

*Современные  
представления о поздней  
дисфункции  
трансплантированной  
почки.*

Столяревич Е.С

Томск 6-7 2019

Доклад Столяревич Е.С.

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

**Донор**  
Возраст  
фиброз  
сосуд.пат  
перфузия  
ОКН и.т.д

**Трансплантация**

**ГД**  
Отторженная  
функция

**Криз  
отторжения**

**позднее  
отторжение**

**Возвратная  
патология**

**Scr**

**Вирусное поражение**

**Протеинурия, АД,  
инфекции**

**CNI-  
ТОКСИЧНОСТЬ**

**ХТН**

0  
**Годы после АТН**

1

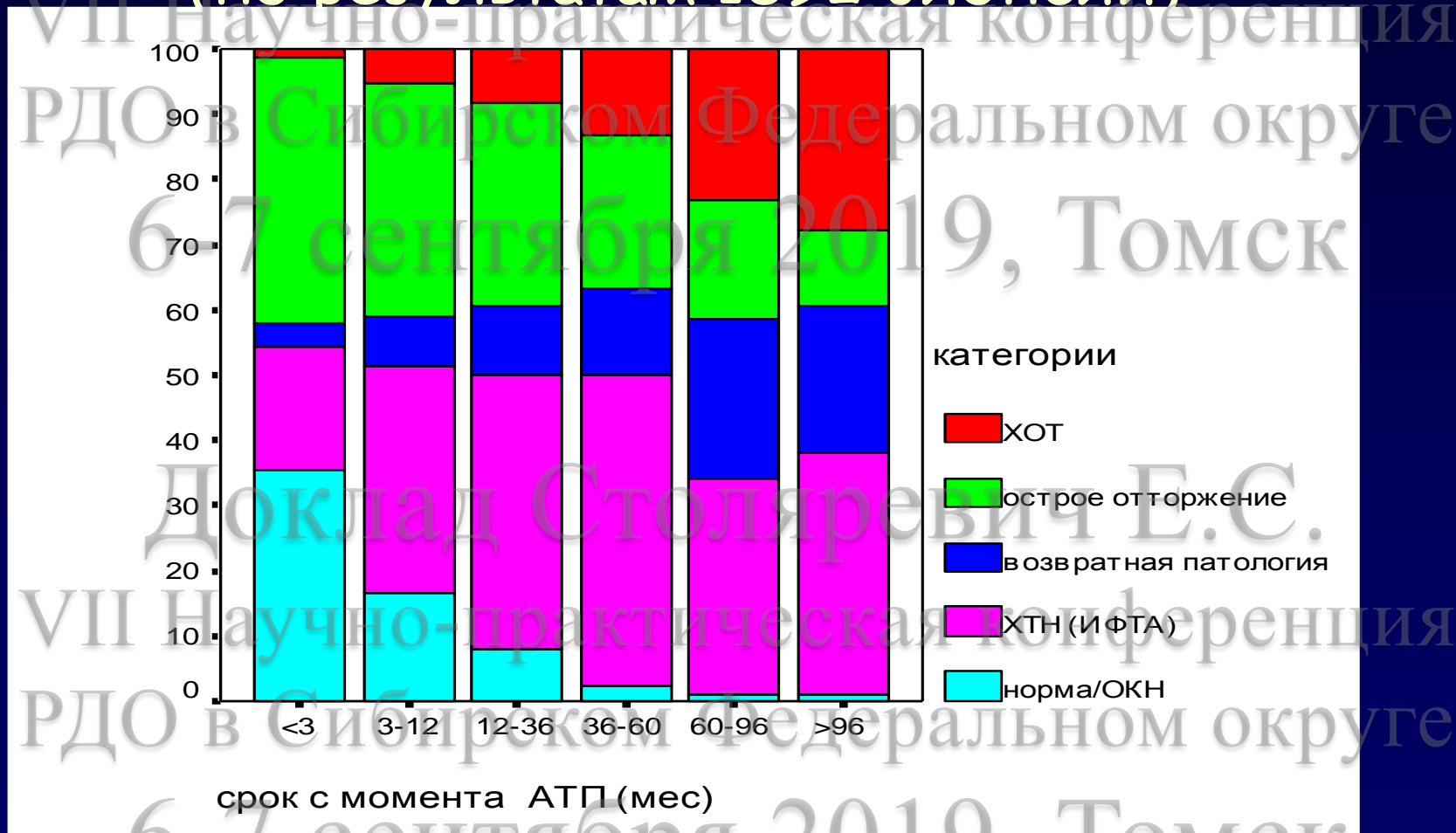
10

Адаптировано из  
B.J.Nankivell 2004

6-7 сентября 2019, Томск

# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения

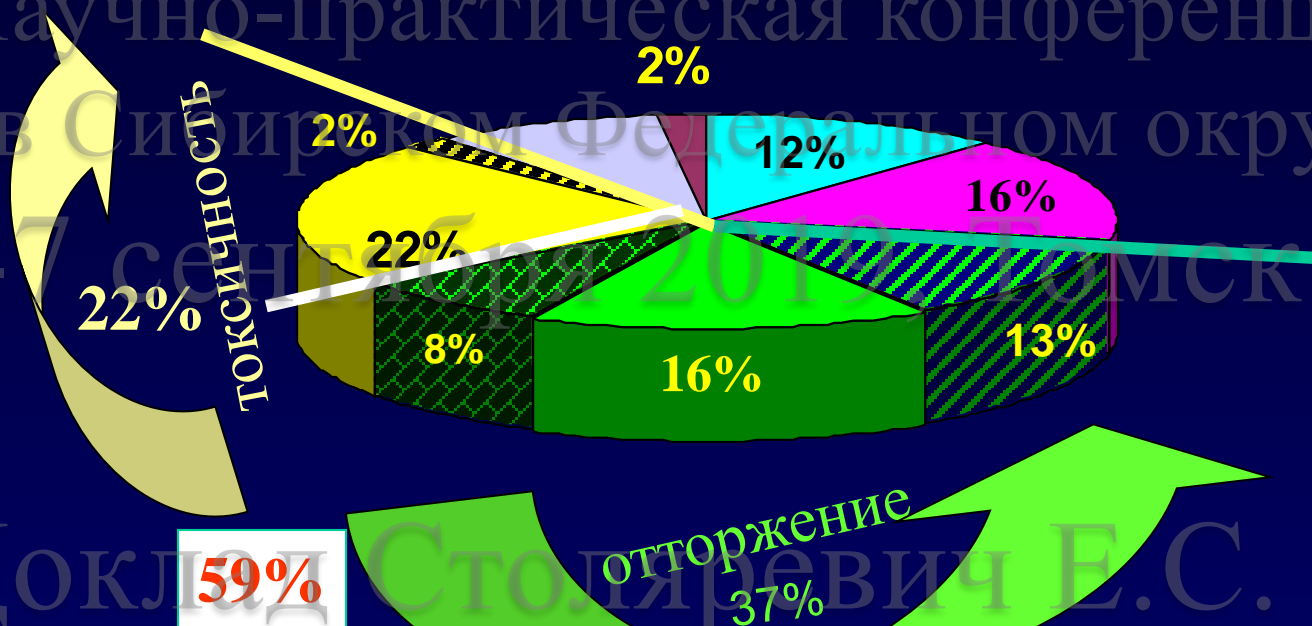
возникновения  
(по результатам 1892 биопсий)



# Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата

Доклад Столяревич Е.С.

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



- ХТН
- гломерулонефрит
- Диабетическая нефропатия
- Хр. СуА-нефротоксичность
