



МОНИКИ

1775

Селекция пары донор-реципиент
при трансплантации трупной почки:
вопросы без ответов

А.Б. Зулькарнаев

Доклад Зулькарнаева А.Б.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

- Я не нефролог, я - хирург-трансплантолог.

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Трейлер доклада:

- Научно-обоснованной политики распределения органов в России нет.

Доклад Зулькарнаева А.Б.

- Трансплантологи без вас, нефрологов, не справятся с ее разработкой.

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

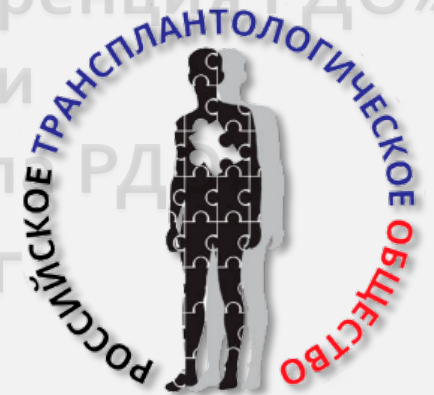
Выбор оптимальной пары донор-реципиент:



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: как этических, так и медицинских.
- Требуется мультидисциплинарного подхода.

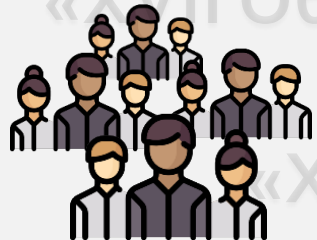
«Процесс распределения донорских органов по сути своей заключается в подборе оптимальной пары донор-реципиент, который должен обеспечивать, с одной стороны, справедливое и равноправное получение донорских органов всеми нуждающимися пациентами, а с другой стороны, обеспечивать наилучшие результаты выполняемых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



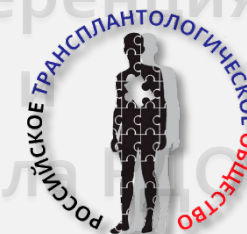
Включение в лист ожидания



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>

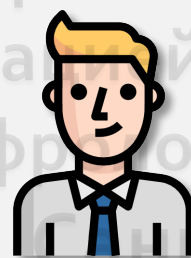
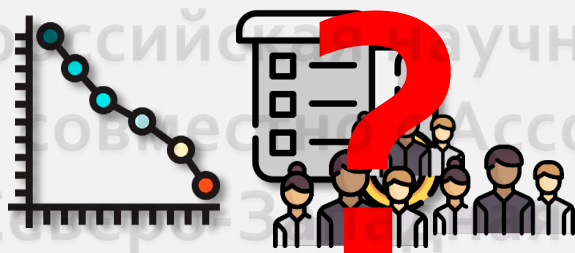
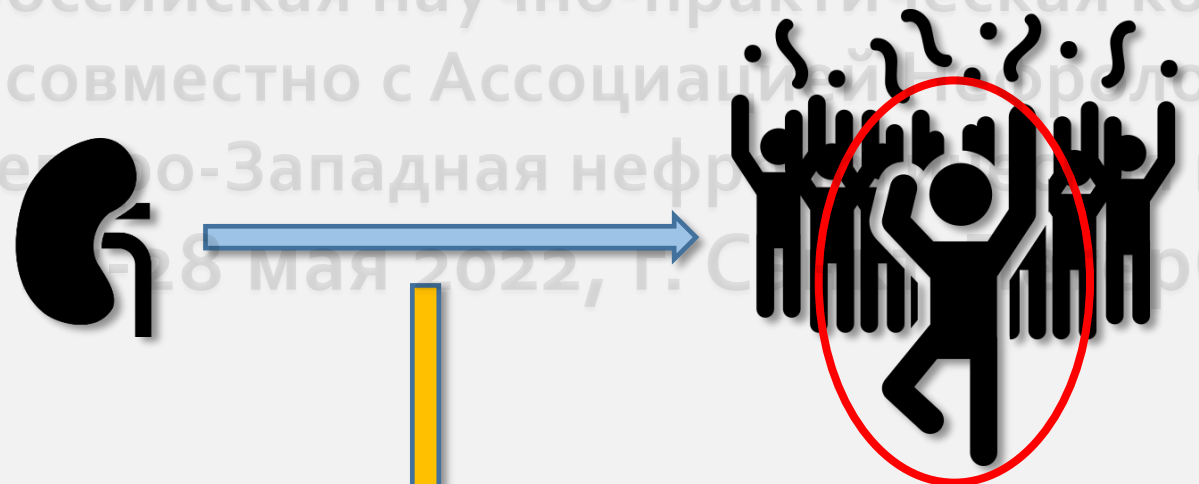
PMID: 24026881

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

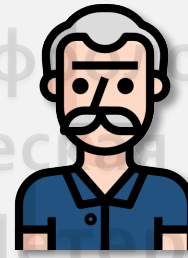
**ПОСМЕРТНОЕ ДОНОРСТВО
ОРГАНОВ
2016 год**

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

Консенсус: злокачественные новообразования и активный неконтролируемый инфекционный процесс



Утилитарный
подход



Пациент-ориентированный
подход

Выбор пары донор-реципиент:

