

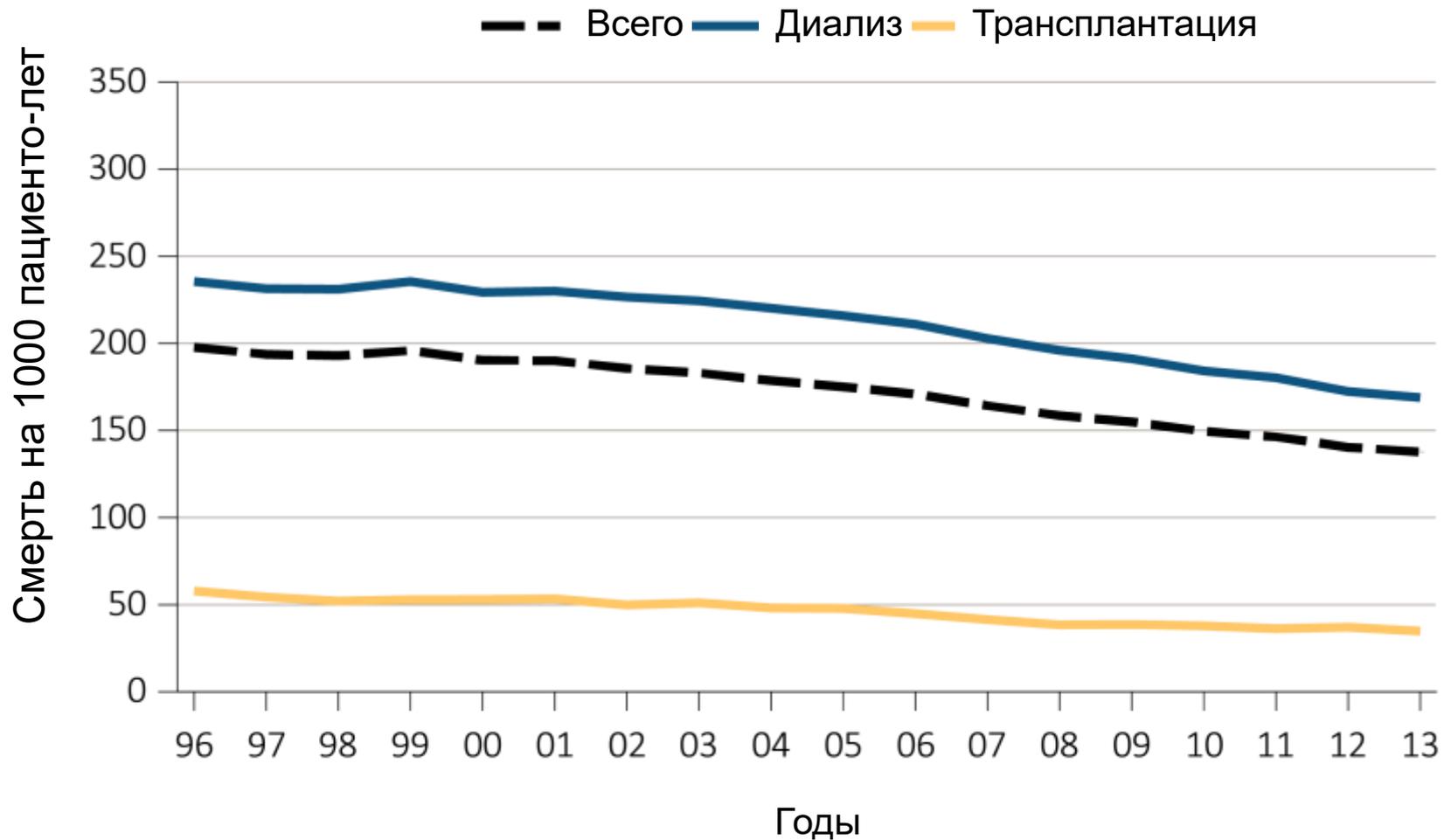
# Амбулаторное наблюдение пациентов с трансплантированной почкой – рутинная практика и подводные камни

**Прокопенко Е.И.**

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

VIII межрегиональная конференция РДО в Дальневосточном  
Федеральном Округе «Актуальные вопросы нефрологии»  
28-29 сентября 2018 г.

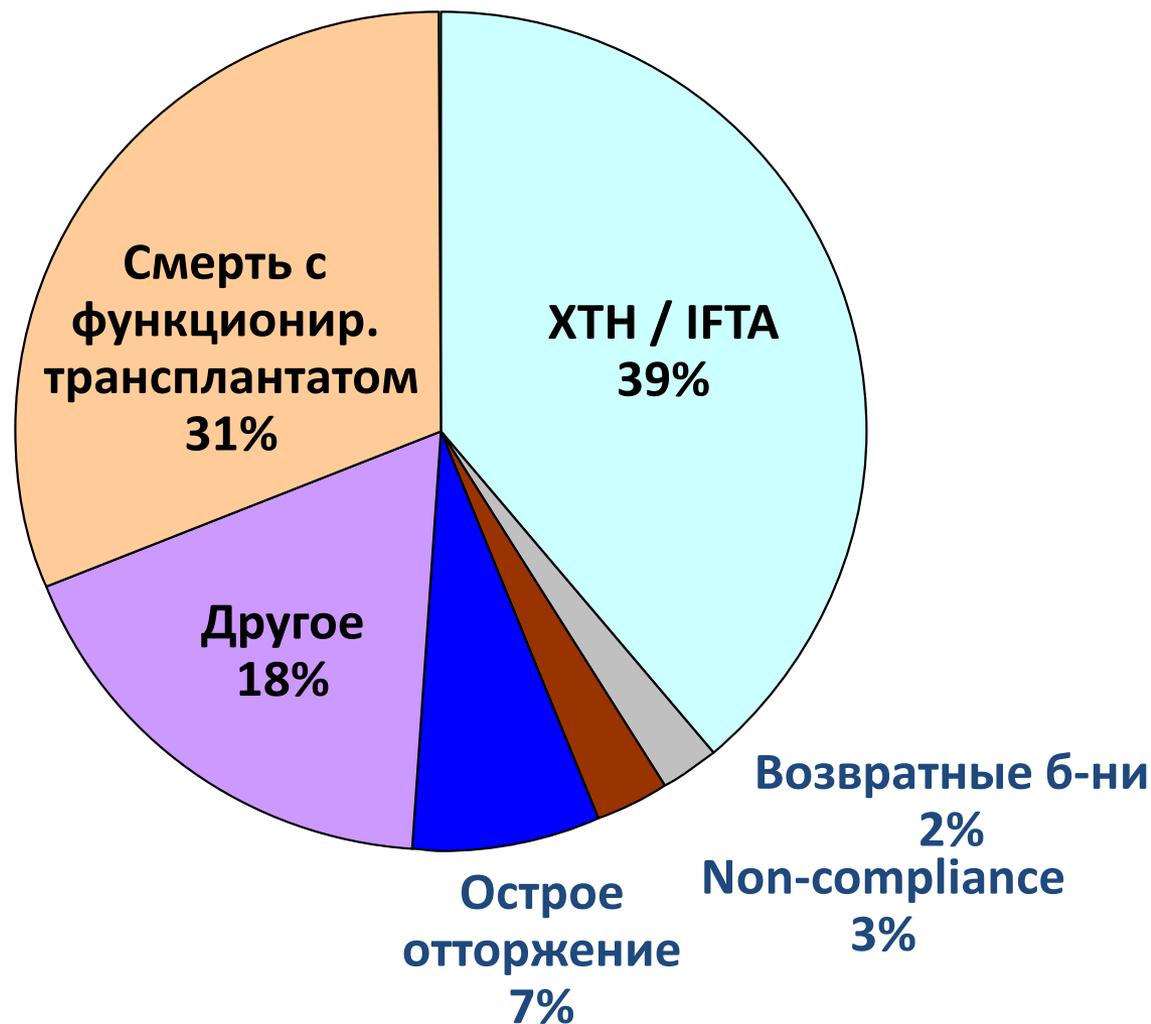
# Летальность пациентов с тХПН по всем причинам (смертей на 1000 пациенто-лет) в зависимости от модальности лечения, 1996-2013



тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

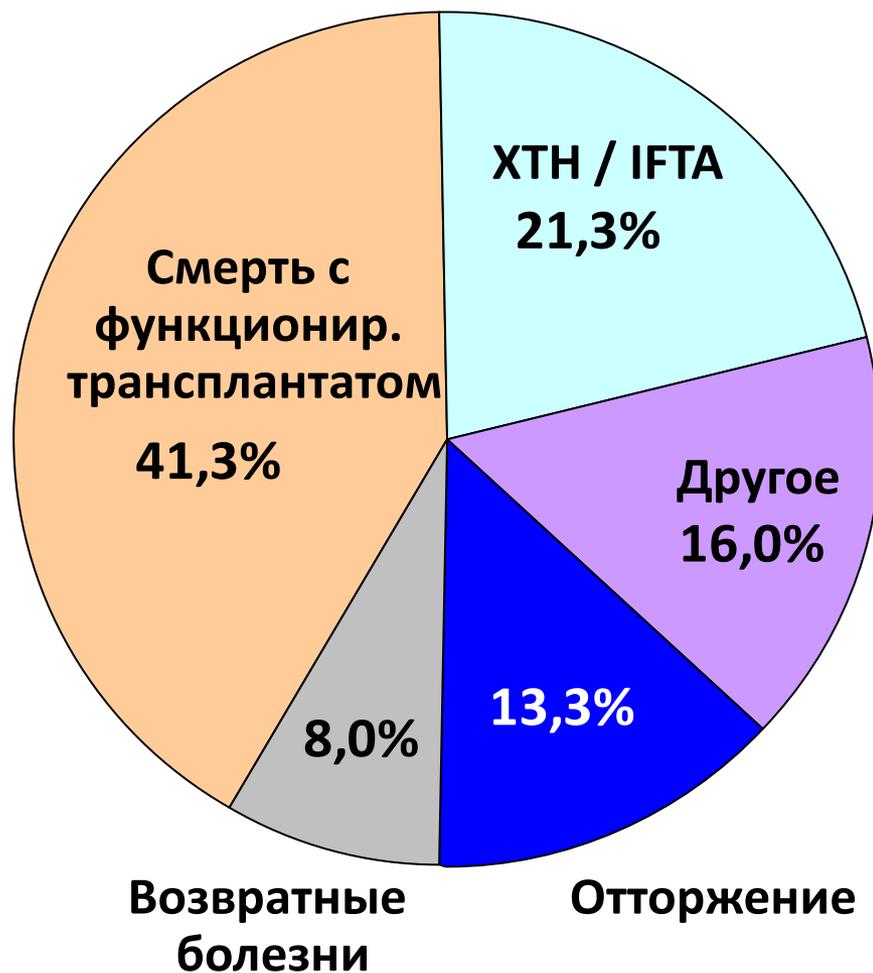
*USRDS ESRD Database. Adjusted for age, sex, race, ethnicity, primary diagnosis and vintage. Vol 2, ESRD, Ch 6. Год оценки 2015*

# 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!**

# Примеры выбора режима иммуносупрессии

Высокий иммунологический риск

- Желателен такролимус, практически обязательна индукция антителами,
- Противопоказана минимизация ИКН

Низкий иммунологический риск, высокий риск онкологических осложнений

- Показан эверолимус - ранняя конверсия
- Возможна индукция антителами анти-CD25 (лучше не АТГАМ или тимоглобулин)

Пожилой возраст, нарушение толерантности к глюкозе, высокий риск инфекций

- Желателен циклоспорин, если выбран такролимус, то не допускать высоких концентраций и быстро снижать стероиды
- Возможна индукция анти-CD25

*и так далее ...*

**• Основой выбора иммуносупрессии является учет индивидуального соотношения «риск/польза» для данного пациента**

**• В процессе наблюдения за пациентом может возникнуть необходимость в изменении поддерживающей иммуносупрессии**

# При выписке из стационара после трансплантации:

- Консультирование больного по поводу приема лекарств (цели и режим приема, названия, дозы)
- Информирование о порядке мониторинга концентрации ингибиторов кальцинейрина (ЦсА, такролимуса) и mTOR-ингибиторов и возможных лекарственных взаимодействиях
- Ведение дневника показателей состояния
- Информирование о возможных осложнениях
- Обсуждение диеты, физической активности, возможных видов трудовой деятельности
- Консультирование женщин по поводу контрацепции
- **Предупреждение о последствиях несоблюдения медицинских рекомендаций!!!**



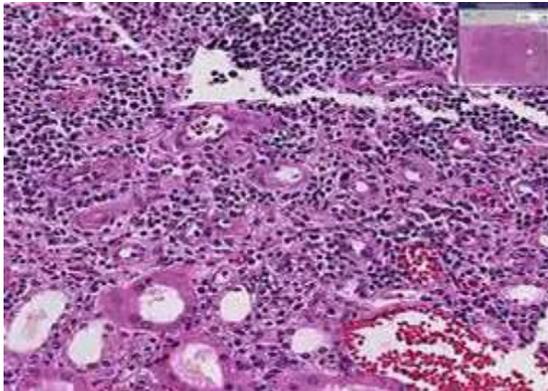
**Пациент с трансплантированной почкой  
выписан из стационара.  
Что дальше?**