- Острая СуА-нт
- Острое клеточное отторжение
- ХОТ
- Острое гуморальное отторжение
- прочее

# Отдаленная выживаемость трансплантата в зависимости от причины дисфункции



# Острое отторжение

преимущественно Т-клеточное

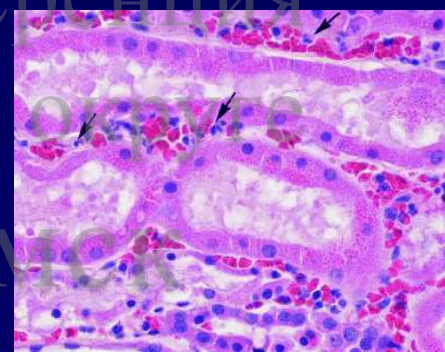
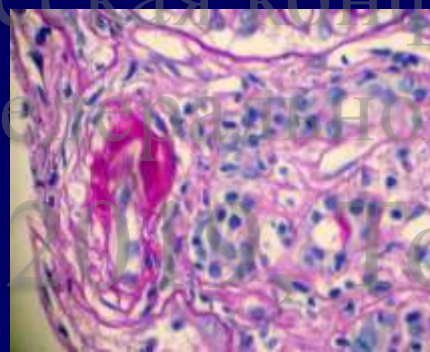
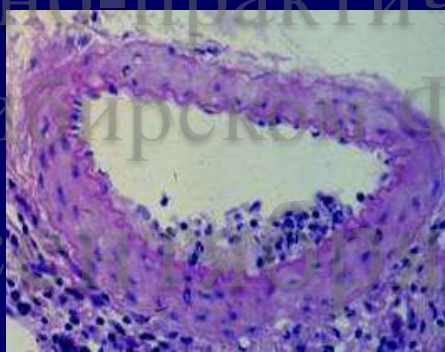
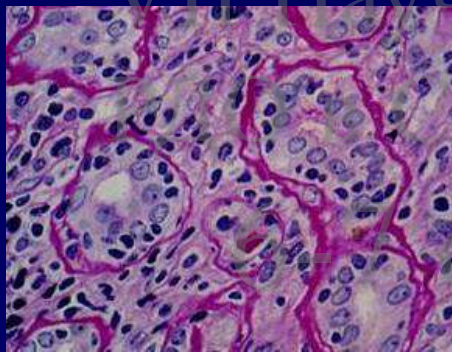
антитело-опосредованное

Тубуло  
интерстициальное

Сосудистое  
клеточное

Сосудистое  
гуморальное

Микро-  
циркуляторное



Субоптимальная ИСТ

активация комплемента

микроциркуляторное воспаление

Репаративные процессы



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

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

6-7 сентября 2019, Томск

Субклиническое отторжение

Острое отторжение

Хроническое отторжение

# Критерии гуморального отторжения

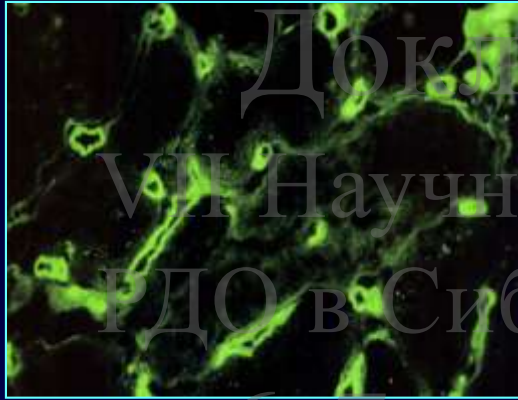


Микроциркуляторное воспаление: нейтрофилы в капиллярах клубочка и/или перитубулярных капиллярах  
Артериит