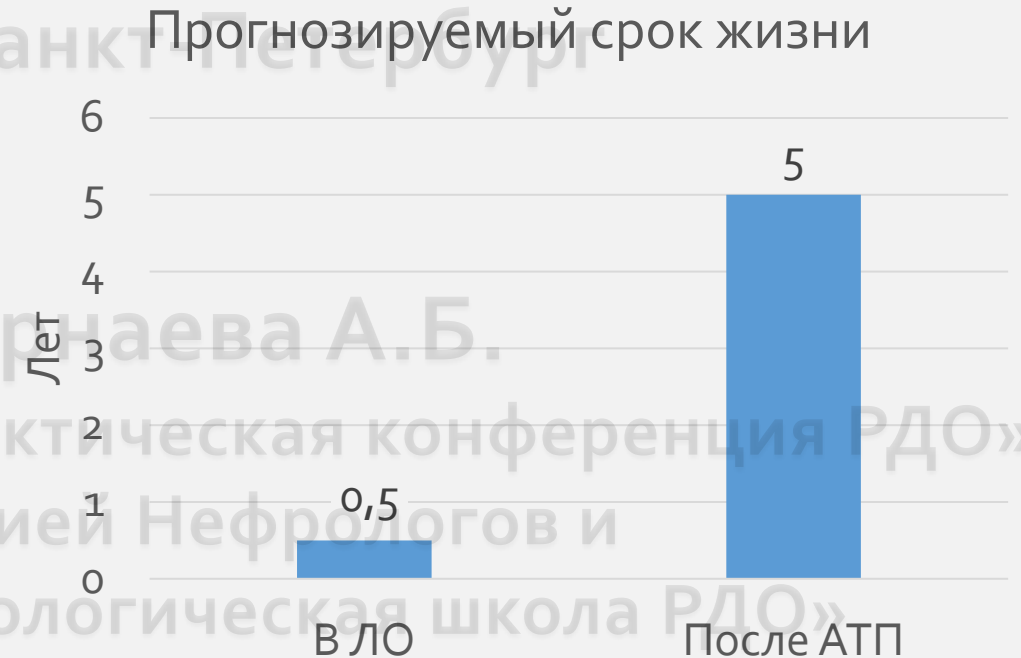
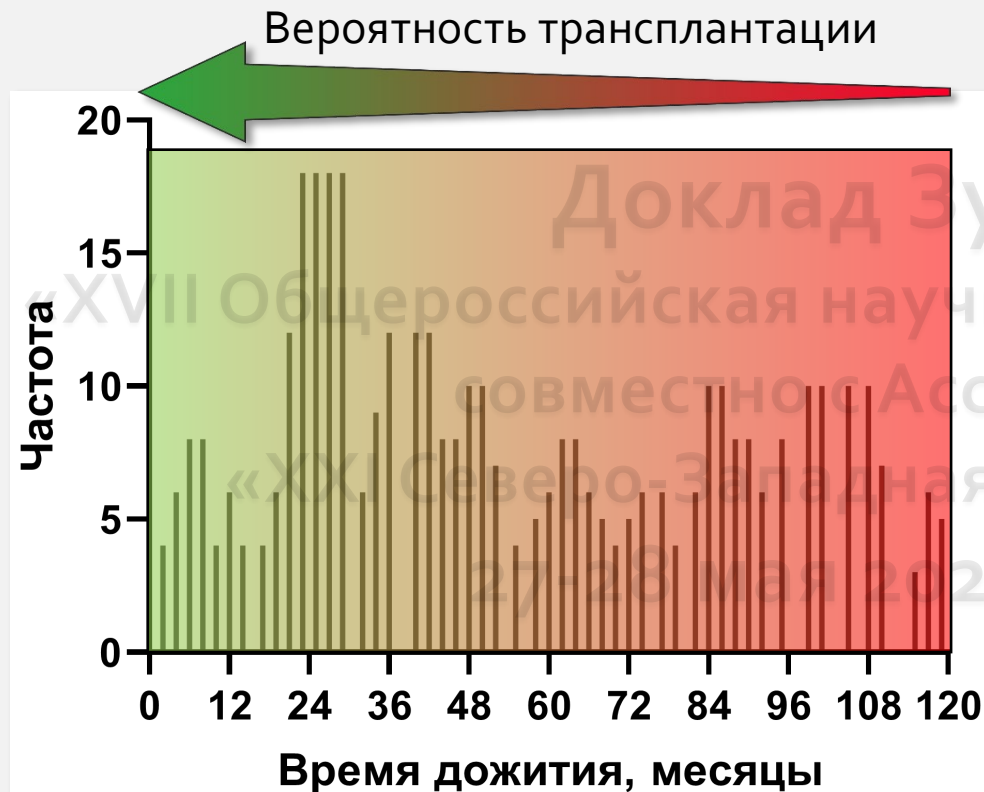
пациент-ориентированный подход



МОНИКИ

1775

- 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:

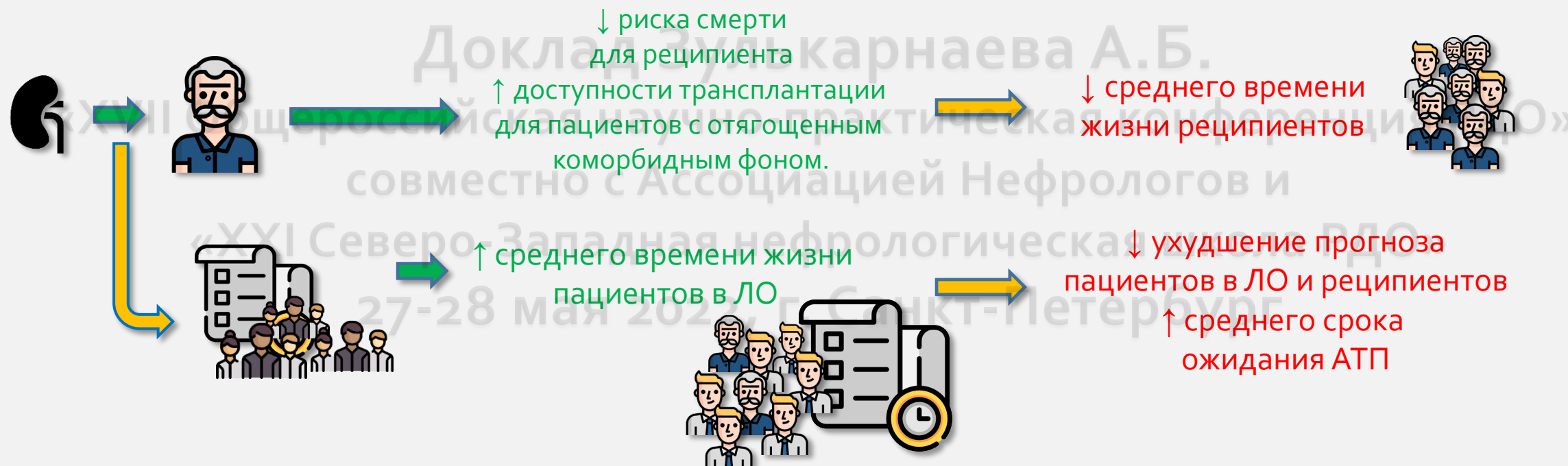
пациент-ориентированный подход



МОНИКИ

1775

- 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

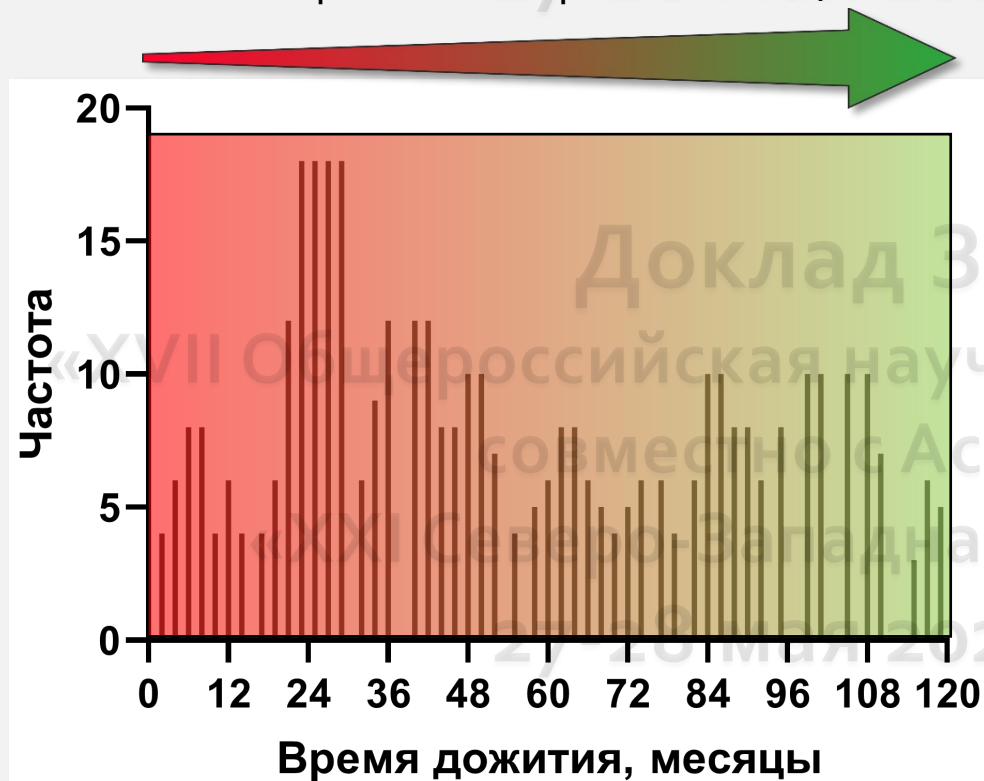


МОНКИ

1775

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

Вероятность трансплантации



Прогнозируемый срок жизни



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

Выбор пары донор-реципиент:

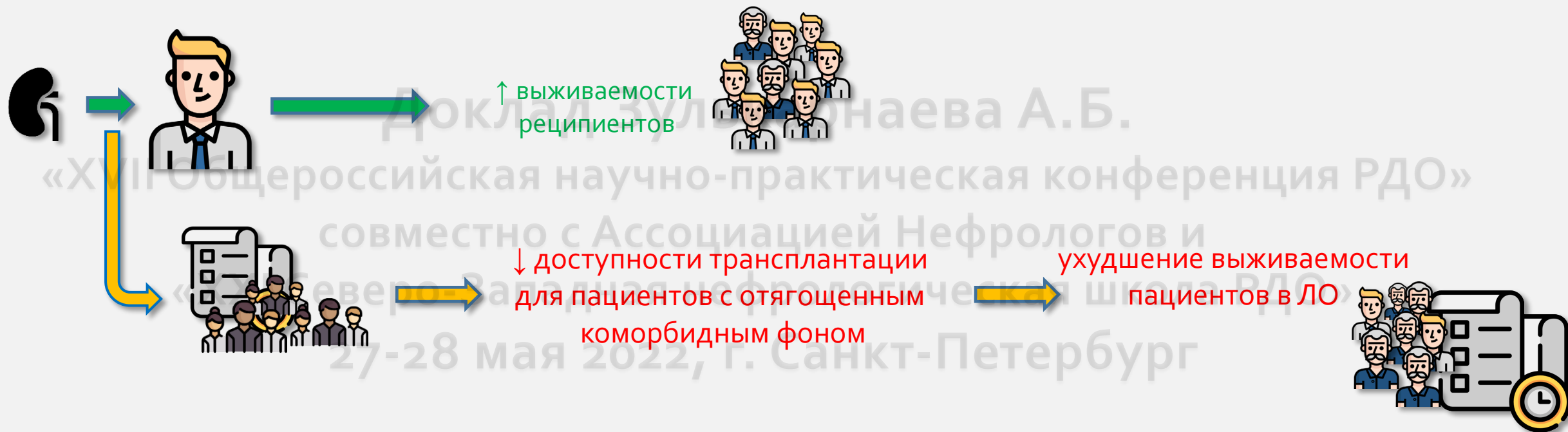
утилитарный подход



МОНИКИ

1775

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



Выбор оптимальной пары донор-реципиент



МОНИКИ
1775

- 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.



Eurotransplant



United Network for Organ Sharing (CША)

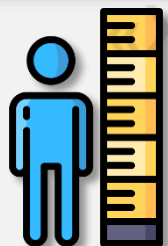
2008-2014



МОНИКИ

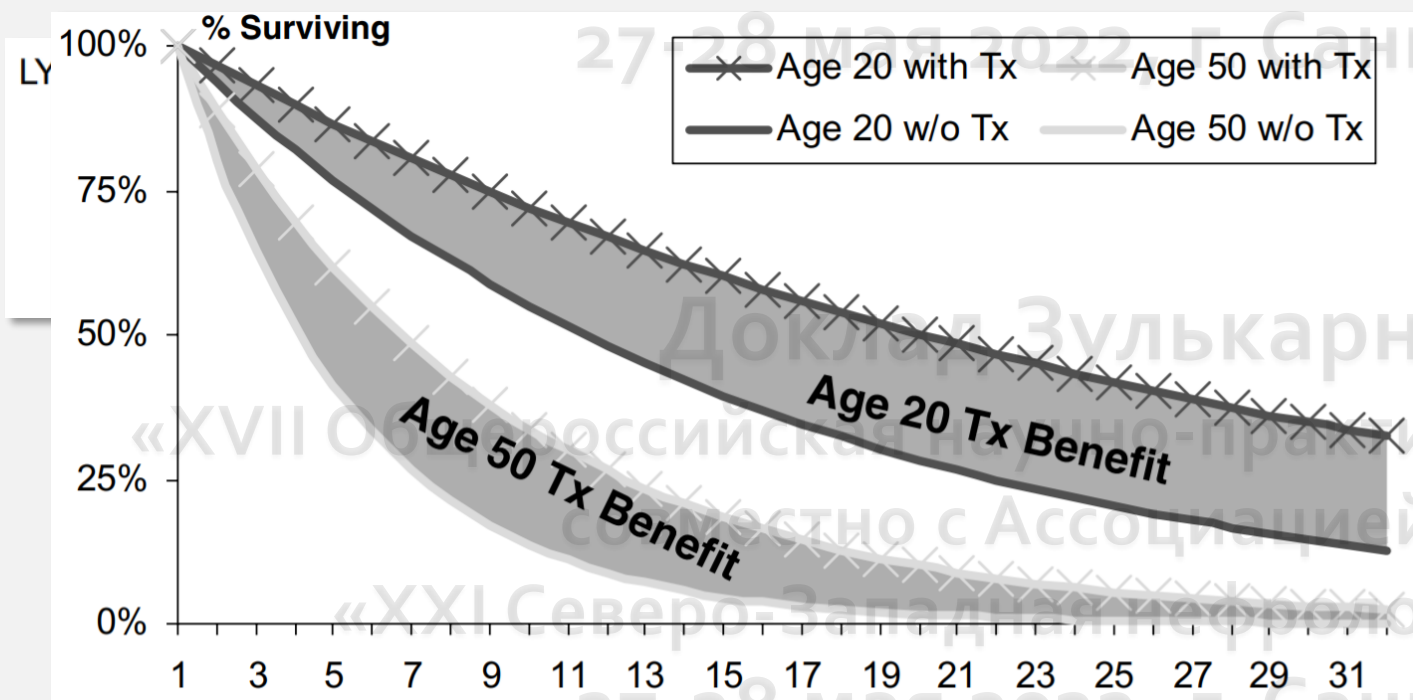
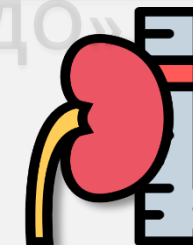
1775