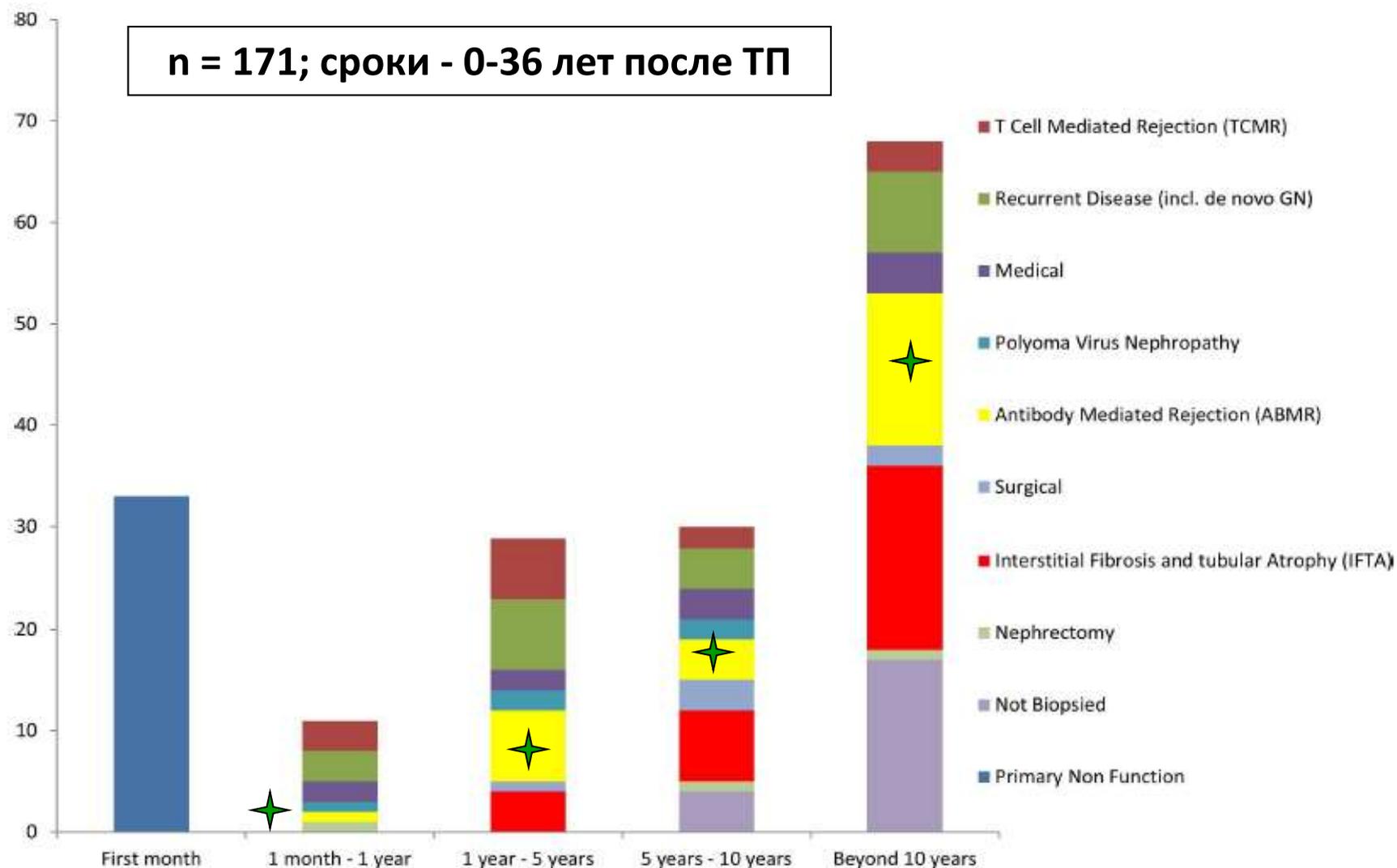
# 10 стратегических направлений ведения реципиентов РТ в позднем послеоперационном периоде

- Уменьшение объема иммуносупрессии
- Контроль соблюдения рекомендаций врача
- Мониторирование почечной функции
- Ранняя биопсия при дисфункции трансплантата
- Интенсивное лечение гиперлипидемии
- Интенсивное лечение АГ
- Онкологическая настороженность
- Иммунизация против гриппа и пневмококковой пневмонии
- Отказ от курения
- Профилактика аспирином, препаратами кальция, заместительная гормональная терапия по показаниям

Одна из важнейших задач амбулаторного наблюдения после ТП – **предупреждение, своевременное выявление и лечение отторжения трансплантата!**

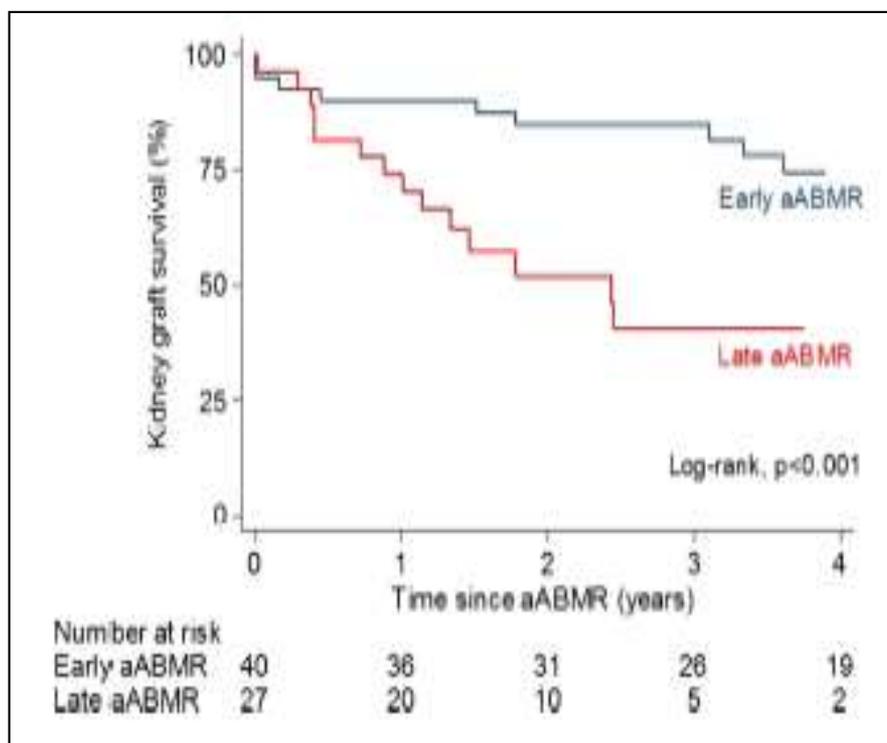


# Гуморальное отторжение в структуре причин дисфункции ренального трансплантата в разные сроки после ТП



# Потери трансплантатов выше при позднем остром гуморальном отторжении по сравнению с ранним

67 трансплантатов у 65 реципиентов: 40 – с ранним острым гуморальным отторжением (<3 мес.), 27 – с поздним (>3 мес.)

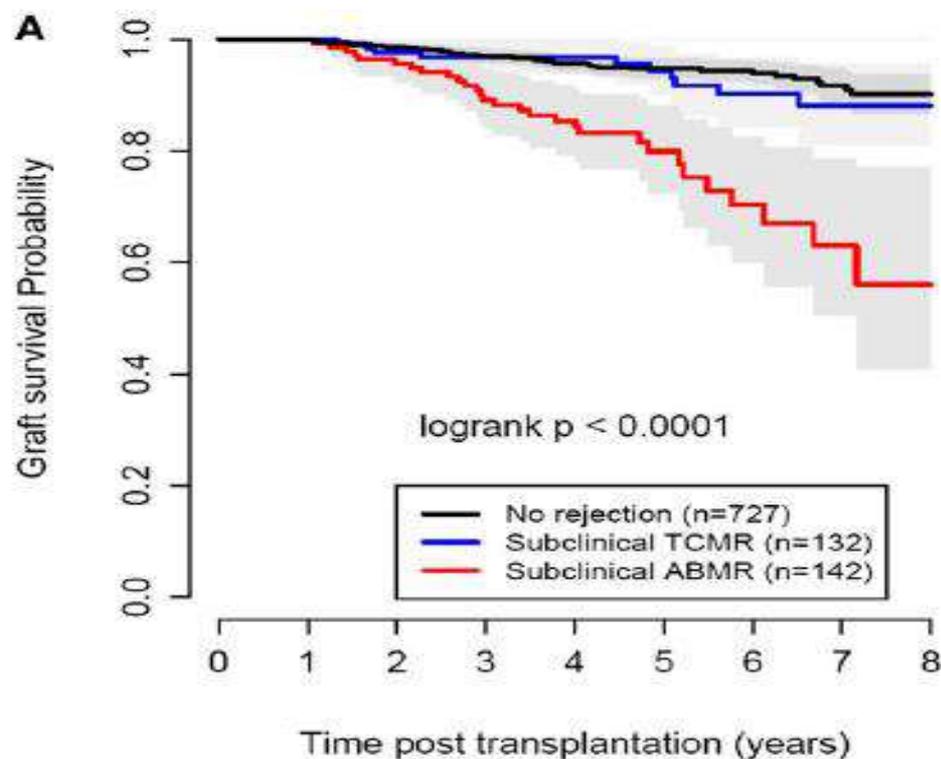


- Раннее о. гуморальное отторжение – 4-летняя выживаемость РТ - 75%
- Позднее о. гуморальное отторжение – 4-летняя выживаемость РТ – 40%
- $P < 0.001$ , HR 3.72; 95% CI , 1.65-8.42

**Нужны ли протокольные биопсии?**

# Прогноз субклинического гуморального отторжения ренального трансплантата

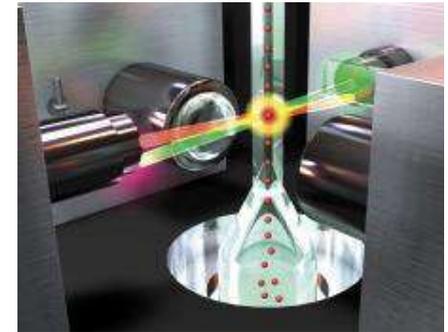
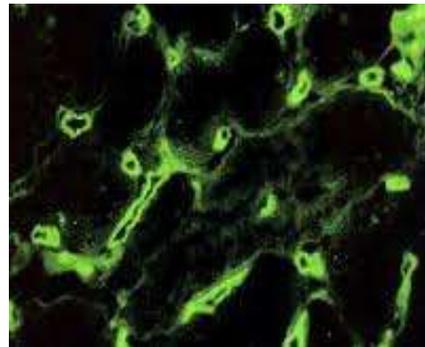
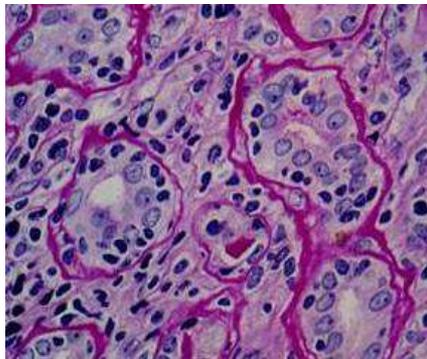
## 1001 протокольная биопсия в течение 1 года после ТП



132	132	120	108	93	74	51	33	21
142	142	128	102	81	42	24	12	6
727	727	662	545	427	311	216	131	85

- Subclinical TCMR
- Subclinical ABMR
- No rejection

# Протокольные биопсии и мониторинг донор-специфических антител – ценные методы контроля состояния почечного трансплантата



Luminex xMAP technology

**В случаях обнаружения микроциркуляторного воспаления при ранних протокольных биопсиях очень высок риск развития хронического активного отторжения (Tsuji T. et al., Nephrology (Carlton). 2015;20 Suppl 2:26-30)**

# Основные причины и возможная профилактика отторжения

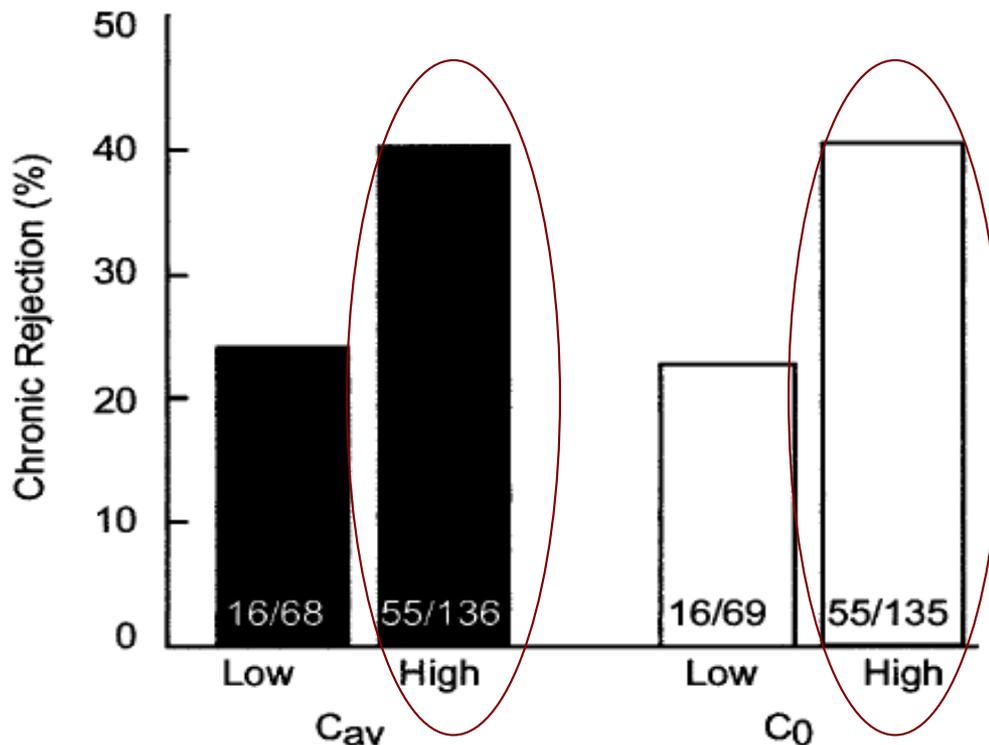
## Причины отторжения:

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

## Пути профилактики отторжения:

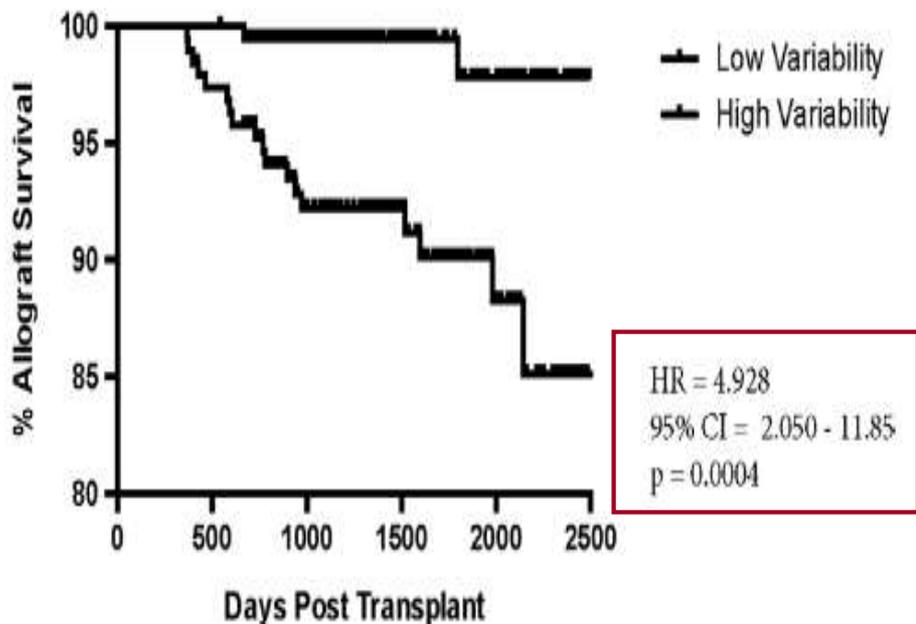
- Обязательная индукция иммуносупрессии антителами и отказ от минимизации ИКН при высоком иммунологическом риске
- Тщательный фармакокинетический мониторинг
- Работа с пациентами (↑ приверженности к терапии)
- Применение лекарств. форм, снижающих вариабельность

# Доля пациентов с хроническим отторжением была выше у пациентом с высокой вариабельностью экспозиции ЦсА

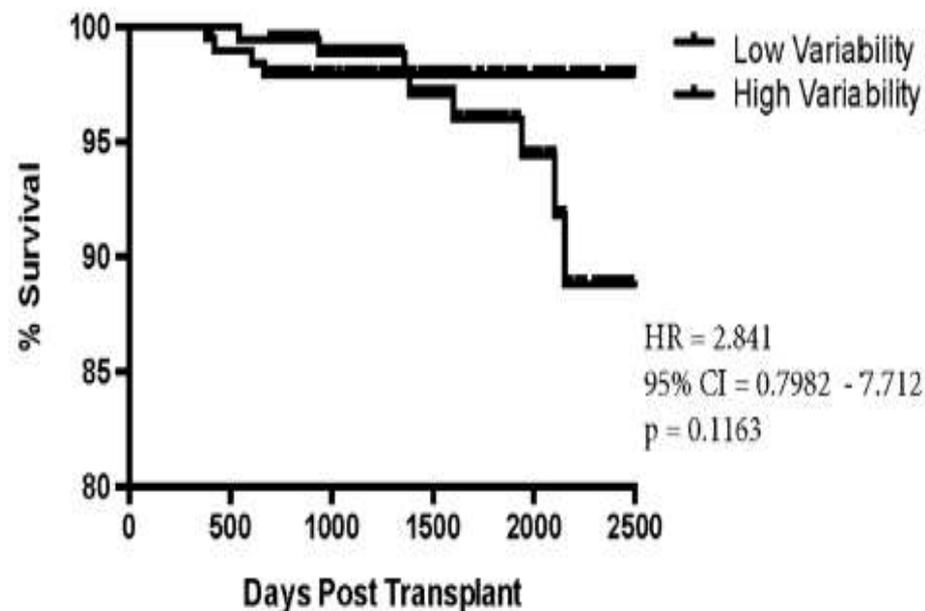


**Частота развития хронического отторжения в течение 5 лет после ТП в группе пациентов с низкой вариабельностью ЦсА была 24%, а в группе с высокой вариабельностью – 40%**

# Выживаемость ренальных трансплантатов была значительно ниже у пациентов с высокой вариабельностью концентрации такролимуса в крови

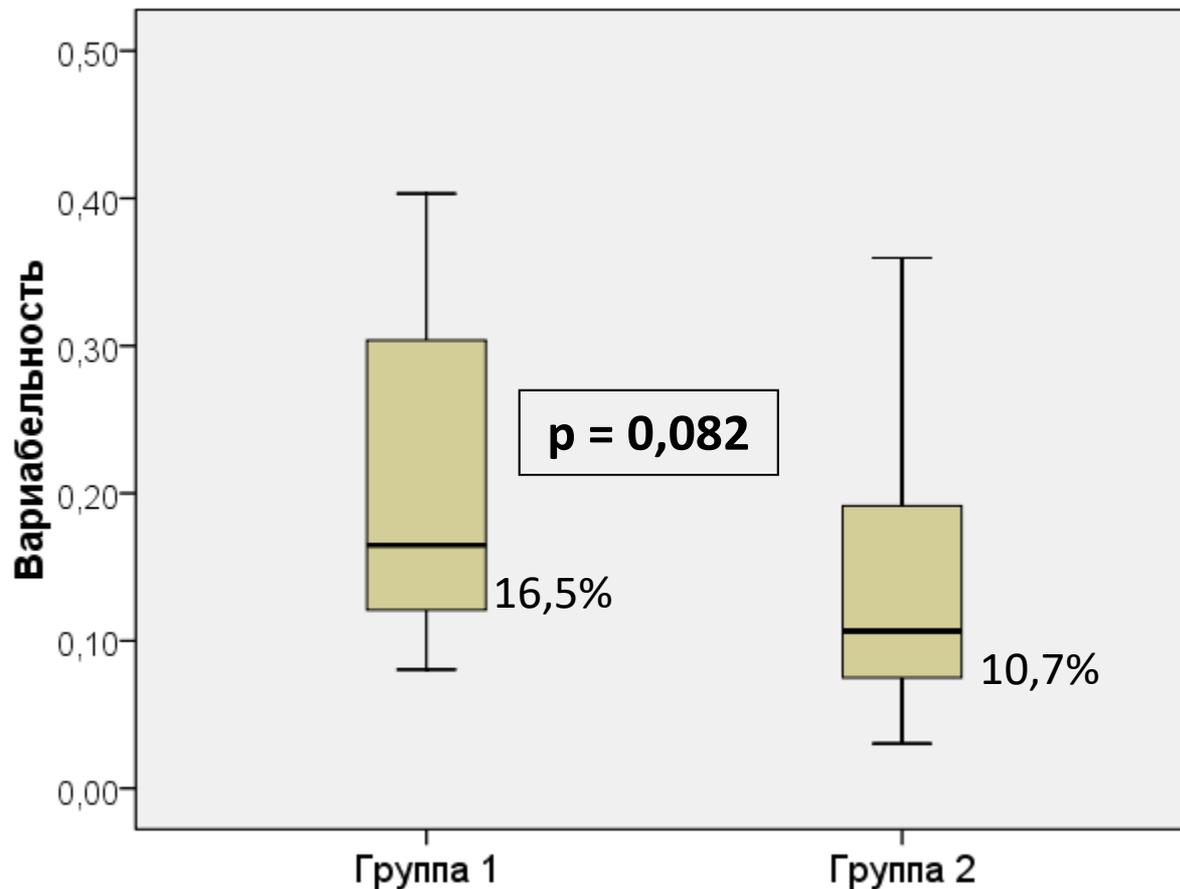


Выживаемость трансплантатов



Выживаемость реципиентов

# Медиана индивидуальной вариабельности такролимуса у пациентов на такролимусе для приема 2 р. в день и на продленной форме (56-й-176-й день после ТП)



1 группа – такролимус для приема 2 р. в день  
2 группа – такролимус продленного действия

# Из рекомендаций KDIGO

- Предлагается через 2-4 мес. после трансплантации почки снижать плановые дозы иммуносупрессантов, **если не было острого отторжения** (2C)
- Предлагается **не отменять ингибиторы кальцинейрина** (2B)
- Если преднизон применялся в течение первой недели после трансплантации, предлагается продолжать его прием (2C)

**Отмена кортикостероидов позднее чем через 3 мес. после ТП повышает риск острого отторжения**



*KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.*

# 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<sup>1\*</sup>, Kirsten Großpietsch<sup>2</sup>, Edmund A. M. Neugebauer<sup>1,3</sup> and Dawid Pieper<sup>1</sup>

- 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**



# Поздние урологические осложнения после ТП

- Лимфоцеле (лимфатические кисты)
- Гидронефроз (стриктура мочеточника, обструкция мочеточника камнем, ДГПЖ у мужчин)
- Нефролитиаз трансплантата