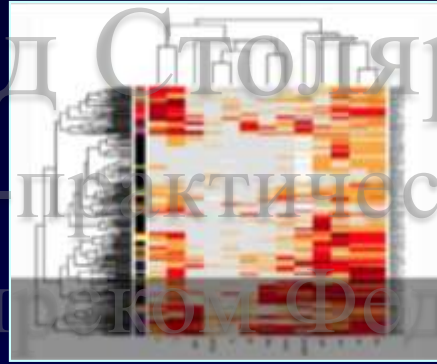
Хроническая трансплантационная гломерулопатия  
Хроническая трансплантационная васкулопатия  
Расщепление базальной мембраны ПТТК



# Критерии гуморального отторжения (Banff 2013)



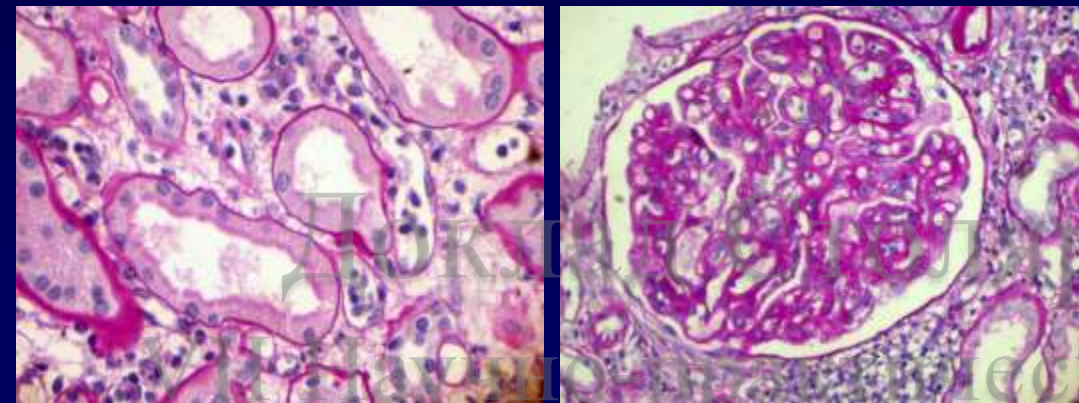
Свечение C4d на ПТК



Экспрессия генов активации эндотелия

## Повреждение ткани почки:

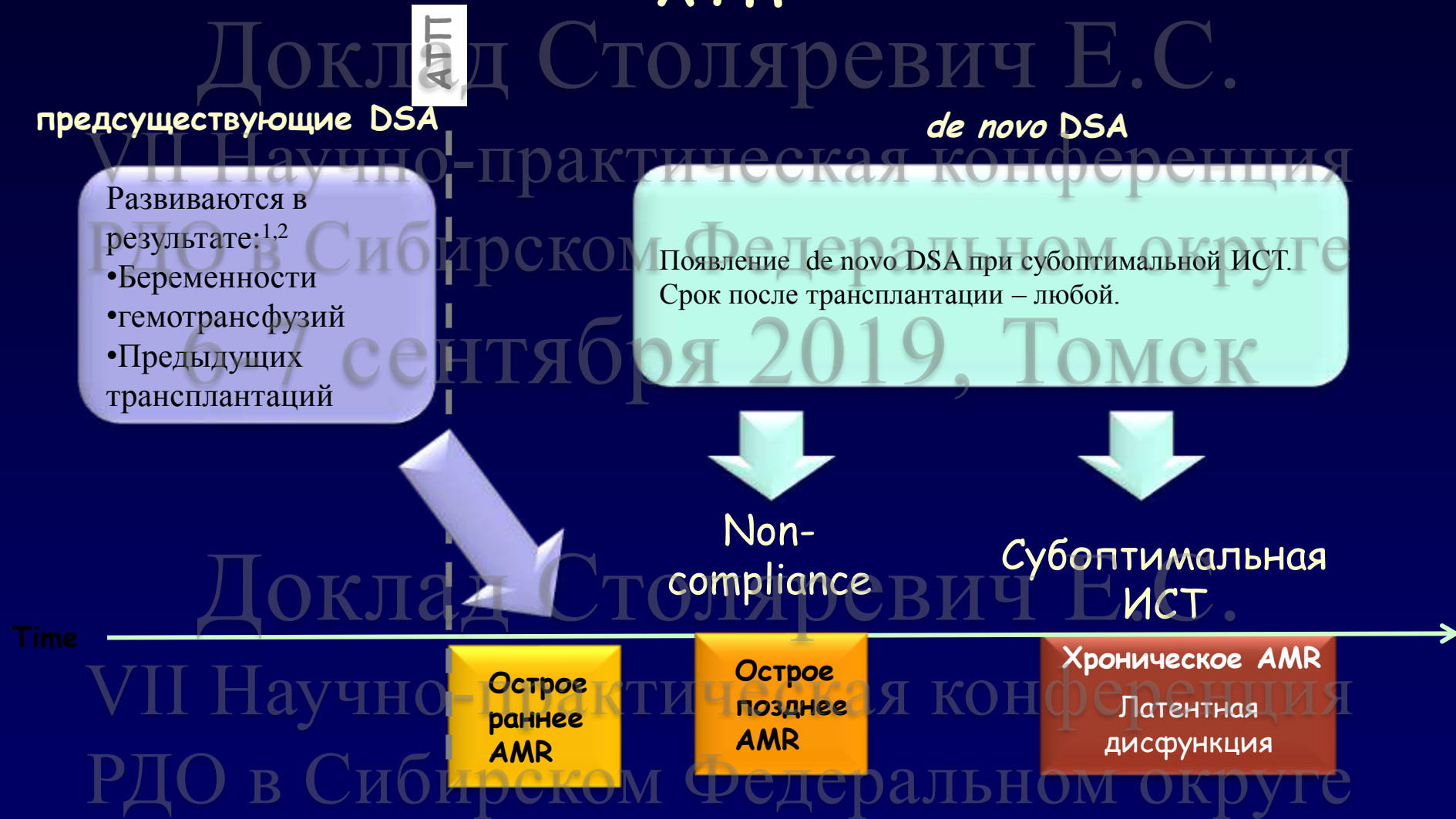
- ОКН (в отсутствие другой причины)
- Воспалительные клетки в капиллярах клубочка и/или ПТК [  $g > 0$  и/или  $ptc > 0$  ]
- ТМА (в отсутствие другой причины)
- Артериит