Доклад Зулькарнаева А.Б.



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

Kidney donor risk index (KDRI)
Отражает функциональный потенциал органа



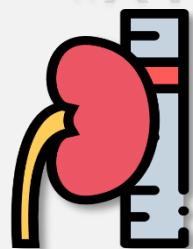
KDRI
donor-only version of

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)

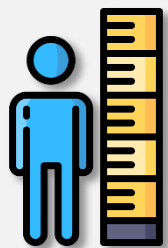
OPTN.A Guide to Calculating and Interpreting Index (KDPI)

Updated: May 15, 2019



KDRI



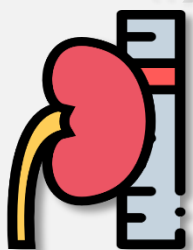


LYFT



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

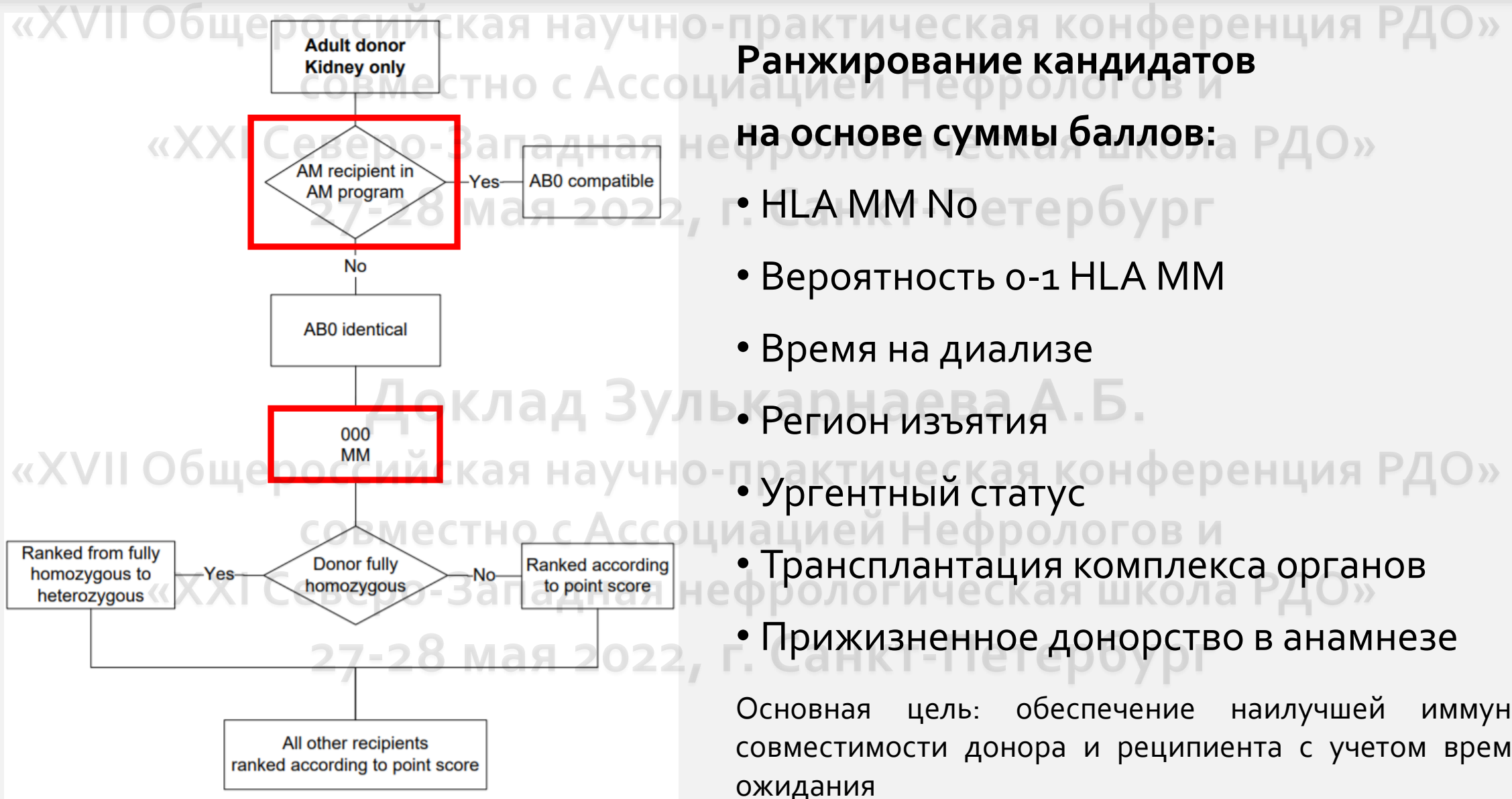
	KDPI ≤ 20% Sequence A	KDPI 21-34% Sequence B	KDPI 35-85% Sequence C	KDPI > 85% Sequence D
	Highly Sensitized 0-ABDRmm (top 20% EPTS)	Highly Sensitized 0-ABDRmm	Highly Sensitized 0-ABDRmm	Highly Sensitized 0-ABDRmm
	Prior living donor	Prior living donor	Prior living donor	Local + Regional
	Local pediatrics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