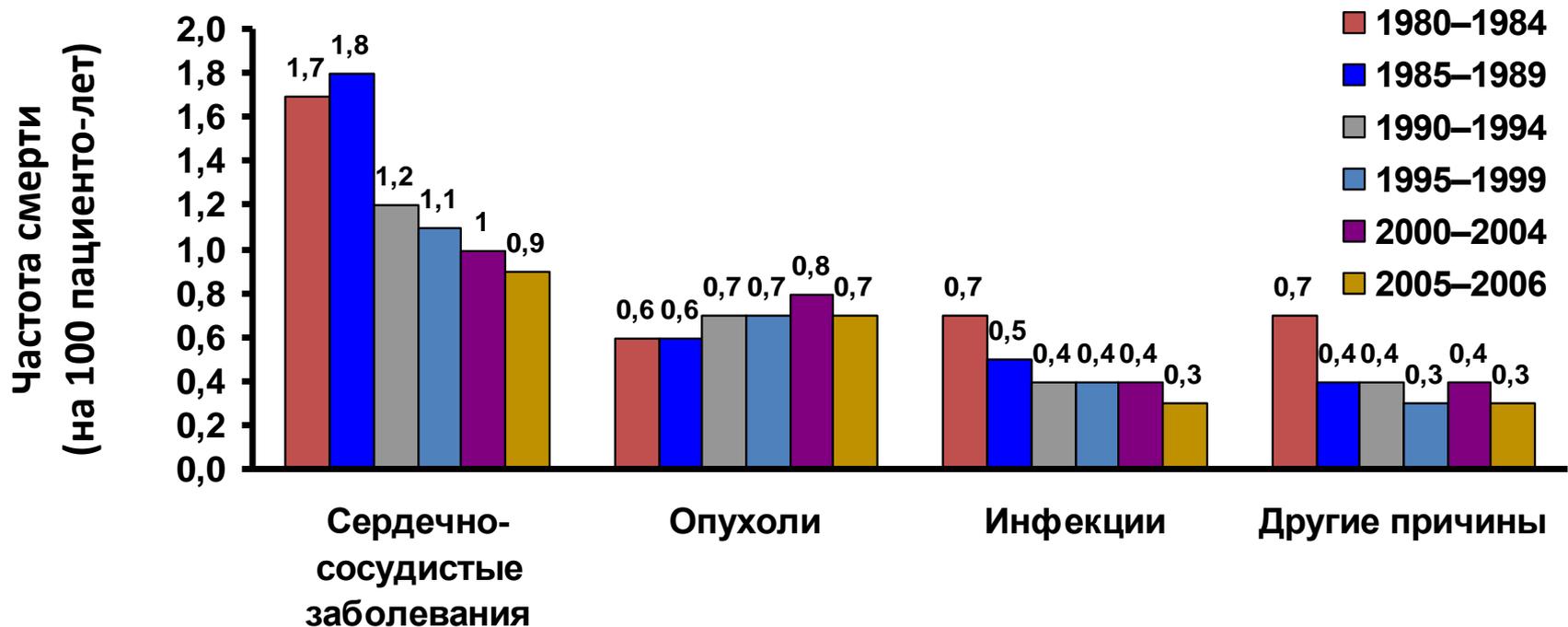


***УЗИ трансплантата: планово не реже 1 раза в 6-12 мес., экстренно – при любом ухудшении функции, мочевой инфекции.***

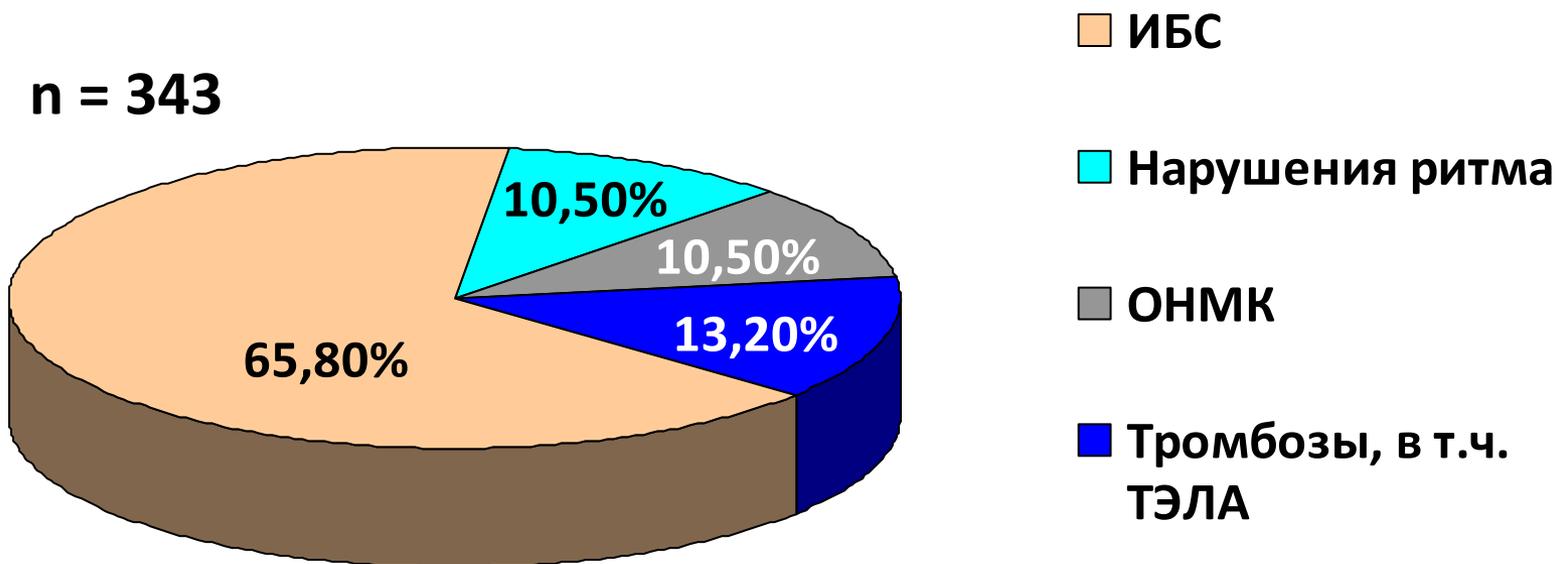
***По показаниям – МСКТ, МРТ, пиелография***

# 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

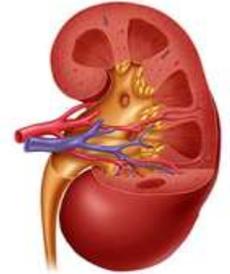


Общая частота сердечно-сосудистых осложнений – 11,1%

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)*



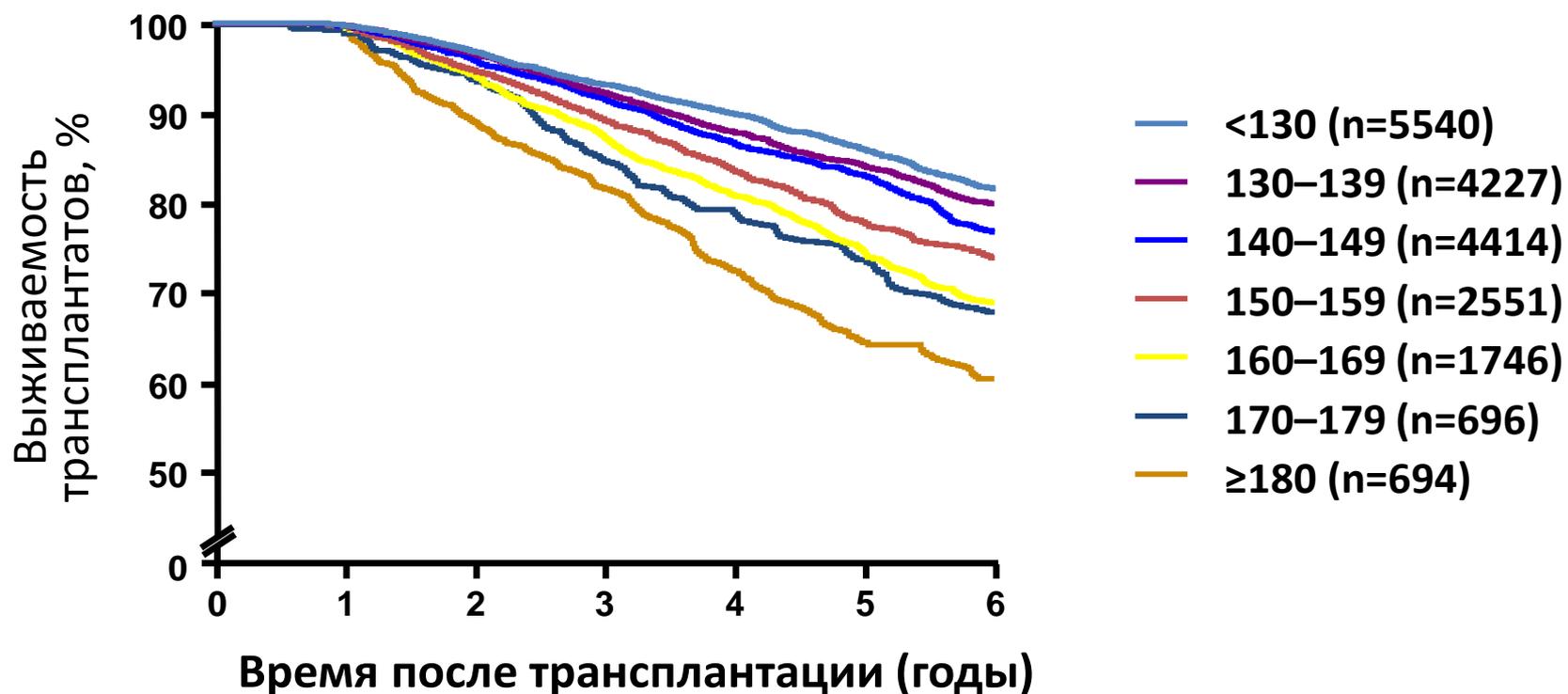
- Претрансплантационный диабет\*
- Посттрансплантационный диабет
- Уже случившиеся пре- и посттрансплантационные кардиоваскулярные события
- Старший возраст, мужской пол, белая раса
- Измеренная СКФ трансплантата
- Отсроченная функция трансплантата
- Острое отторжение
- Продолжительность претрансплантационной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

---

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

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

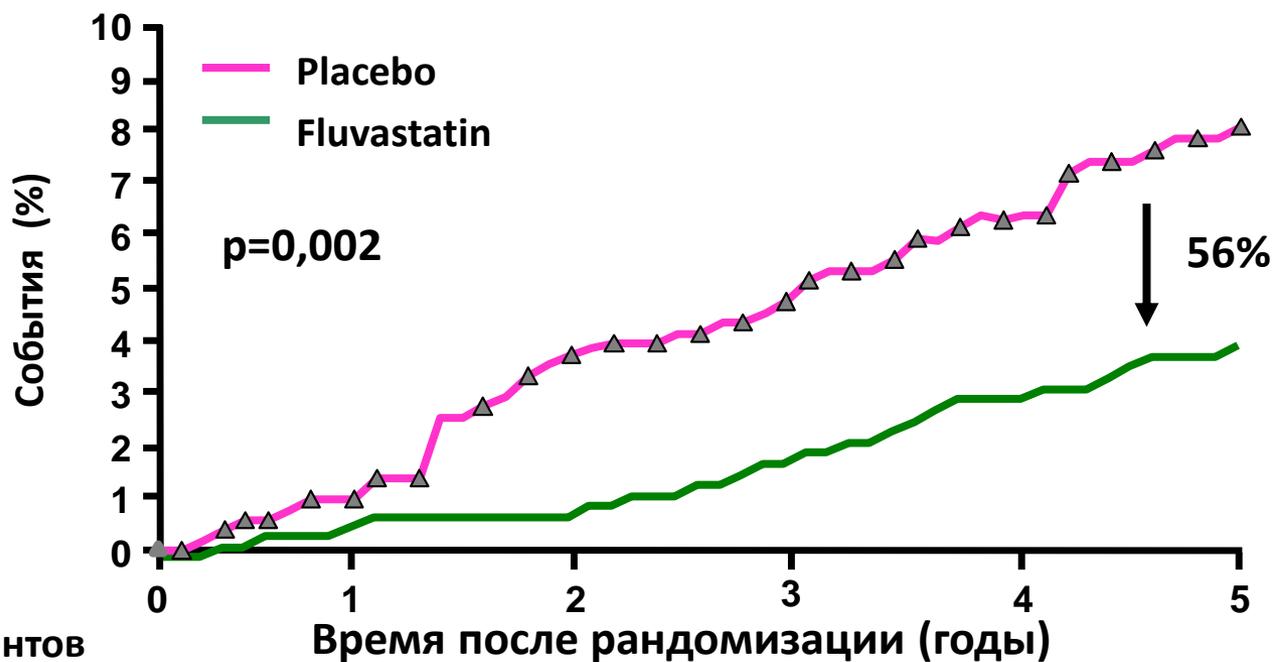
## Реципиенты почки от погибшего донора 1995–2000



# 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

512

502

487

468

417

Плацебо

521

503

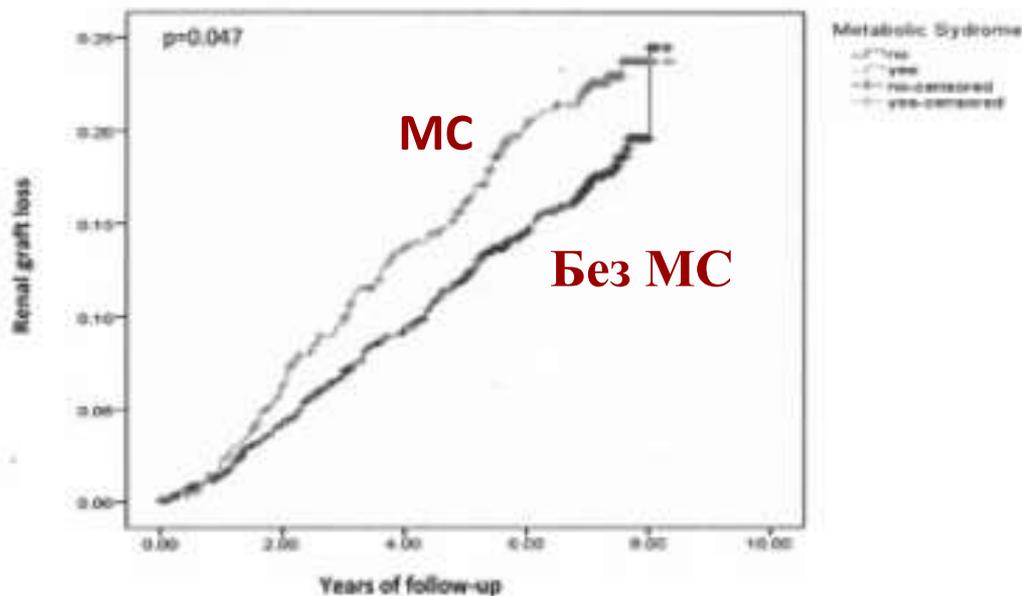
483

466

449

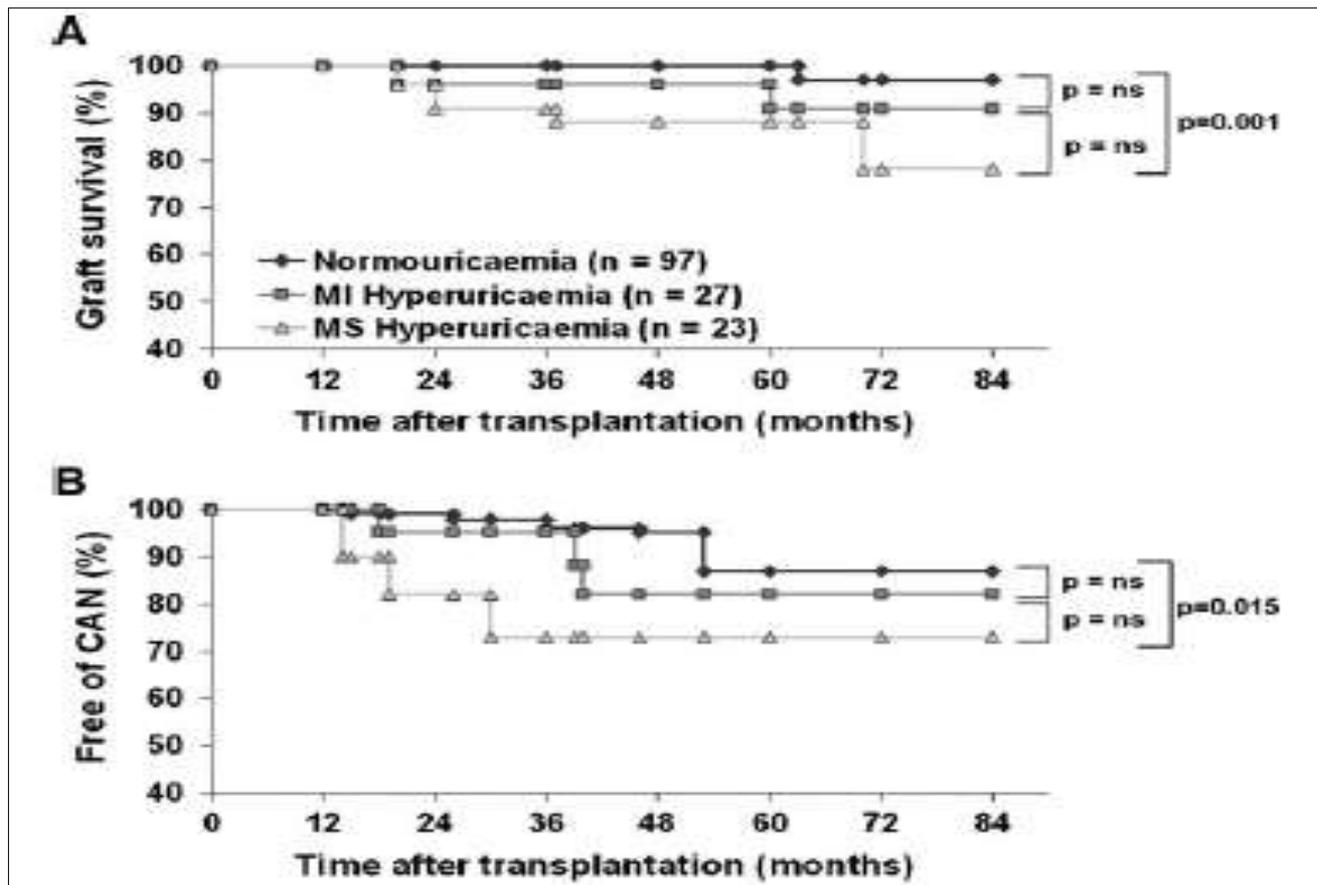
417

# 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)**

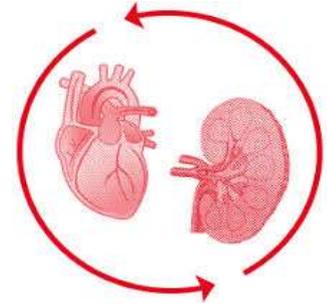
# Влияние гиперурикемии на развитие ХТН и выживаемость ренальных трансплантатов



