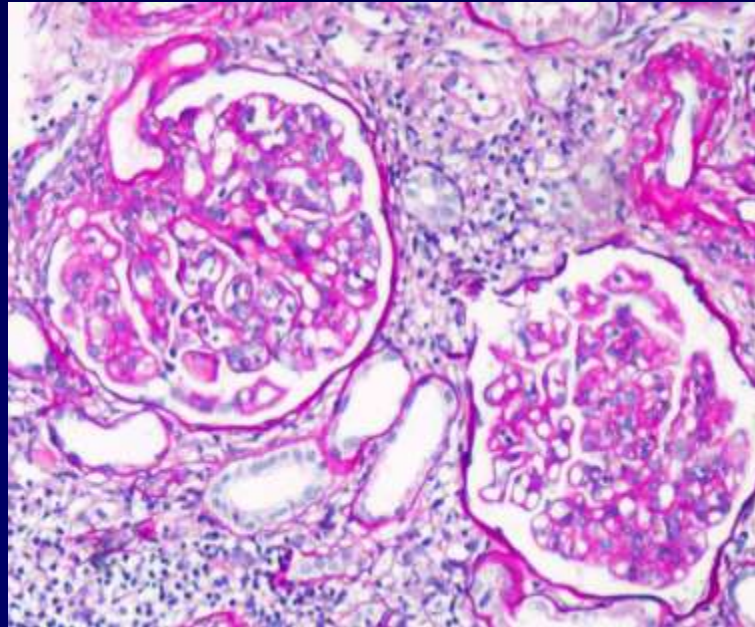
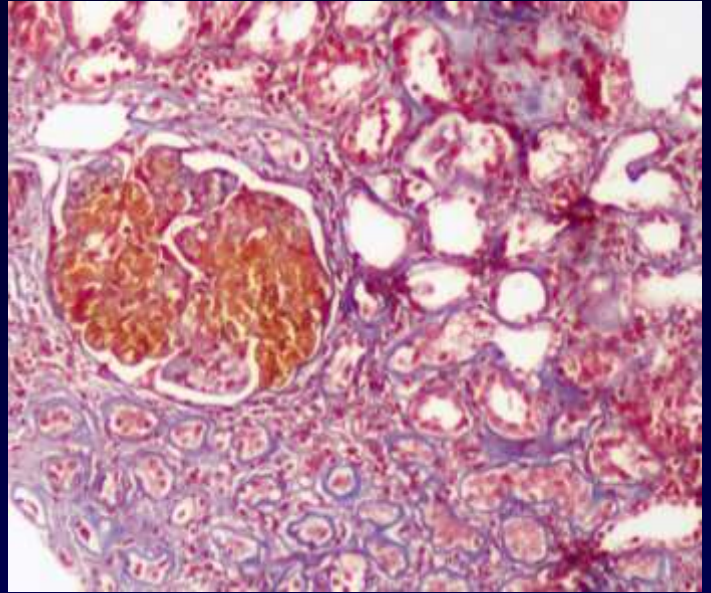
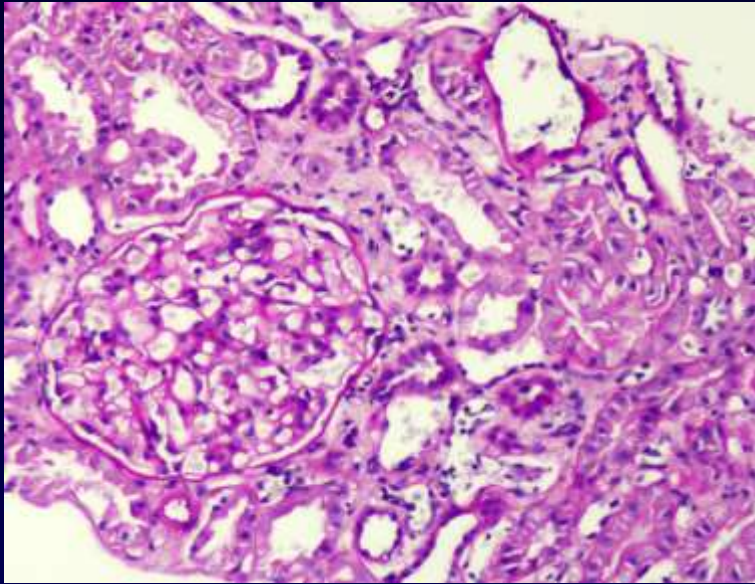
	Позднее острое	Позднее «тлеющее»	Стабильная функция
креатинин	490ммоль/л	156 ммоль/л	56 ммоль/л
Срок (мес)	60	61	49
C4d+	80%	39%	57%
Тубулит/васкулит	2,0/0,1	0,54/0	0,35/0
cg	0.25	0.92	0
Субоптим ИСТ	100%	53%	6%
Потеря трансплантата	57%	40%	0