Микроциркуляторное воспаление [  $g + ptc$  ]  $\geq 2$

**DSA+**

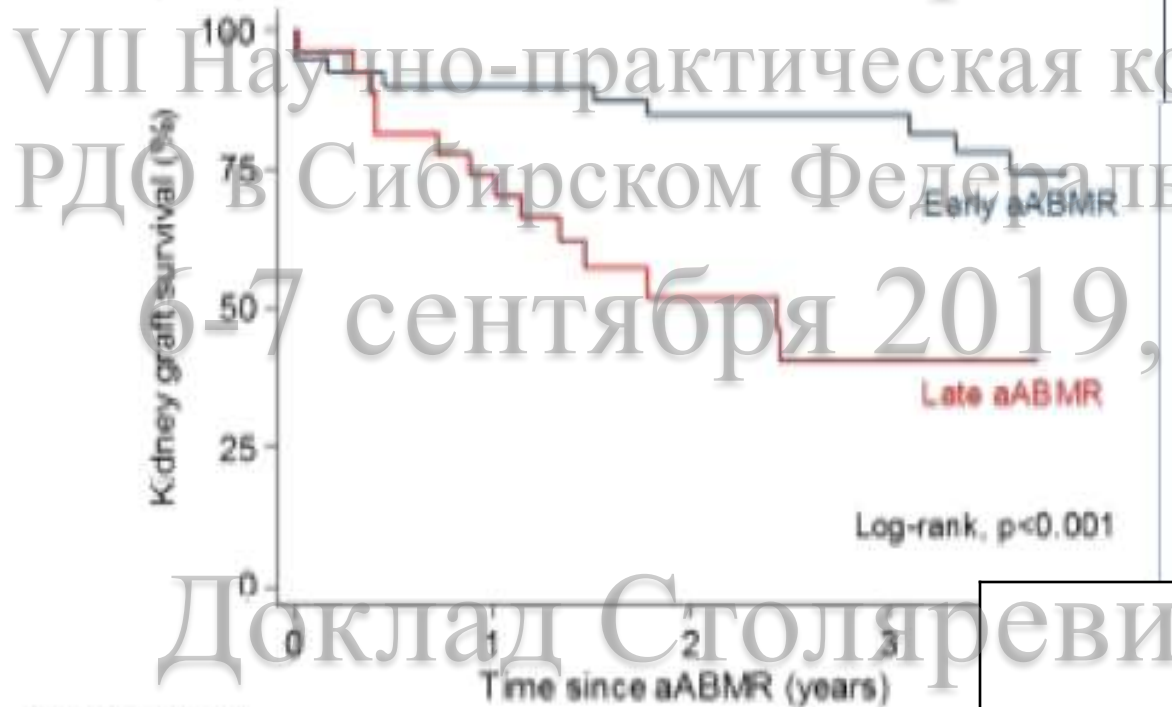
# Виды DSA в зависимости от срока после АТП



1. Loupy A, et al. Nat Rev Nephrol. 2012;8:348–357;
2. Nankivell BJ, et al. N Engl J Med. 2010;363:145114–62;
3. Turgeon NA, et al. Transplant Rev. 2009;23:25–33;
4. Colvin RB. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1046–1056.

# Различия в прогнозе в зависимости от сроков возникновения

Доклад Столяревич Е.С.