**Ранняя (до 1 года после ТП) умеренная и тяжелая гиперурикемия способствует развитию ХТН и негативно влияет на выживаемость РТ даже у пациентов с рСКФ > 60 мл/мин через 1 год после операции**

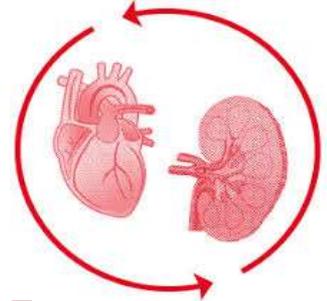
# Возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий после АТП (1)

- **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**



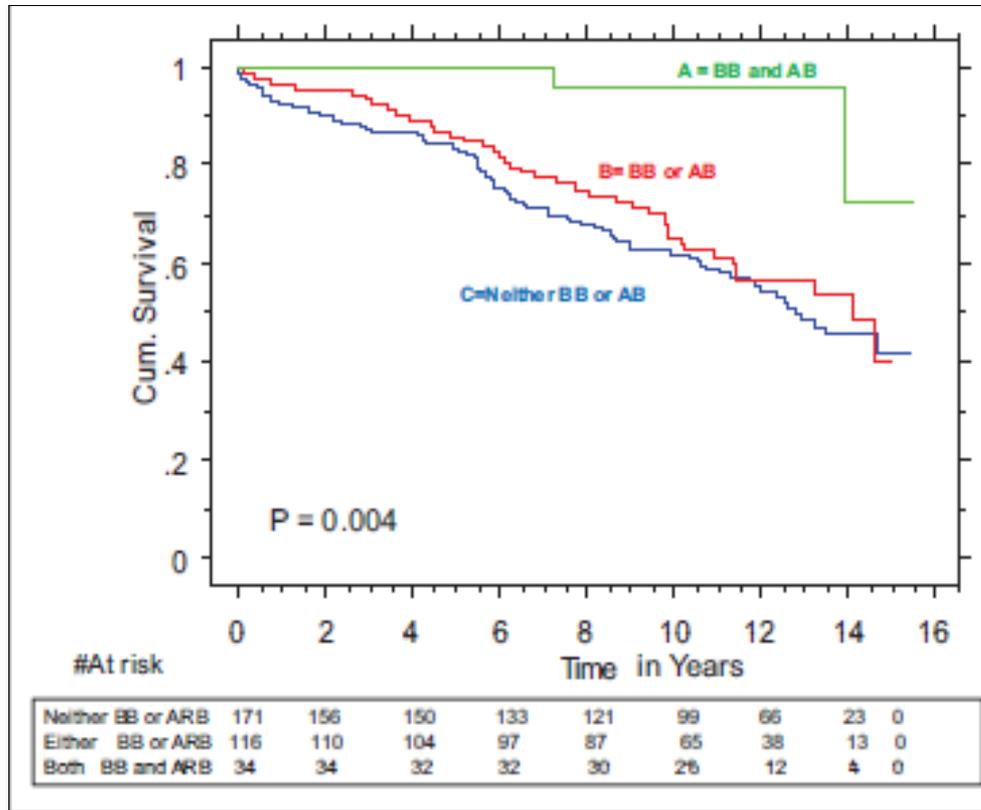
# Возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий после АТП (2)

## После АТП – воздействие на имеющиеся индивидуальные факторы риска:



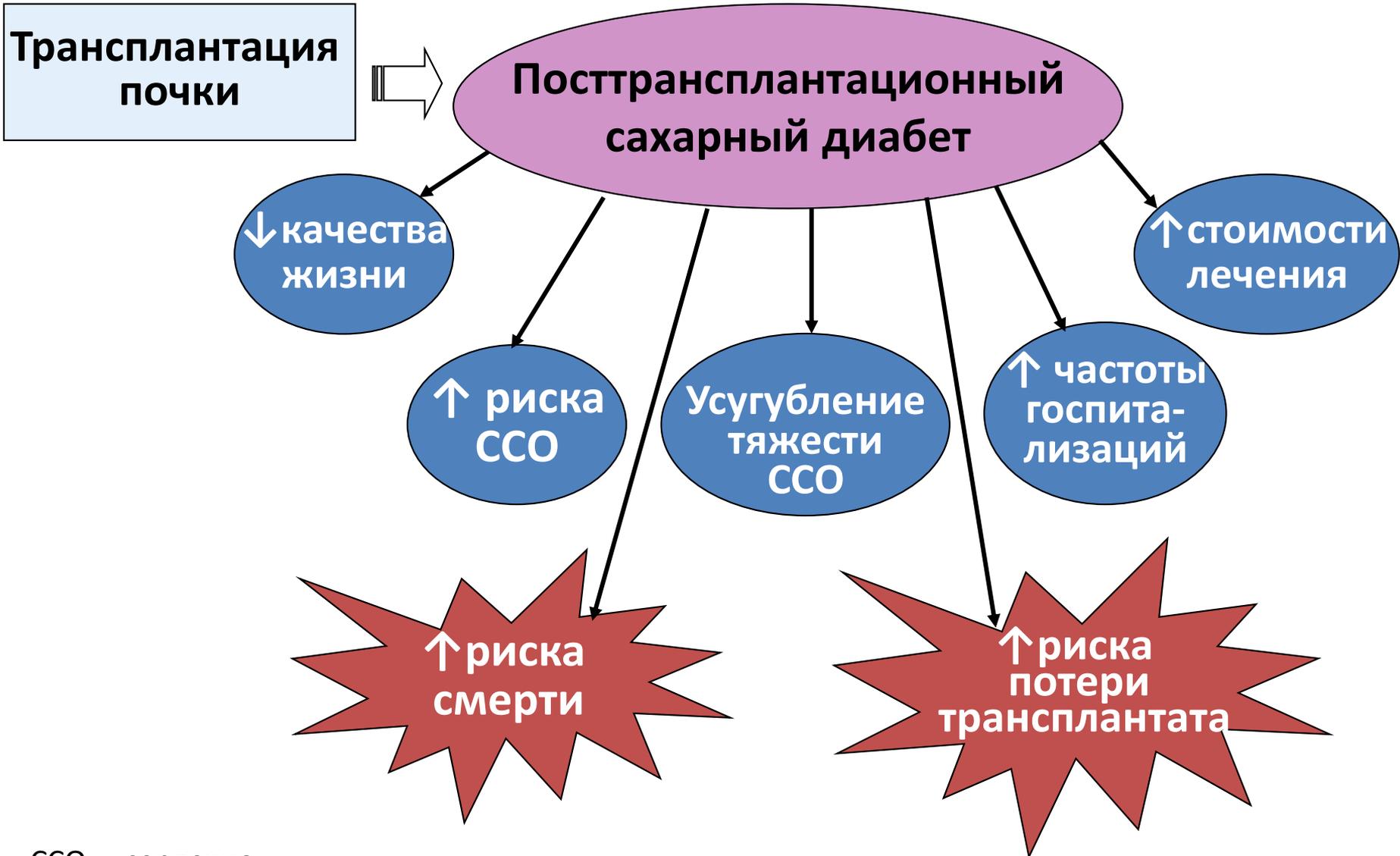
- Снижение массы тела и отказ от курения
- **Лечение АГ (целевой уровень 125/70 мм рт.ст. для реципиентов с протеинурией, не выше 130/85 – для реципиентов без протеинурии) с применением иАПФ/БРА**
- **Коррекция гиперхолестеринемии (диета, статины, эзетимиб)**
- **Лечение посттрансплантационного сахарного 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 рт-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%**

# Влияние ПТСД на исходы трансплантации почки



ССО – сердечно-сосудистые осложнения

# Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета

## Немодифицируемые:

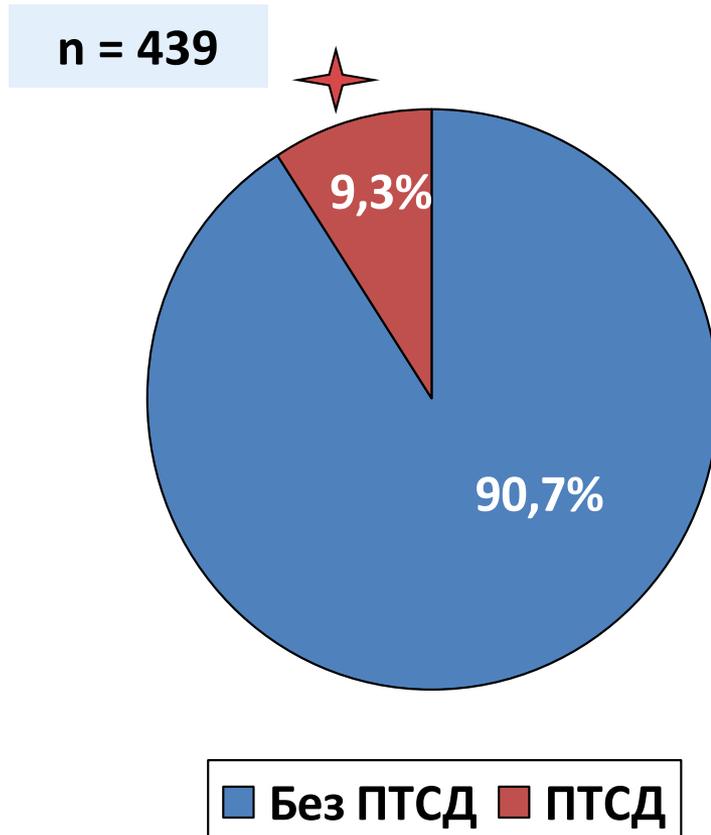
- старший возраст;
- африканское, южно-азиатское, испанское происхождение;
- генетическая предрасположенность;
- поликистоз почек;
- семейный анамнез СД;
- нарушение толерантности к глюкозе до ТП;
- трансплантация от умершего донора;
- трансплантация от донора мужского пола



## Модифицируемые:

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

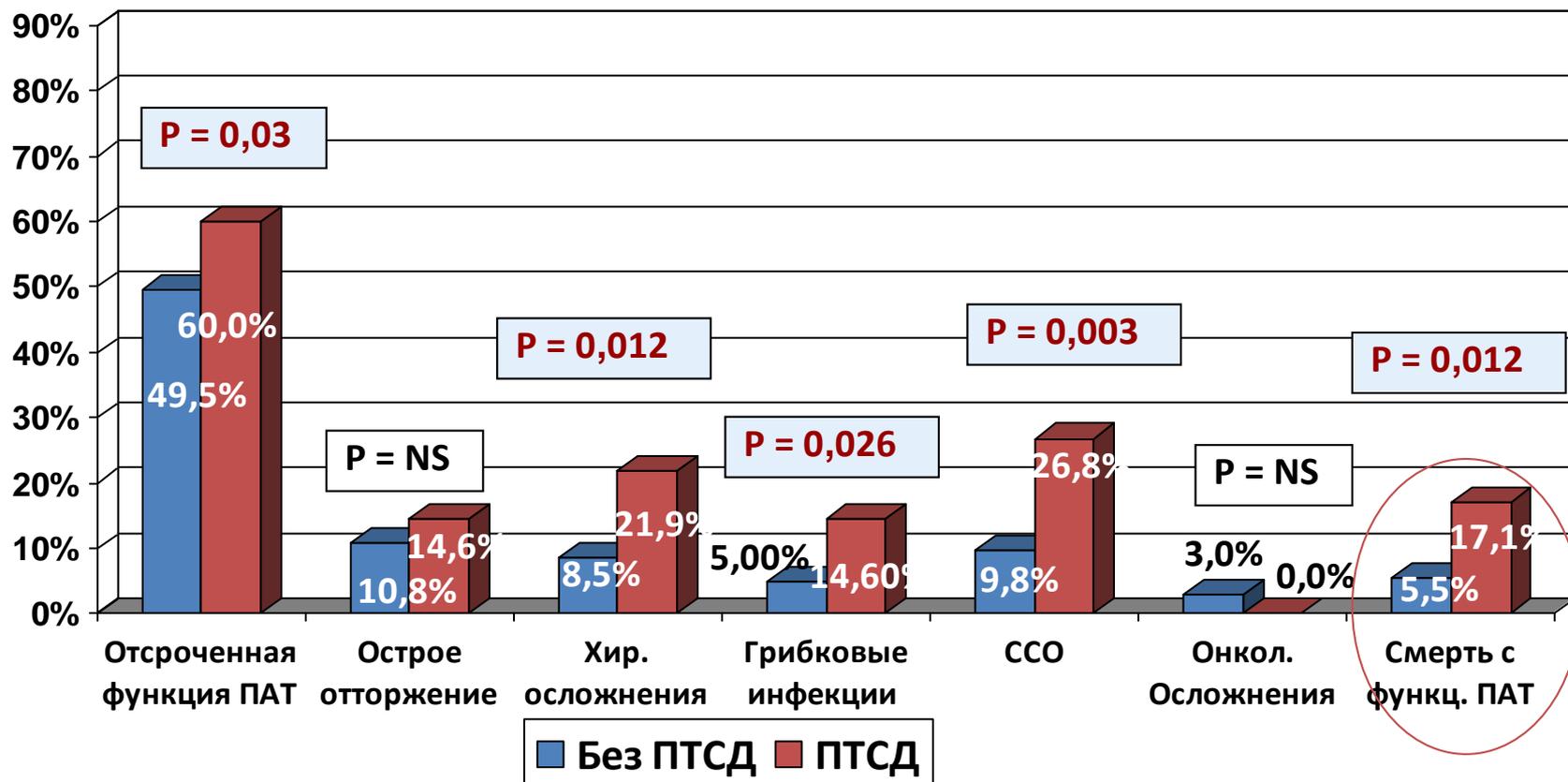
# Частота развития ПТСД в Центре трансплантации МОНИКИ (2007-2016 гг)