Морфологические варианты гуморального отторжения



Морфологические варианты гуморального отторжения





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

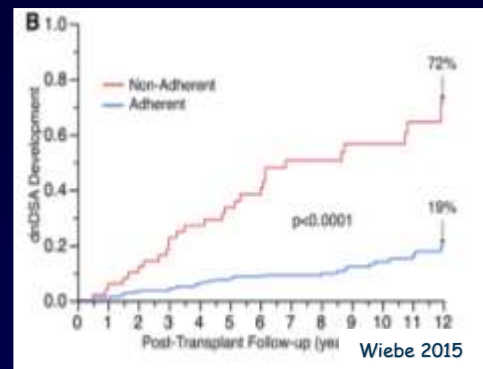
Очень высокий (десенсибилизация)	Высокий (DSA+ XM-)	Средний (DSA в анамнезе)	Низкий
DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA и Вх в 1 и 3мес	DSA в 1 мес	Мониторинг DSA в случае: non-compliance, ↓ ИСТ, дисфункции
После 12мес определение DSA в случае: non-compliance, изменения ИСТ, дисфункции трансплантата			

Недостаточная иммуносуппрессия как причина de-novo DSA

Пациент



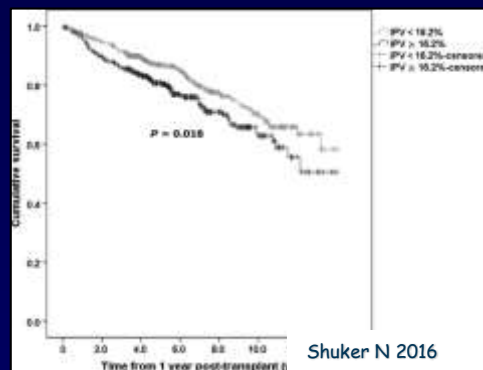
Некомплаентность



Препарат



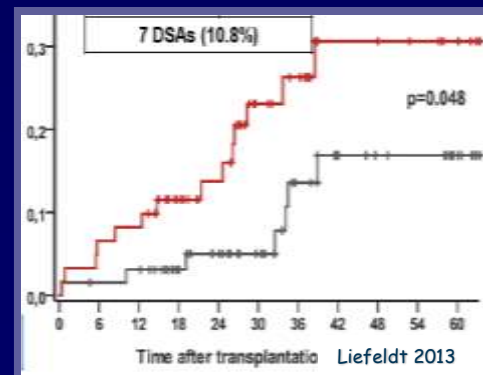
Высокая вариабельность концентраций



Врач



Минимизация ИСТ



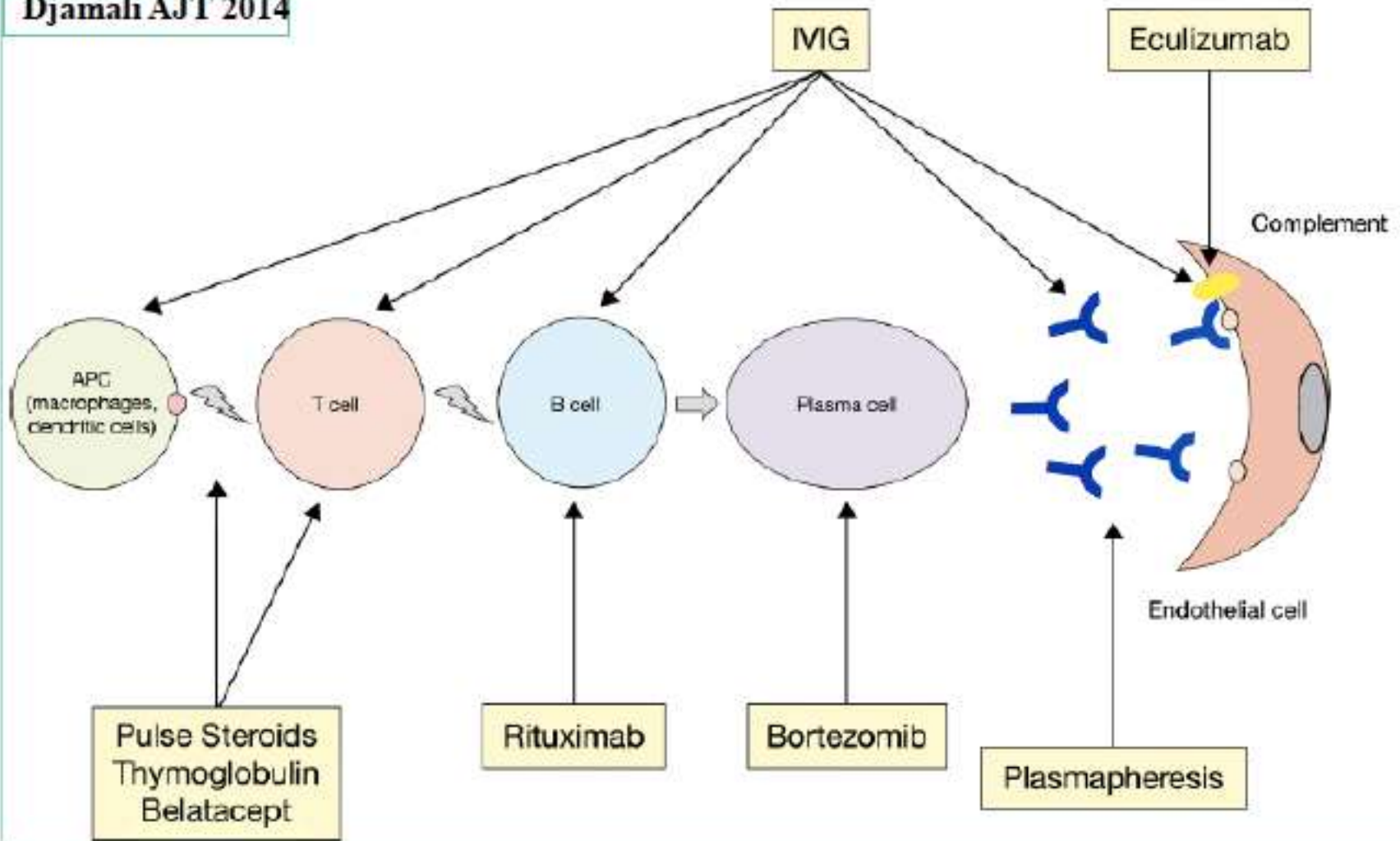
Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival.

Malheiro J¹, Santos S², Tafalo S³, Dias L², Martins S⁴, Fonseca I⁴, Almeida M⁴, Pedroso S², Beirão I⁴, Castro-Henriques A⁴, Cabrita A².