	0	1	2	3
Number at risk				
Early aABMR	40	36	31	26
Late aABMR	27	20	10	5

	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

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

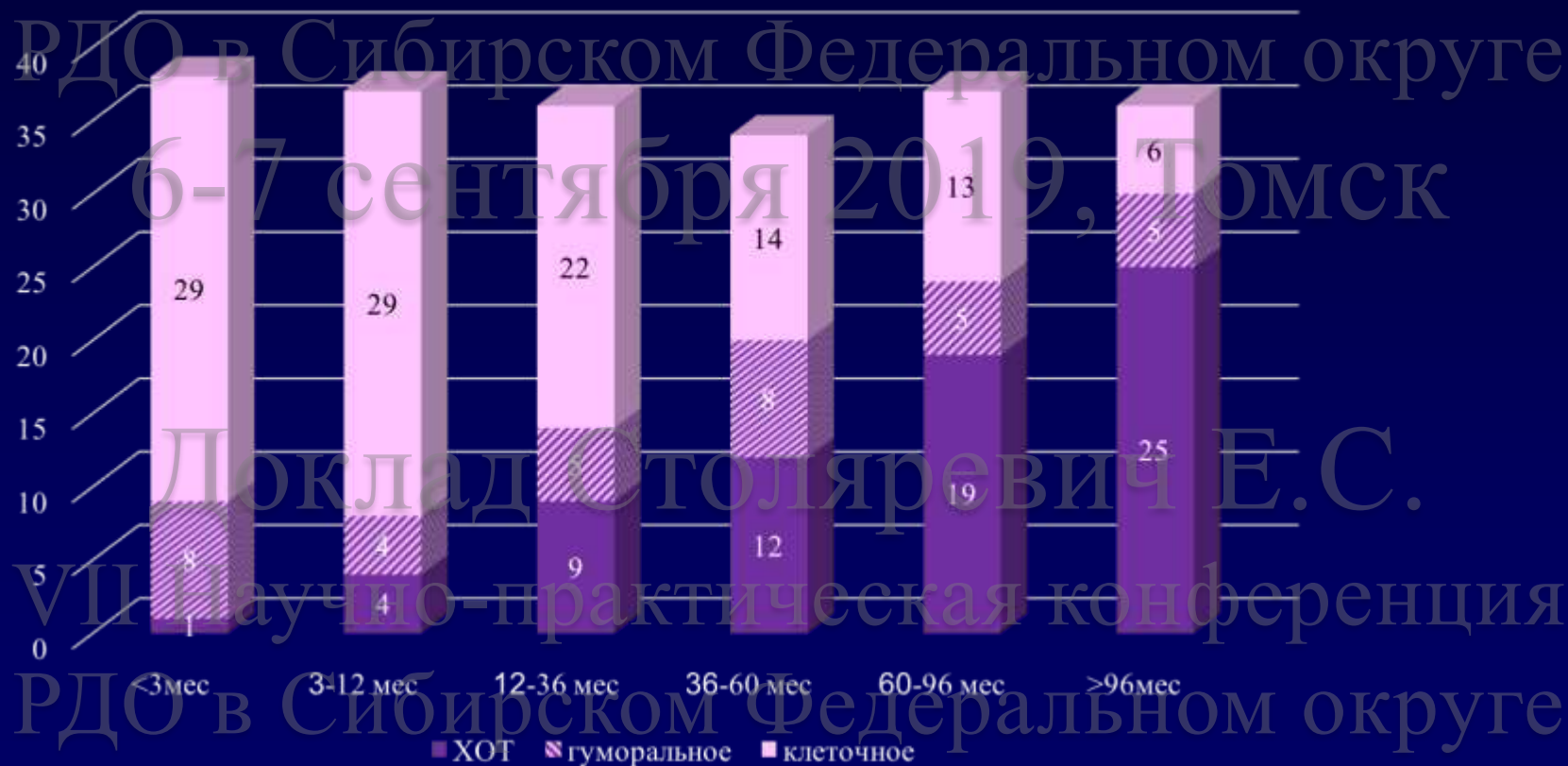
# Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

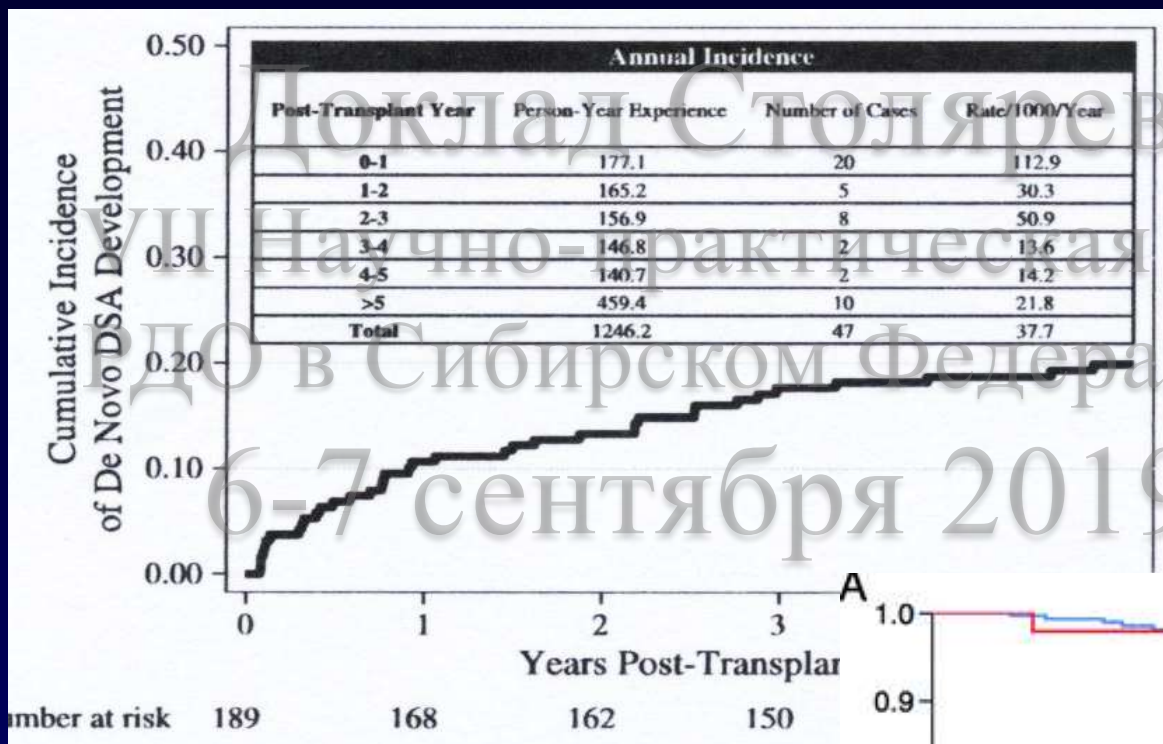
РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