## Критерии исключения из анализа:

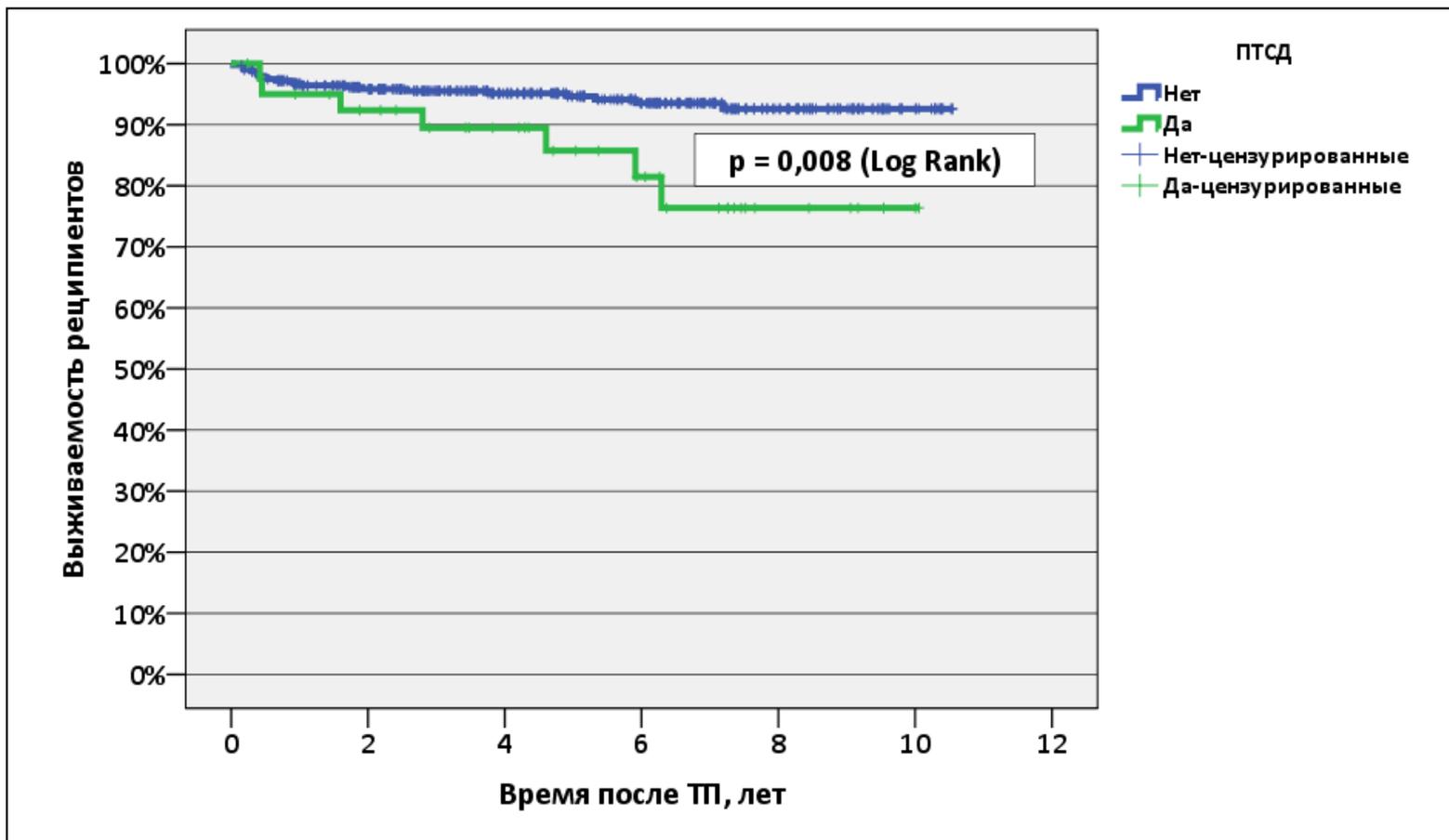
- СД до трансплантации почки;
- первично нефункционирующий трансплантат;
- смерть пациента или потеря трансплантата в течение 1 мес. после трансплантации;
- срок наблюдения после ТП менее 6 мес.

# Осложнения после трансплантации у пациентов с ПТСД и без ПТСД

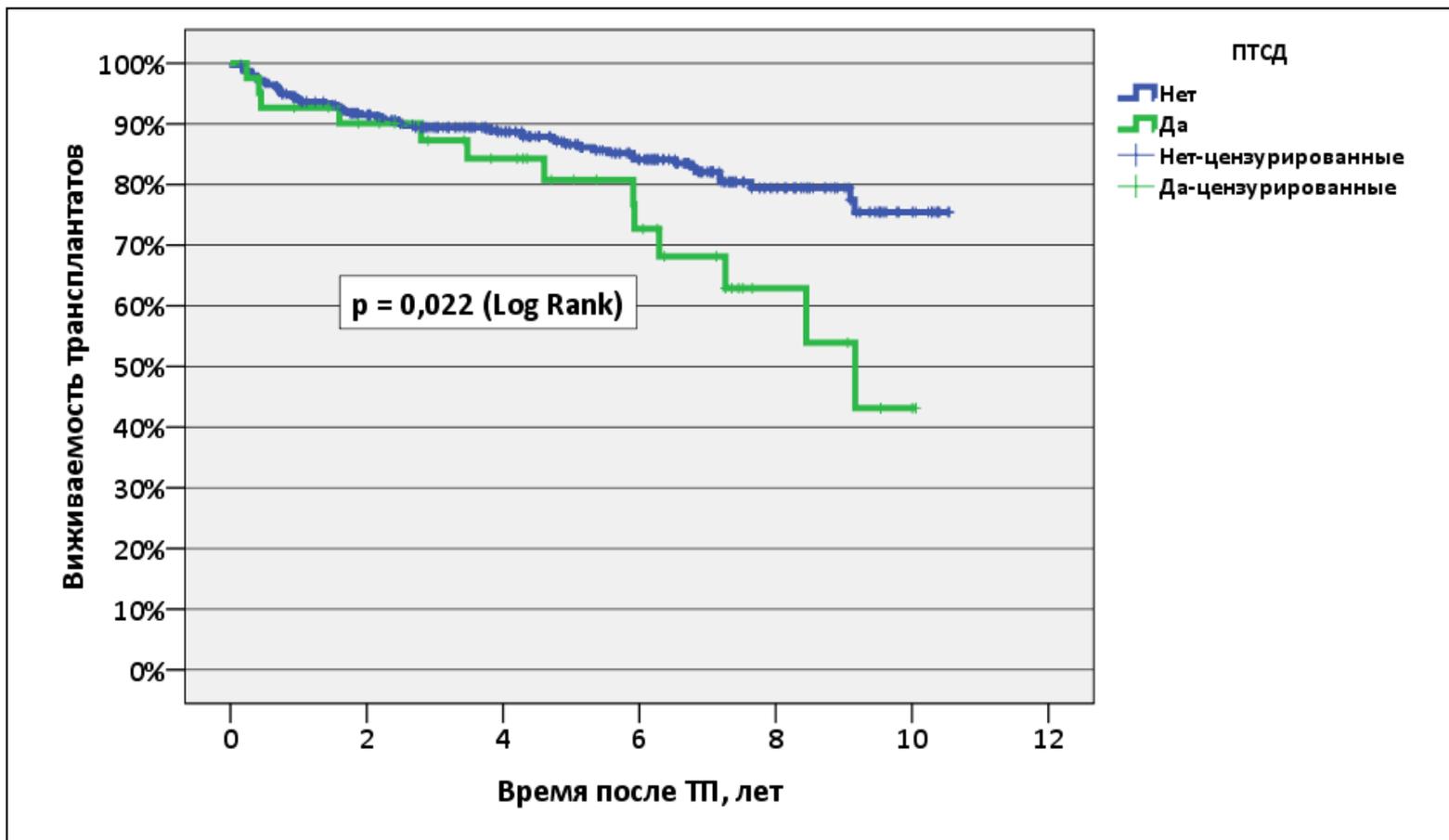


**При ПТСД значимо выше была частота отсроченной функции ПАТ, хирургических осложнений, грибковых инфекций, сердечно-сосудистых осложнений, смерти с функционирующим трансплантатом**

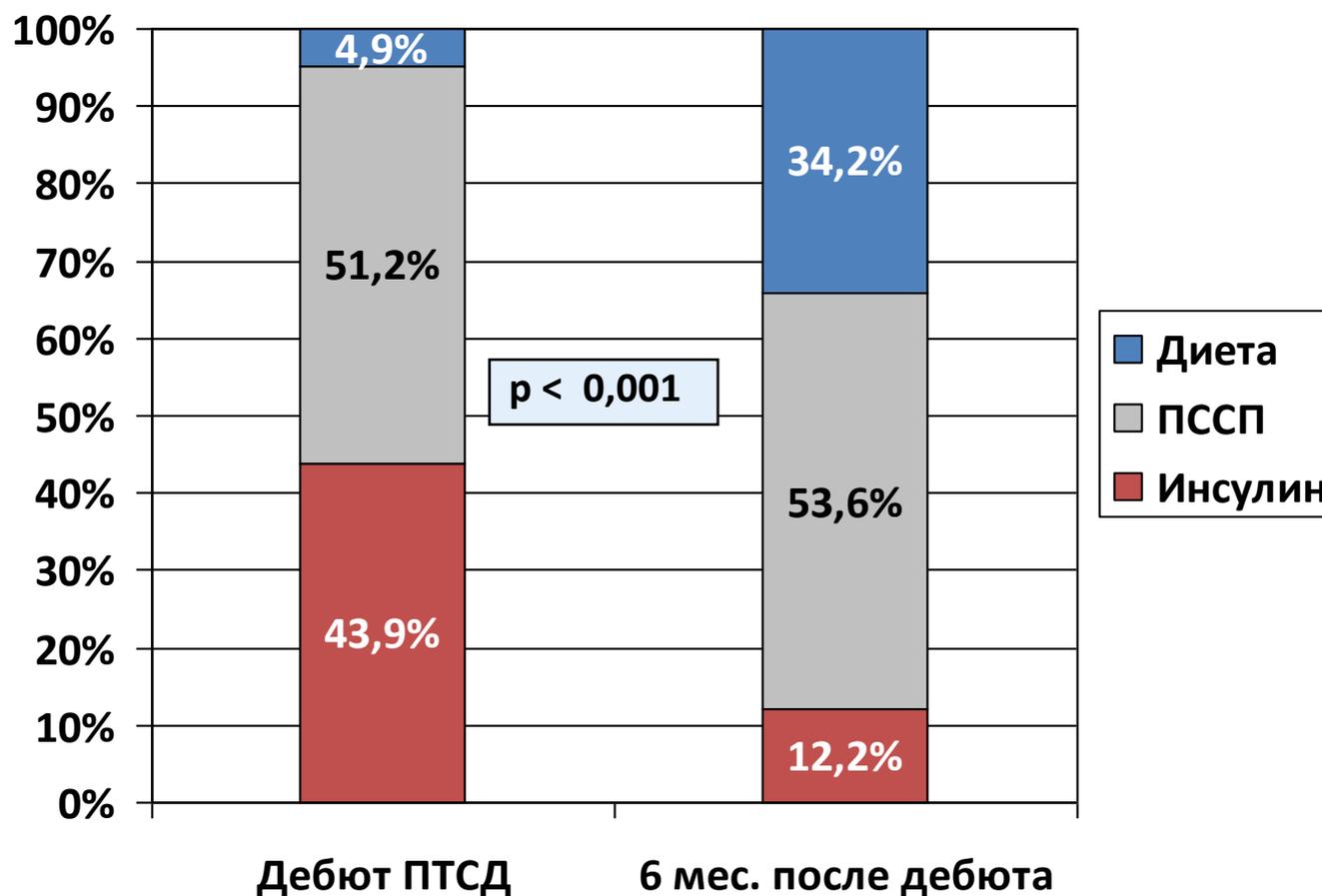
# Неблагоприятное влияние ПТСД на выживаемость реципиентов почечного трансплантата