	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

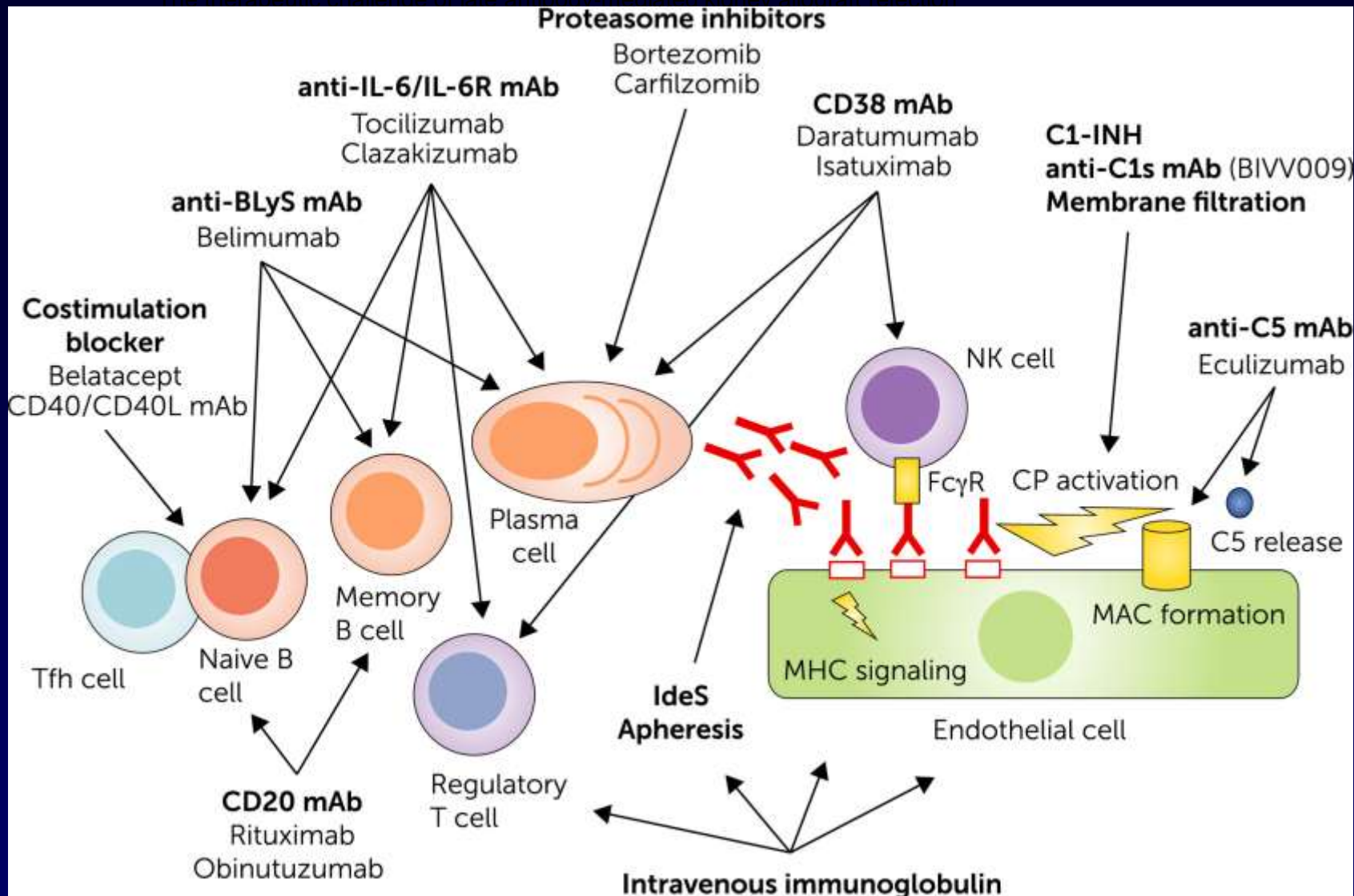
Возможности лечения гуморального отторжения