6-7 сентября 2019, Томск

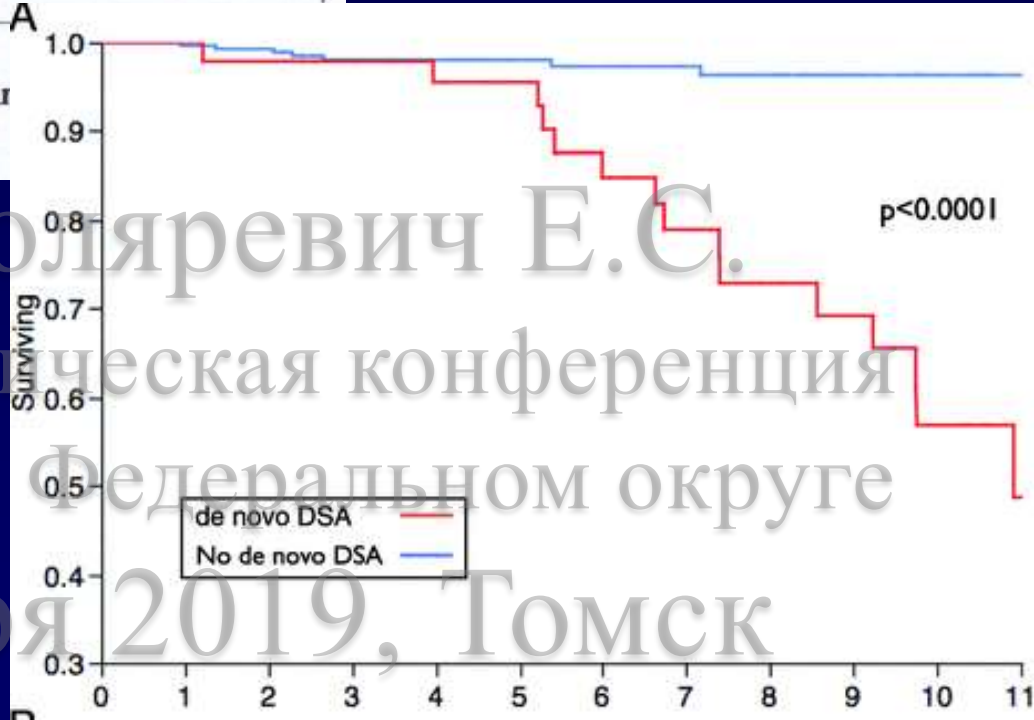
# Значение DSA для отдаленного прогноза АТП



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

**Влияние DSA на  
 выживаемость**

**Частота выявления DSA в  
 зависимости от срока**



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

# Недостаточная иммуносупрессия как причина de-novo DSA

Доклад Столяревич Е.С.