Расчет
EPTS



Eurotransplant (Европа)





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



- Органы распределяются последовательно на локальном, региональном и национальном уровне
- У неиммунизированных кандидатов HLA фенотип донора 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

Выбор реципиента в РФ



МОНИКИ
1775

1

- Совместимость по группе крови АВ₀
- Отрицательная перекрестная проба

2

- Наличие ургентного статуса
- Необходимость одномоментной трансплантации комплекса органов

3

- Гистосовместимость (с приоритетом DR-локуса)

4

- Наличие анти-HLA а/т (чем выше PRA, тем ниже приоритет)

5

- Длительность пребывания пациента в ЛО



**Формирование и ведение листа
ожидания 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	+	-

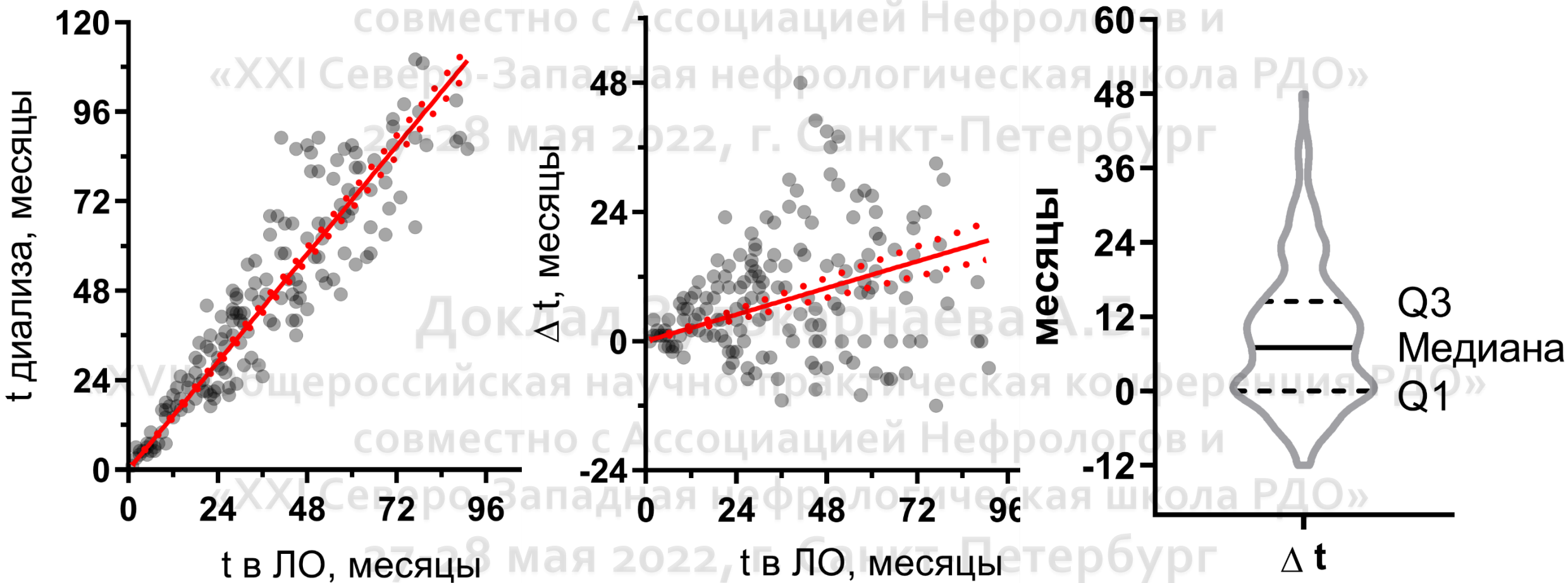
Время на диализе или в ЛО?



МОНИКИ
1775

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

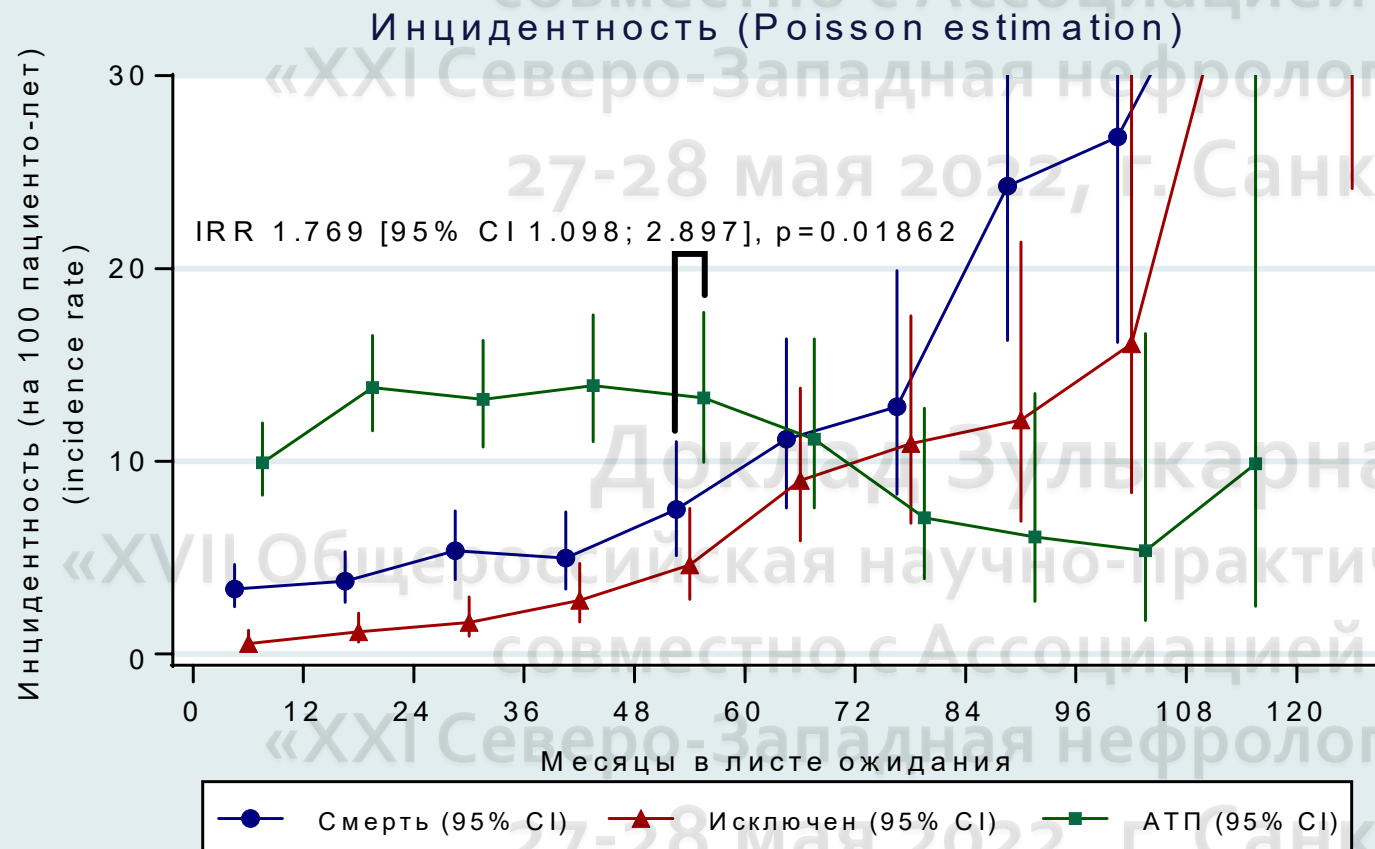
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Вероятность выбытия из ЛО по разным причинам