Djamali AJT 2014



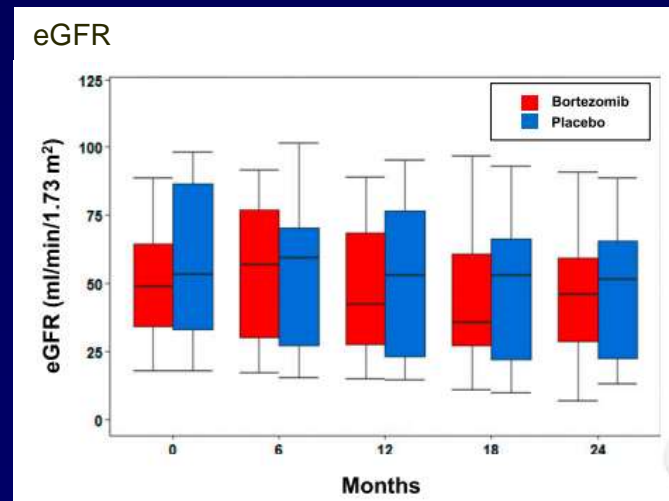
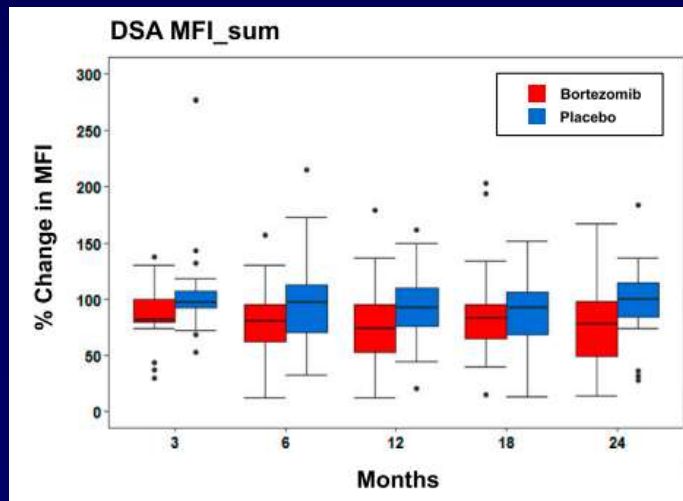
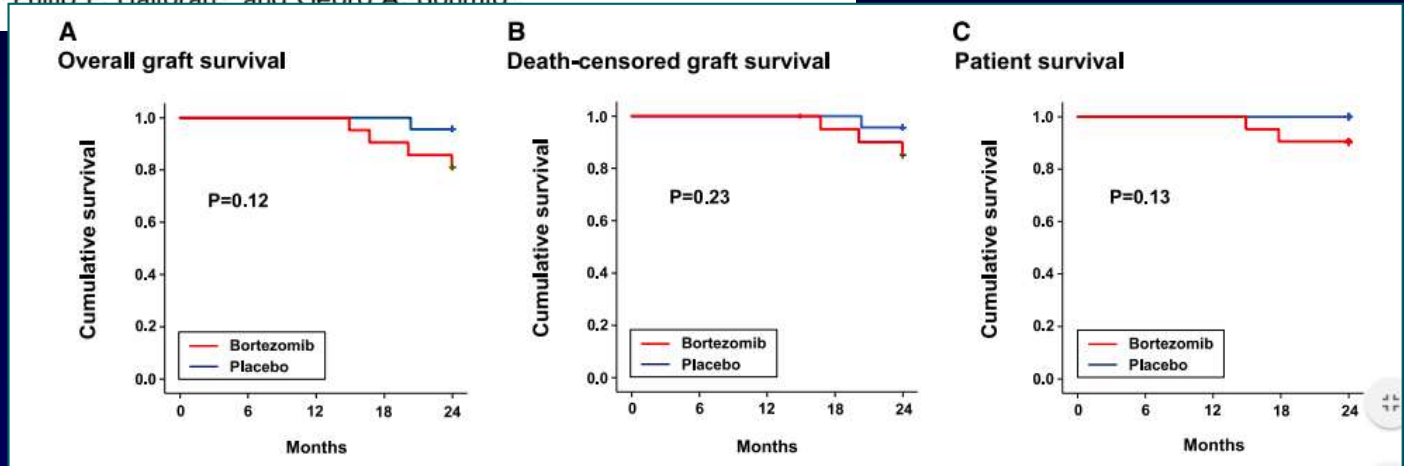
Лечение гуморального отторжения

- Плазмаферез № 6-7 с объемом замещения 1,5-2л и введением ВВИГ в дозе 0.1г/кг после каждого сеанса
- В/В иммуноглобулин (в суммарной дозе 1г/кг)
- Ритуксимаб 375 мг/м²
либо
- В/В иммуноглобулин - 2 г/кг
- Ритуксимаб 375 мг/м²