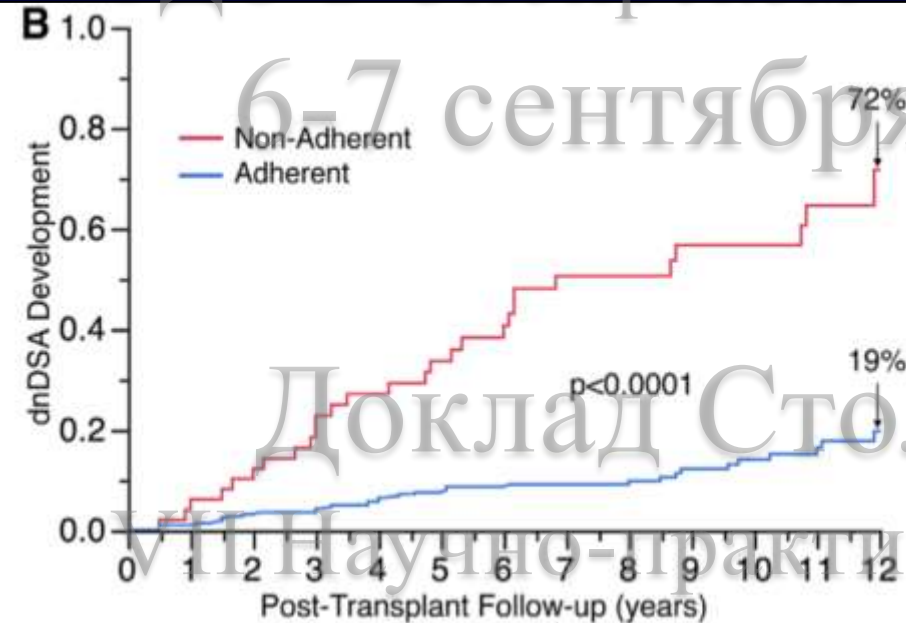
VII Научно-практическая конференция

Некомплаентность

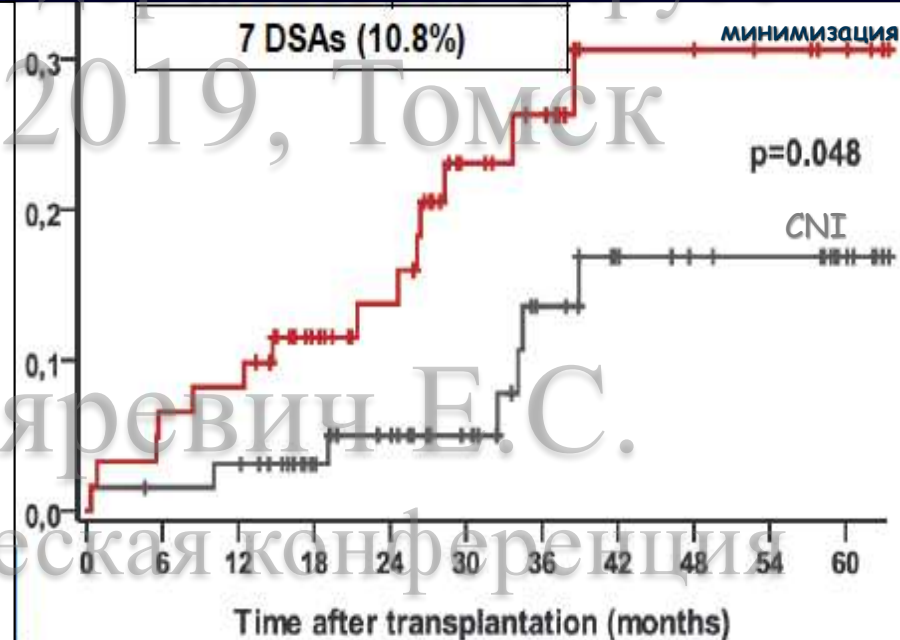
Минимизация ИСТ

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Wiebe 2015



L. Liefeldt

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# 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

# Лечение отторжения

клеточное

гуморальное

Активное ХОТ

Пульсы МП +Pr PO

В случае  
резистентности к КС

Антилимфоцитарные  
антитела

Плазмаферез (с  
замещением СЗП)

±

IVIg (1-2г/кг)

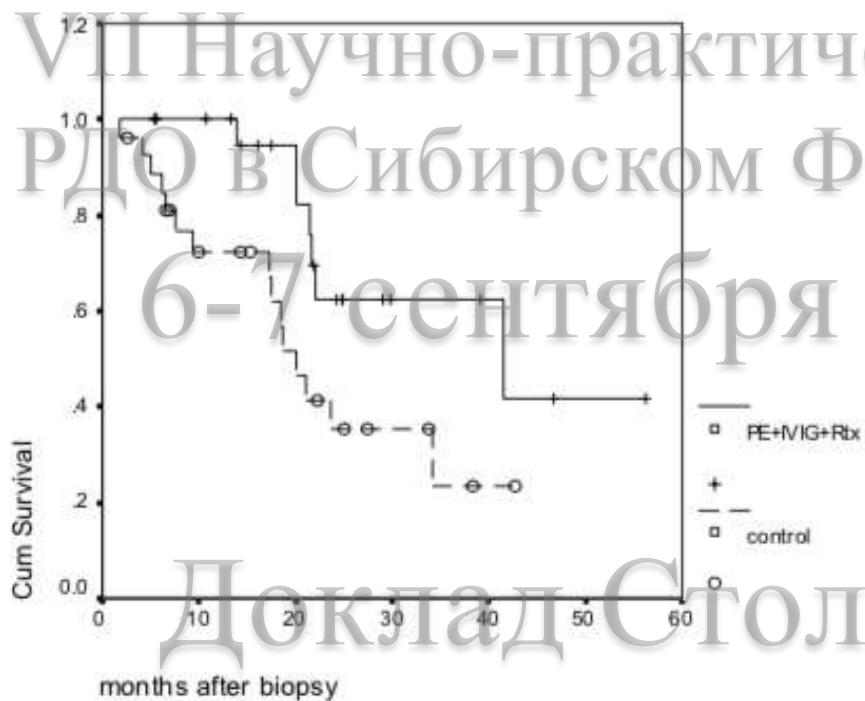
±

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>

Изменение поддерживающей ИСТ



# Эффективность терапии (ПФ+ВВИГ+Ритуксимаб) при гуморальном отторжении



# Значение лечения и поддерживающей ИСТ для прогноза гуморального отторжения



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

Malheiro J<sup>1</sup>, Santos S<sup>2</sup>, Tafulo S<sup>3</sup>, Dias L<sup>2</sup>, Martins S<sup>4</sup>, Fonseca I<sup>4</sup>, Almeida M<sup>4</sup>, Pedroso S<sup>2</sup>, Beirão I<sup>4</sup>, Castro-Henriques A<sup>4</sup>, Cabrita A<sup>2</sup>.