МОНКИ
1775



- 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

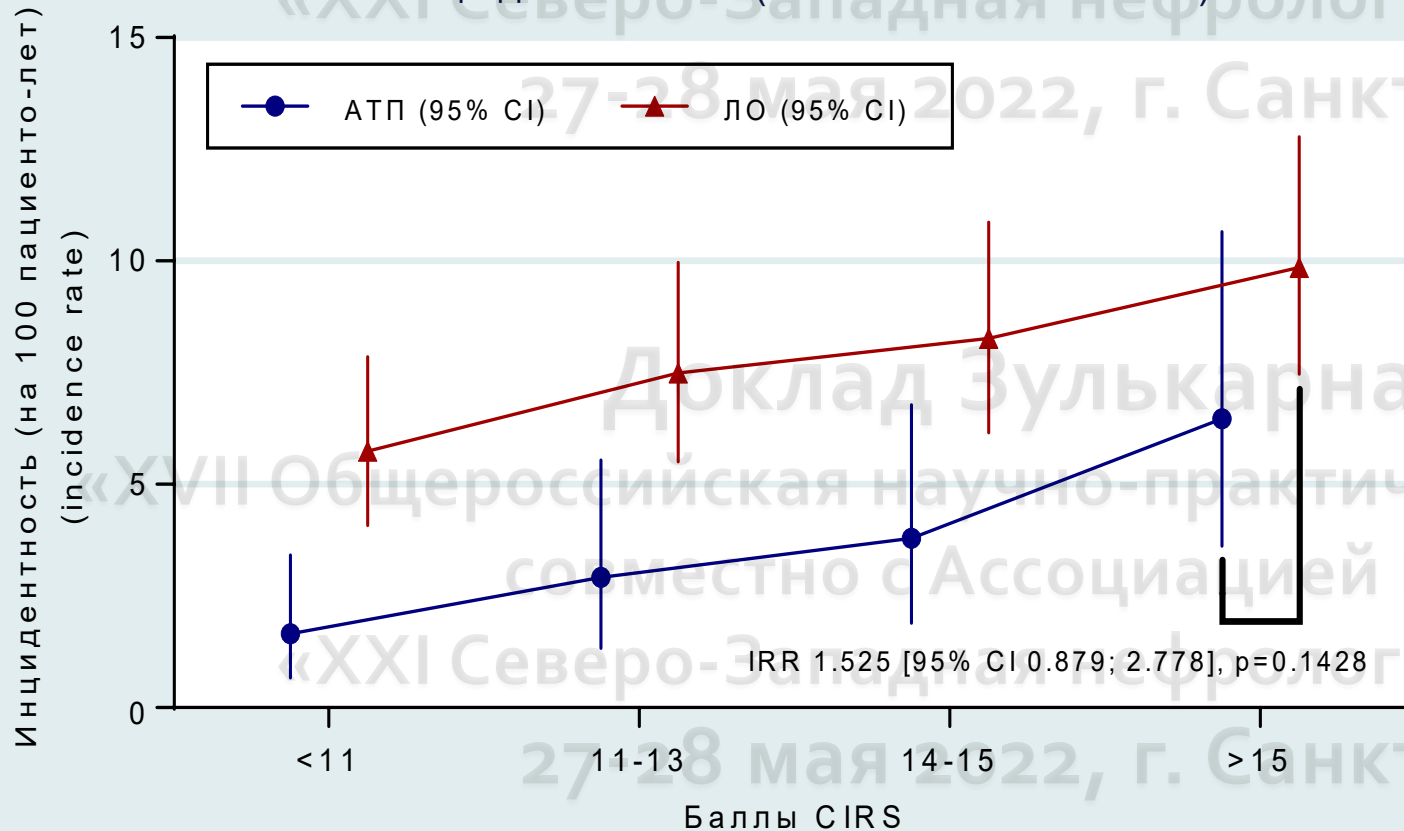


МОНИКИ
1775

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Инцидентность (Poisson estimation)



- 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

Доклад Зулькарнаева А.Б.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



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.