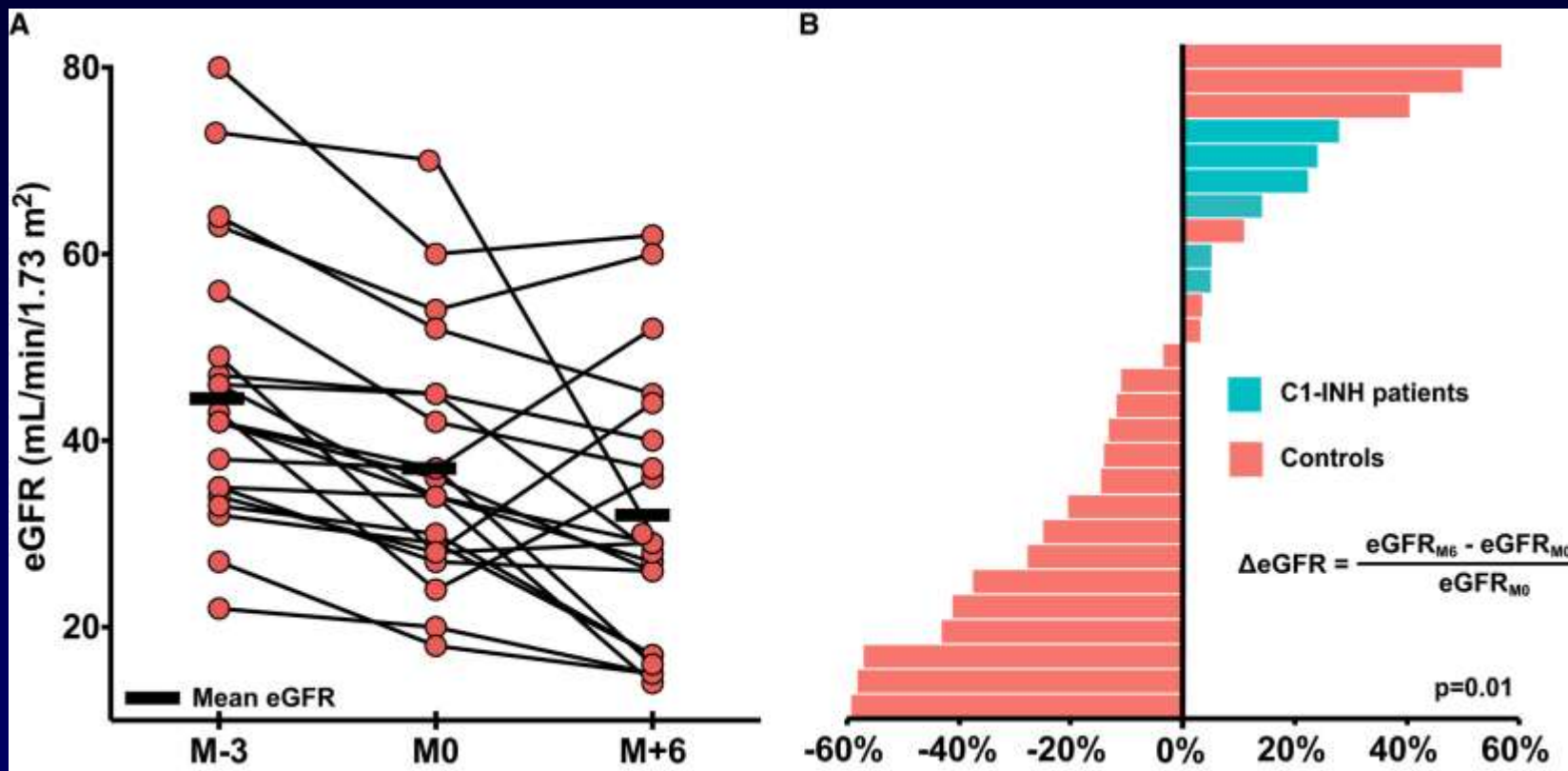


A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection

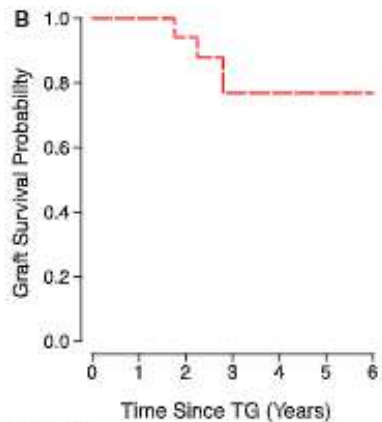
Farsad Eskandary,¹ Heinz Regele,² Lukas Baumann,³ Gregor Bond,¹ Nicolas Kozakowski,² Markus Wahrmann,¹ Luis G. Hidalgo,⁴ Helmuth Haslacher,⁵ Christopher C. Kaltenecker,¹ Marie-Bernadette Aretin,⁶ Rainer Oberbauer,¹ Martin Posch,³ Anton Staudenherz,⁷ Ammon Handisurya,¹ Jeff Reeve,⁸ Philip F. Halloran,⁸ and Georg A. Böhmig¹



Применение C1-ингибиторов при резистентном гуморальном отторжении

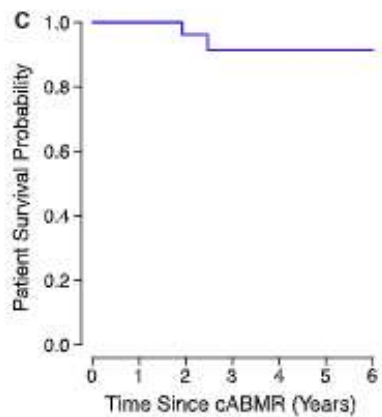