# Неблагоприятное влияние ПТСД на выживаемость ренальных трансплантатов



# Особенности лечения ПТСД в зависимости от сроков после его манифестации



ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

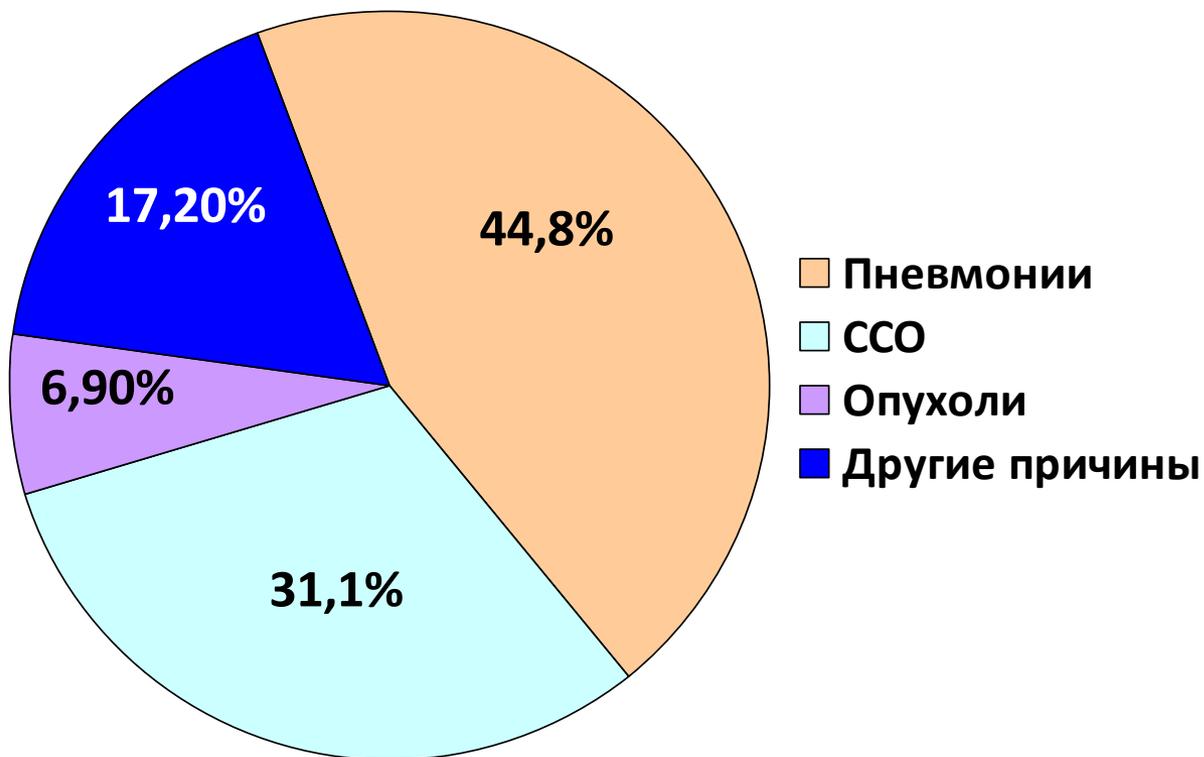
*Прокопенко Е.И. с соавт. Нефрология. 2017. Т. 21. № 6. С. 20-28.*

# Назначения реципиента ренального трансплантата с АГ и метаболическими нарушениями

Препарат	
Ингибитор кальцинейрина	+
ММФ или mTOR-ингибитор	+
Стероиды	±
Препараты для профилактики инфекций (ВГЦ, бисептол) 6 мес. и после ↑ иммуносупрессии	+
иАПФ/БРА ± др. препарат (или фиксированная комбинация – poly-pills) для ↓ АД	+
Статин	+
Аспирин (кардиологическая доза)	+
Сахароснижающий препарат	±
Аллопуринол	±

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

n = 29



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

# 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

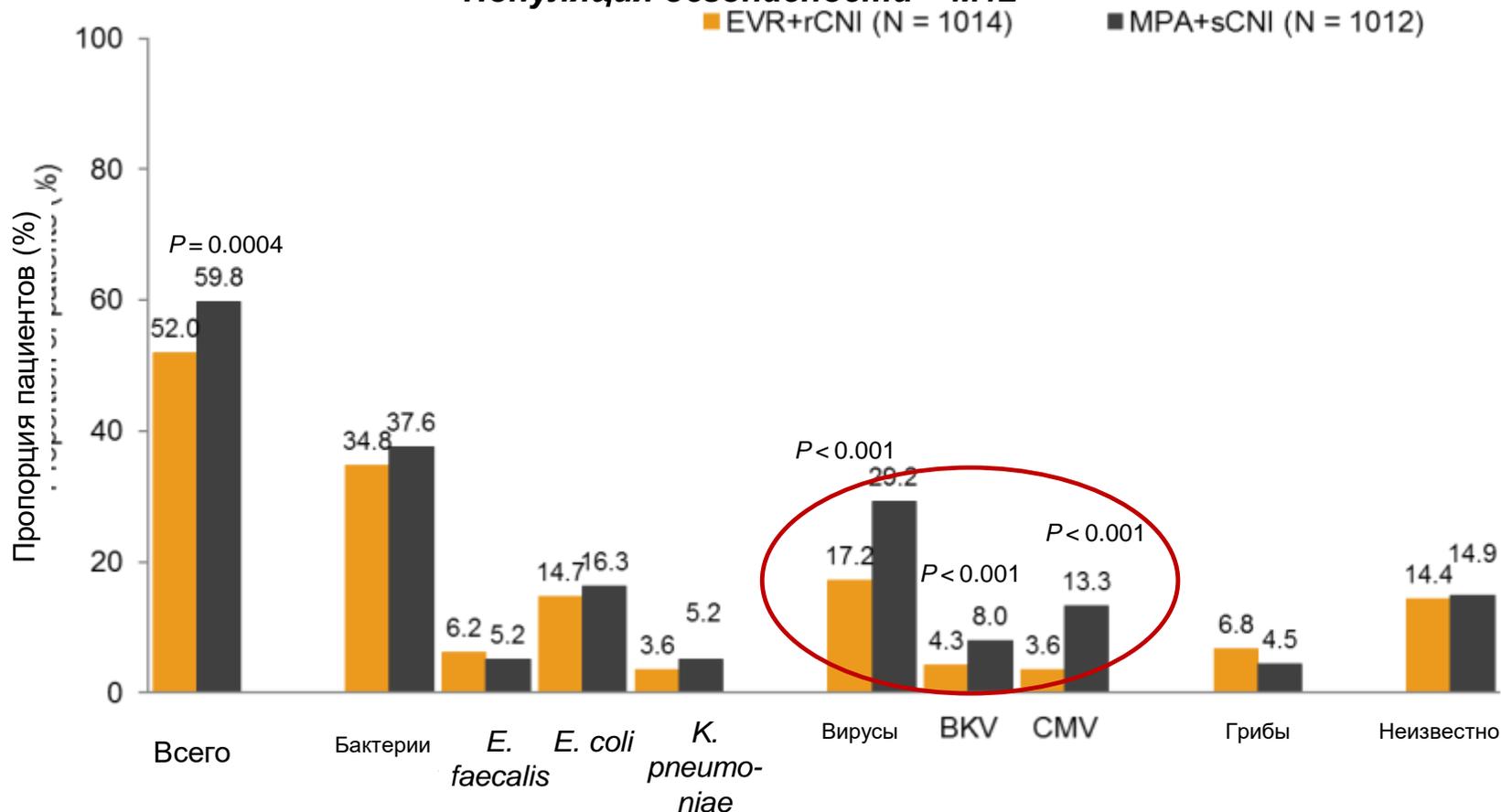
Применение иммуносупрессии *de novo*, включающей ингибиторы mTOR?

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; Так-такролимус

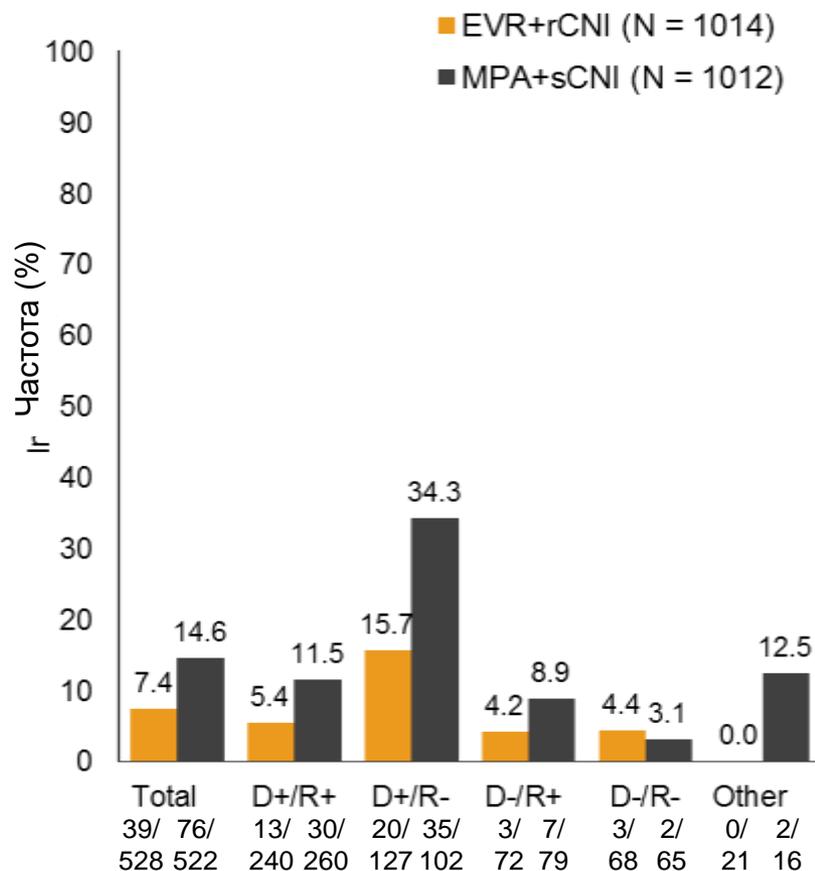
**Данные исследования TRANSFORM, 2017**

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

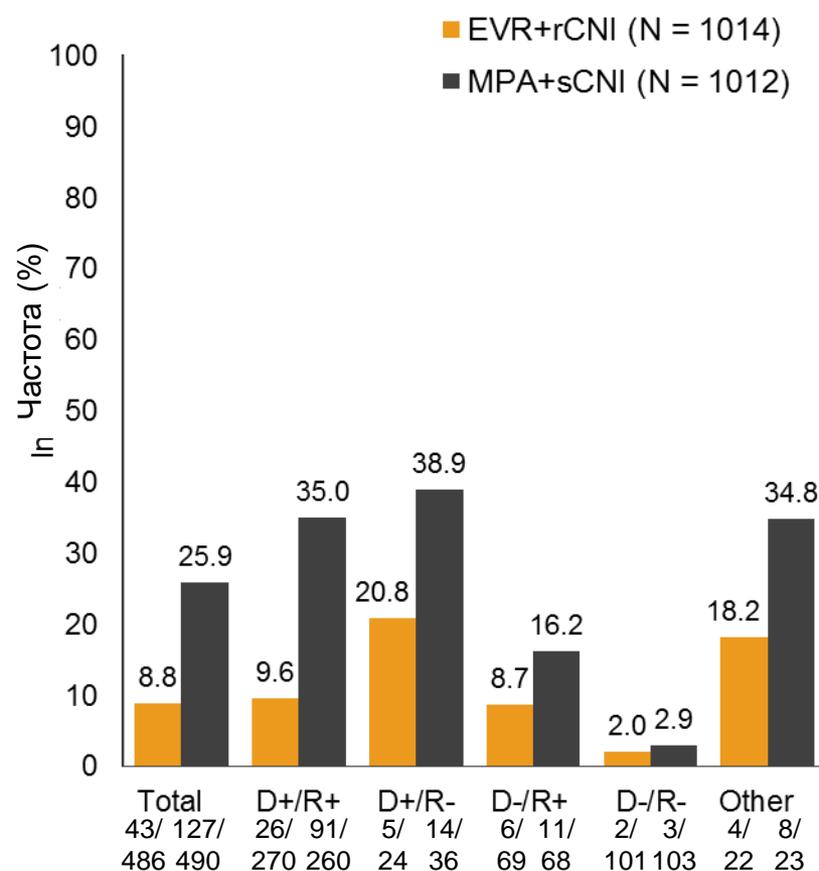
Низкая частота CMV событий в группе EVR+rCNI, независимо от профилактики

Популяция безопасности – M12

## С профилактикой



## Без профилактики



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

**Онкологическая настороженность после ТП**

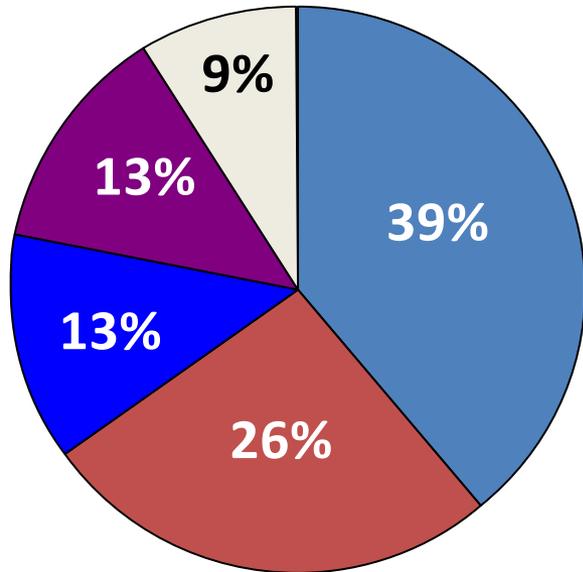
**– всегда, даже у пациентов молодого и  
детского возраста!**