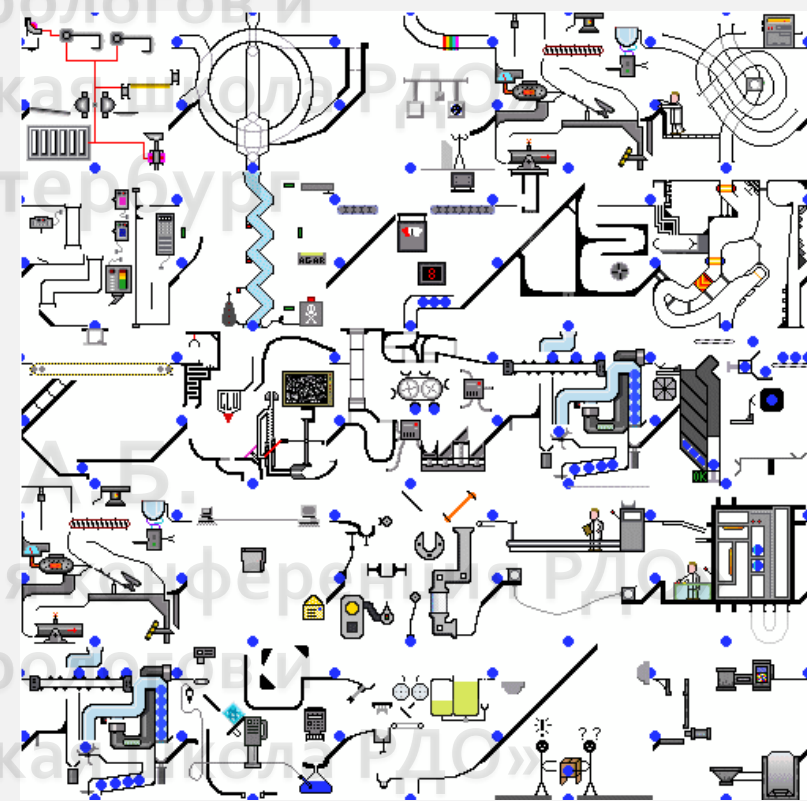
КОМОРБИДНЫЙ ФОН И ВОЗРАСТ

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

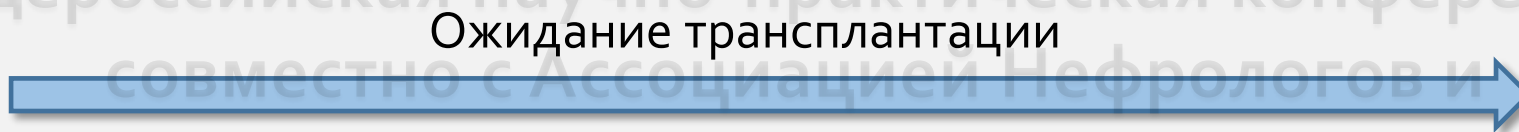
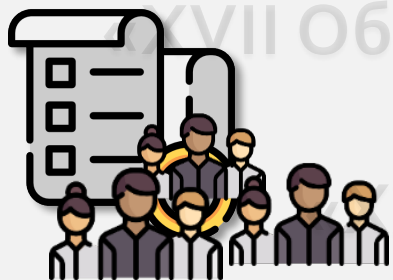


ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОЖИДАНИЯ

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

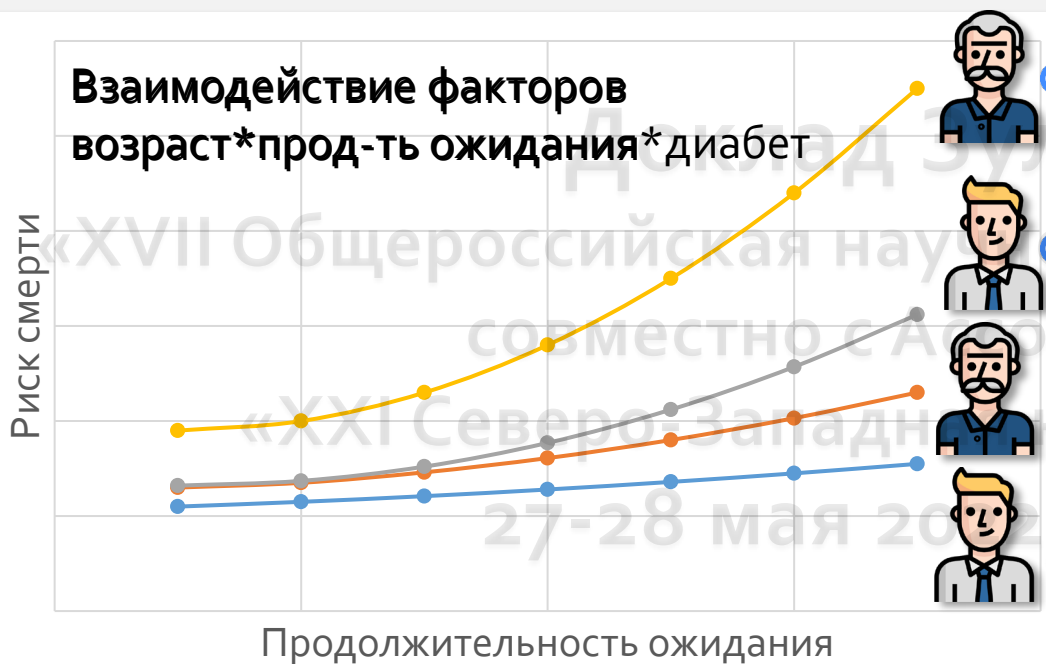


Доклад Зулъкарнаева А.Б.



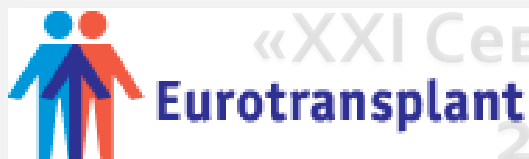
EPTS

**Взаимодействие факторов
возраст*прод-ть ожидания*диабет**

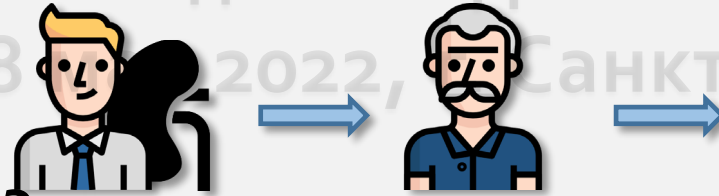


$$\begin{aligned}
 &0.047 * \text{MAX}(\text{Age} - 25, 0) + \\
 &-0.015 * \text{Diabetes} * \text{MAX}(\text{Age} - 25, 0) + \\
 &0.398 * \text{Prior Solid Organ Transplant} + \\
 &-0.237 * \text{Diabetes} * \text{Prior Solid Organ Transplant} + \\
 &0.315 * \log(\text{Years on Dialysis} + 1) + \\
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

«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.»

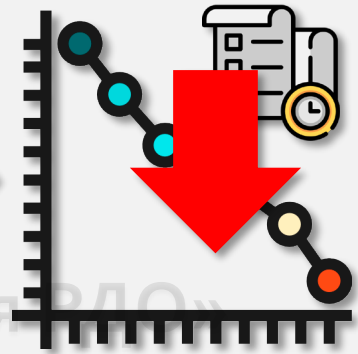


- Отсутствие оценки качества донорской почки.
- Искусственно ограниченная доступность трансплантации для сенсibilизированных кандидатов.



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

«...справедливое и равноправное получение донорских органов всем нуждающимся...»