Применение Тоцилизумаба (анти-Interleukin-6 Рецептор антитела) при резистентном гуморальном отторжении



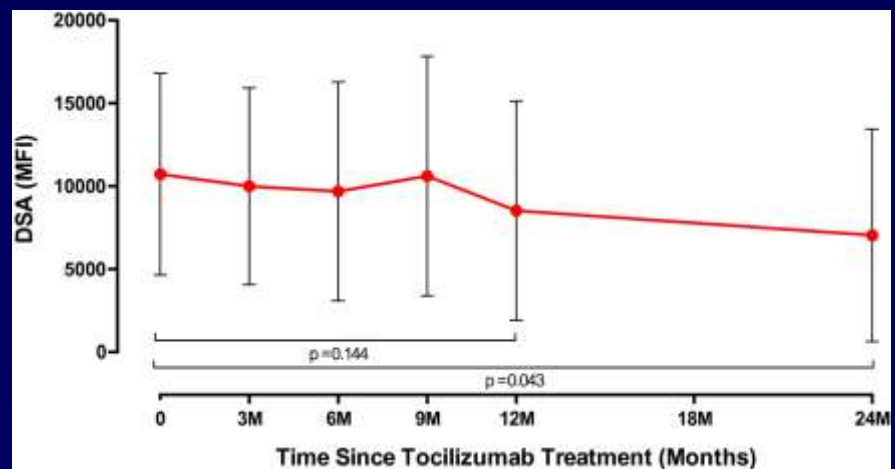
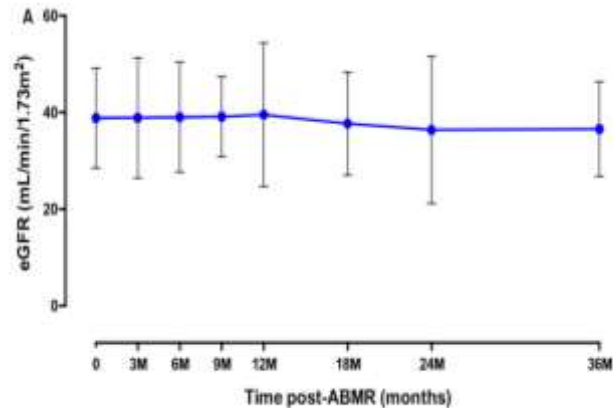
N at Risk

TCZ	0	1	2	3	4	5	6
TCZ	29	26	16	7	5	3	2



N at Risk

TCZ	0	1	2	3	4	5	6
TCZ	38	34	25	13	9	7	6



Раннее выявление гуморального отторжения

- Мониторинг уровня антител для раннего выявления de-novo DSA
- В случае выявления de-novo DSA выполнение биопсии с определением C4d
- При выявлении признаков острого гуморального отторжения - лечение с использованием ВВИГ, Ритуксимаба и ПФ