# Опухоли очень высокого риска после ТП

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

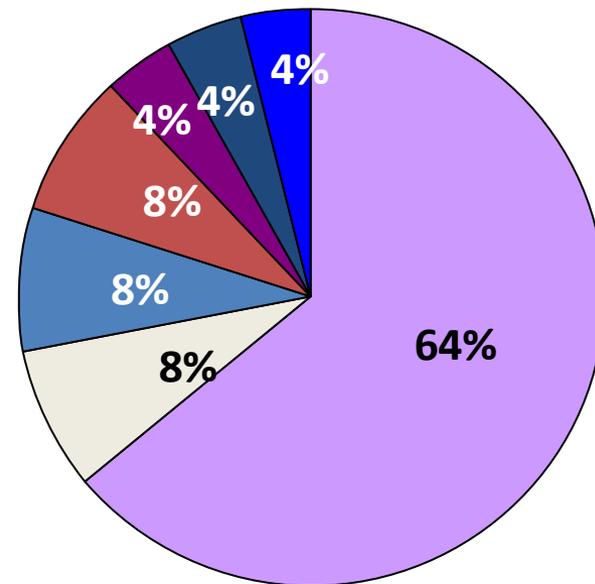
# Структура онкологических осложнений у реципиентов РТ в Московской области

Мужчины, n = 23



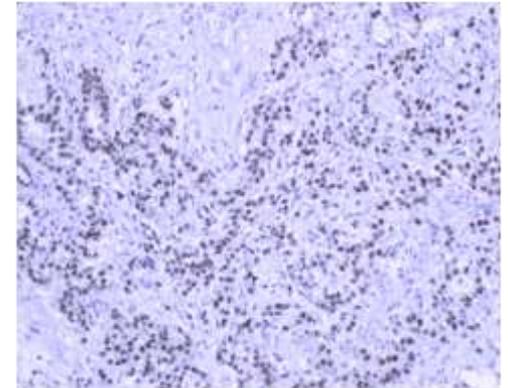
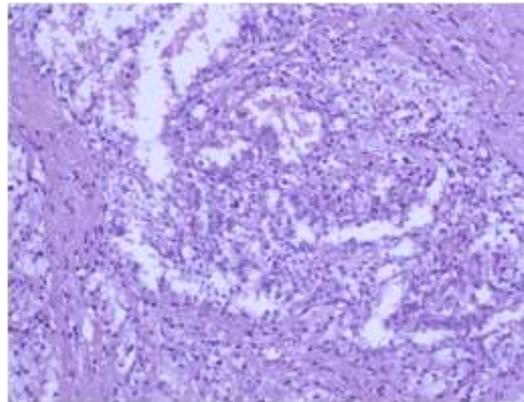
- Саркома Капоши
- Опухоли ЖКТ
- Опухоли почки
- ПТЛЗ
- Опухоли кожи

Женщины, n = 13

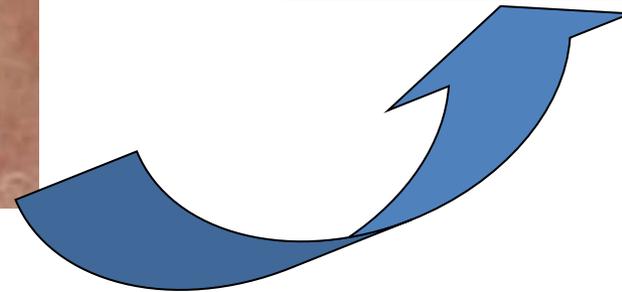


- Рак молочной железы
- Опухоли ЖКТ
- Саркома Капоши
- ПТЛЗ
- Рак шейки матки
- Поч. трансплантат

# Развитие папиллярного рака почечного трансплантата через 22 года после ТП

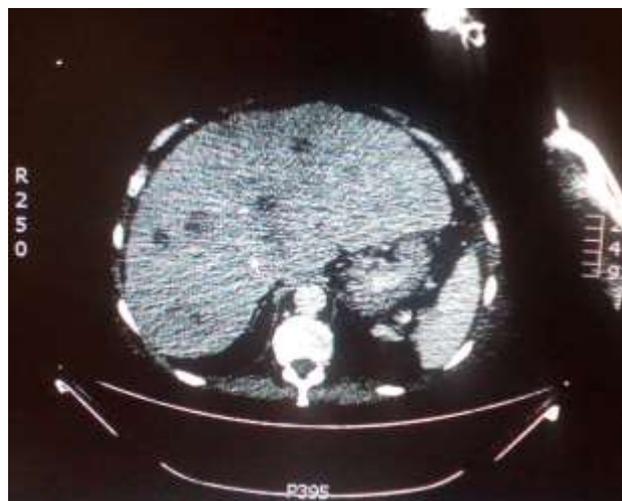


# Саркома Капоши у пациента 60 лет через 8 мес. после трансплантации почки



**Лечение: конверсия на эверолимус, фотоферез – с положительным эффектом**

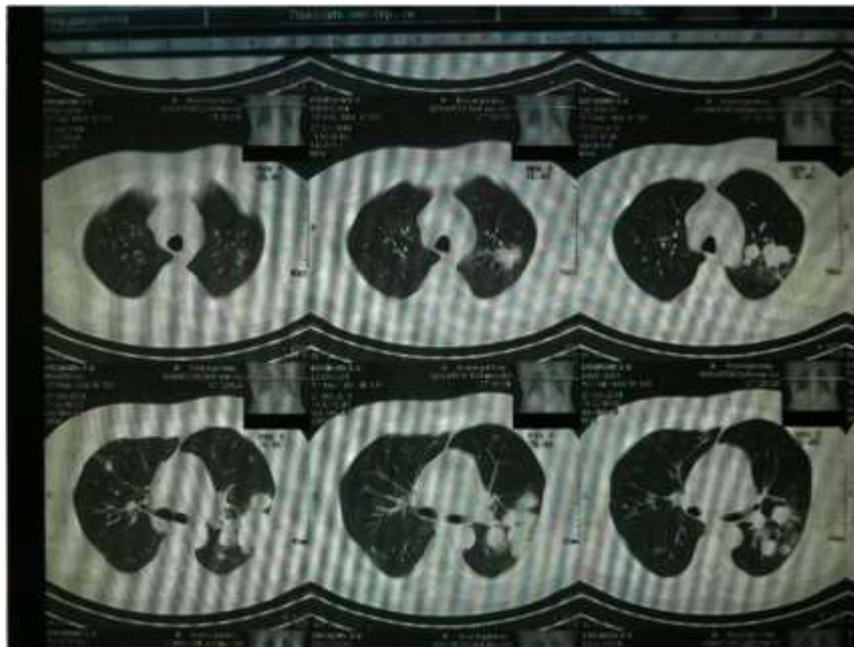
# Появление образований в печени у пациента с саркомой Капоши, получавшего эверолимус, через 8 лет после трансплантации почки



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

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

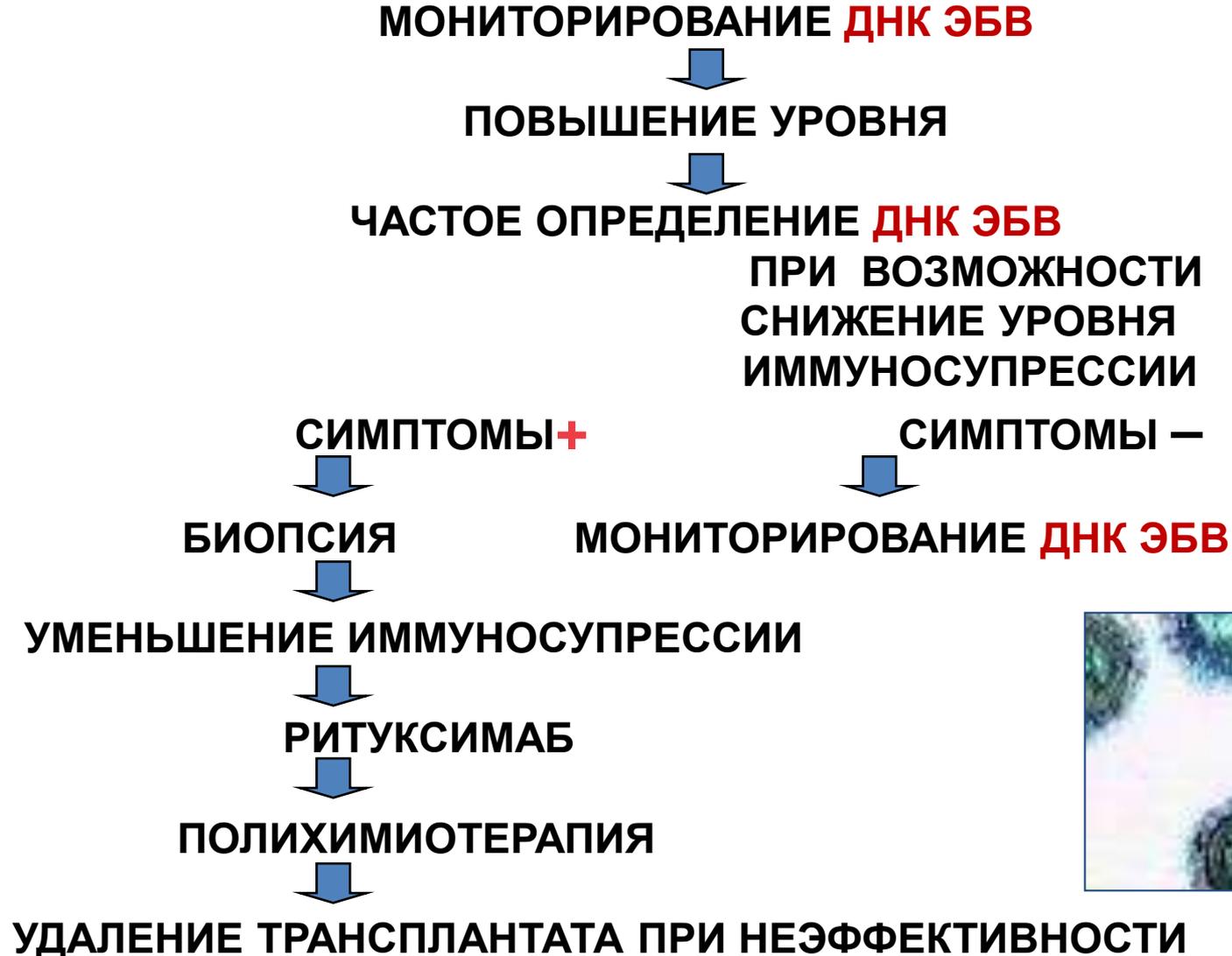
# Сложности дифференциальной диагностики ПТЛЗ



- Больной Е., 1964г.р. Диагноз: ХГН
- ГД с 6.12.1999г. ТП 01.08.2000г . Р+ ЦсА+ ММФ. Ранний криз –ОКТЗ
- Хронический гепатит С
- Осенью 2014г - слабость, кашель, одышка, субфебрилитет.
- При повторном КТ в легких обнаружены множественные очаги до 4 см в диаметре.
- 15.11.14 смерть при нарастании интоксикации и ДН
- Диагноз: Микст-пневмония?  
Лимфома?

**Генерализованная крупноклеточная анапластическая лимфома с поражением шейных, бифуркационных, паратрахеальных, забрюшинных лимфоузлов, легких, сердца, печени, почечного трансплантата, щитовидной железы, предстательной железы, костного мозга метафиза бедра. Вторичный гемофагоцитарный синдром.**

# Алгоритм ведения пациентов высокого риска развития посттрансплантационных лимфом



# У реципиентов РТ невысокого иммунологического риска при онкологических осложнениях возможна безопасная конверсия на эверолимус даже в очень отдаленные сроки после трансплантации

Низкий иммунологический риск

Удовлетворительная функция трансплантата

Протеинурия менее 0,8 г/сут

Холестерин ниже 9,0 ммоль/л

Полное заживления п/о раны после удаления опухоли



*При возникновении сомнений в иммунологической безопасности конверсии – биопсия трансплантата!*

# Минерально-костные нарушения у пациентов после трансплантации почки

## Характер и частота

- Дефицит вит. D - 45%
- Гиперпаратиреоз – 76%
- Остеопороз – 12%
- Остеопения – 52%
- **Необходимость ПТЭ после ТП – 0,5-3,1%**



## Возможности лечения

- Препараты кальция
- Нативные и активные формы витамина D
- Селект. активаторы рецепторов вит. Д
- Снижение дозы КС
- Бисфосфонаты
- Кальцимитетики?
- Деносумаб?
- Кальцитонин?
- Паратиреоидэктомия

**Показания к паратиреоидэктомии после ТП: стойкий ГПТ – с гиперплазией ОЩЖ, повышением уровня кальция, ухудшением функции трансплантата, спонтанными переломами, сосудистой кальцификацией, кальцифилаксией**

# Задачи амбулаторного наблюдения после ТП

**Контроль состояния ренального трансплантата:  
креатинин, СКФ, протеинурия**

**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.**