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...»

Почему так получилось?



МОНИКИ
1775

- В России отсутствуют крупные аналитические исследования по разработке критериев определения оптимальной пары донор-реципиент.
- Большинство работ посвящены только одному из аспектов: факторам риска смерти пациента, длительности функционирования трансплантата, тканевой совместимости.
- Нужны исследования, где важность этих факторов сопоставляется между собой с учетом времени ожидания трансплантации.
- Работы, осуществляется попытка разработки политики распределения органов имеют очевидные и очень грубые нарушения принципов анализа данных.

Кто должен заниматься разработкой такой системы?



МОНИКИ

1775

- Не только хирурги-трансплантологи (но и они тоже)!
- Учитывая последствия внедрения такой системы, ее разработка должна быть проведена по всем современным правилам.

Как это ни парадоксально, по «медицинские» аспекты проблемы разработки принципов распределения донорских органов – это лишь (небольшая) ее часть. Значительно важнее: разработка дизайна исследования, выбор конечных точек, мониторинг формирования БД, отслеживание долгосрочных исходов ТП, анализ данных, валидация, оценка потенциальных результатов внедрения политики и т.д.

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Донорская служба Трансплантационный центр Нефрологическая служба

Функции:

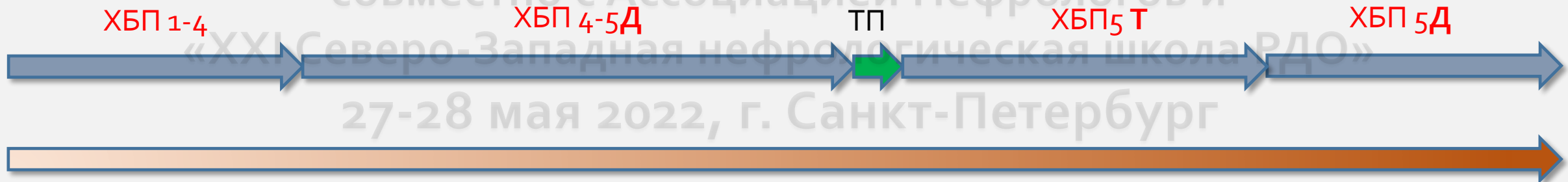
- изъятие и транспортировка органов
- Выбор реципиента (или формирование ранжированного списка) на основе существующих принципов
- Но НЕ ведение ЛО!

Функции:

- ведение ЛО...
- и еще раз ведение ЛО!
- Выполнение ТП.
- Но НЕ выбор реципиента!

Функции:

- компенсация функций почек («традиционная» задача)
- подготовка пациента к ТП по рекомендациям трансплантационного центра.
- посттрансплантационное ведение и...
- отслеживание исходов трансплантации



Пациент с ХБП

Простого пути, увы, нет.



МОНИКИ

1775

Доклад Зулькарнаева А.Б.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

- Система распределения донорских органов не может быть просто скопирована.

[PMID: 30577160, 27550146, 24903739]

- Для развития национальной политики распределения донорских почек необходимо создание единого регистра, отвечающего потребностям актуальной программы развития трансплантологической помощи.

Доклад Зулькарнаева А.Б.

- Минимальное количество валидных наблюдений, по предварительным оценкам, должно составлять не менее 5-6 тысяч наблюдений.

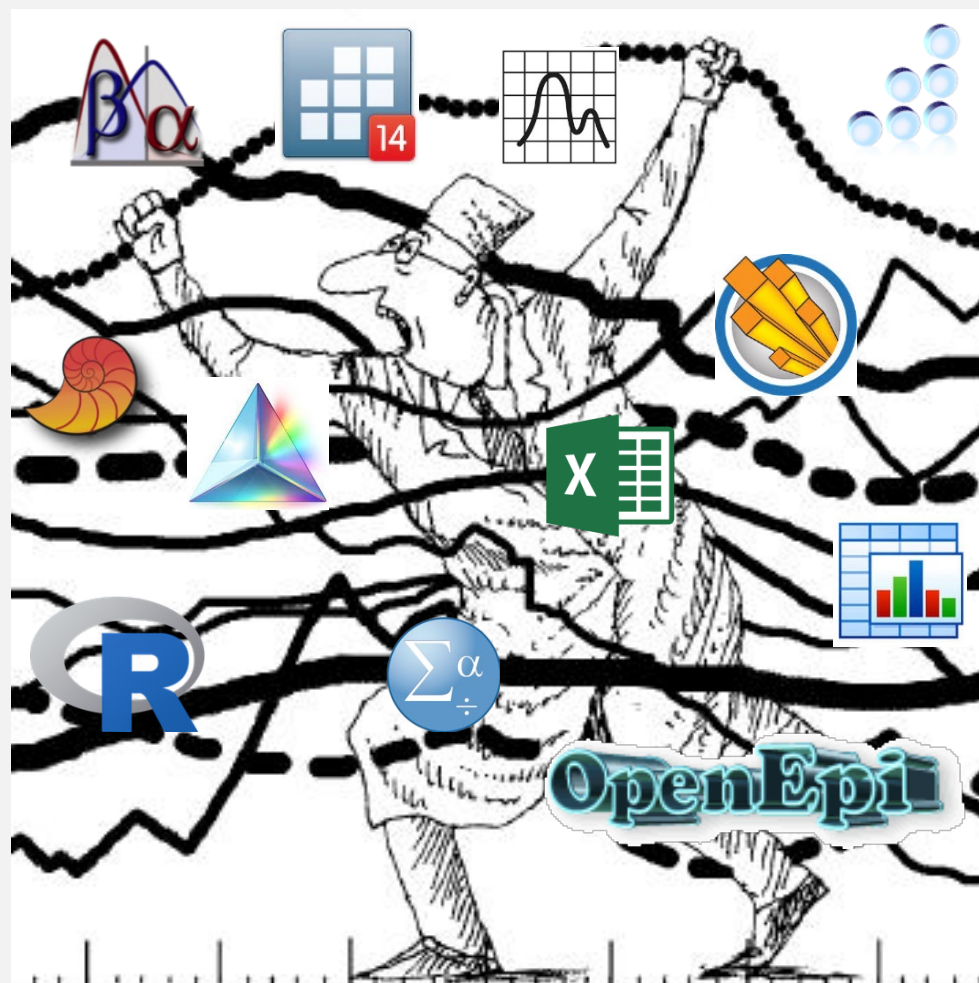
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



МОНИКИ

1775



Благодарю за внимание!