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

	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

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

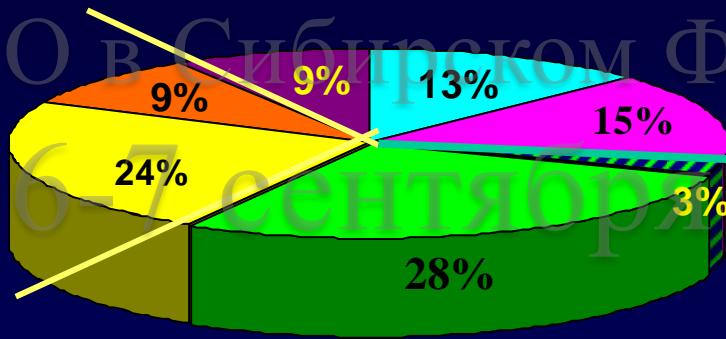
6-7 сентября 2019, Томск

# Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата

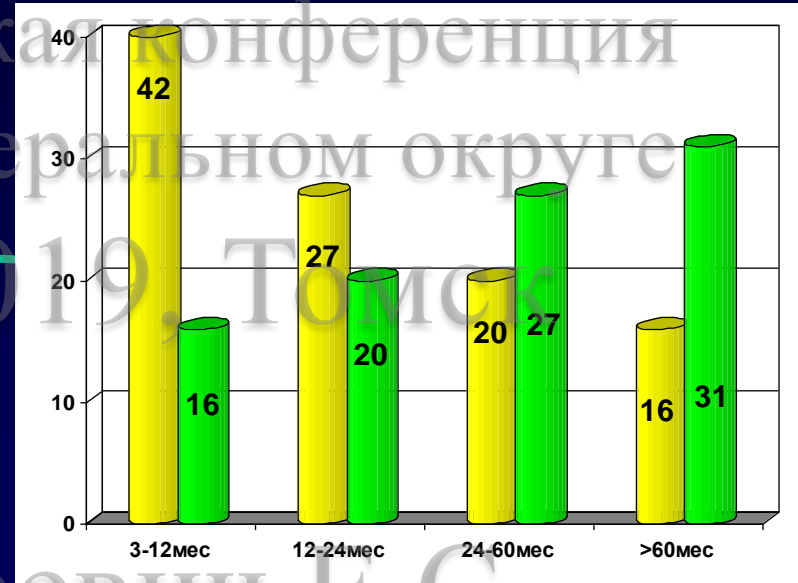
Доклад Столяревич Е.С.

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

отторжение



ТОКСИЧНОСТЬ

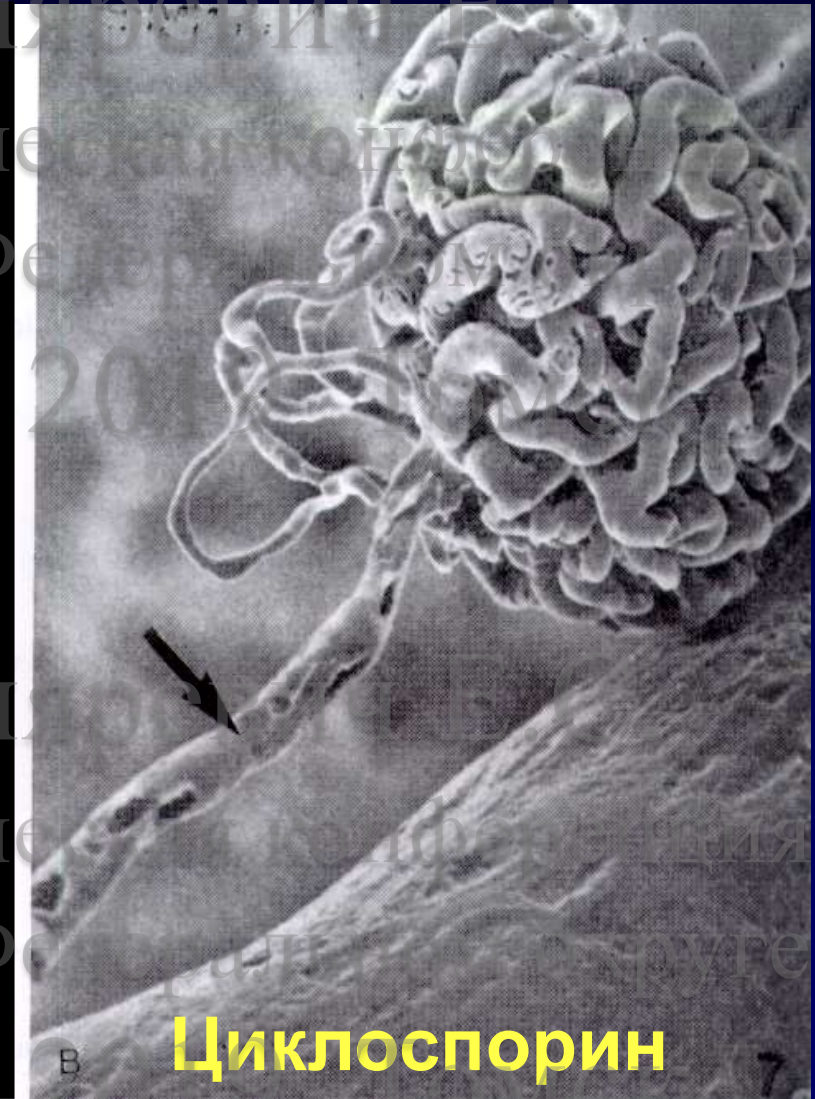
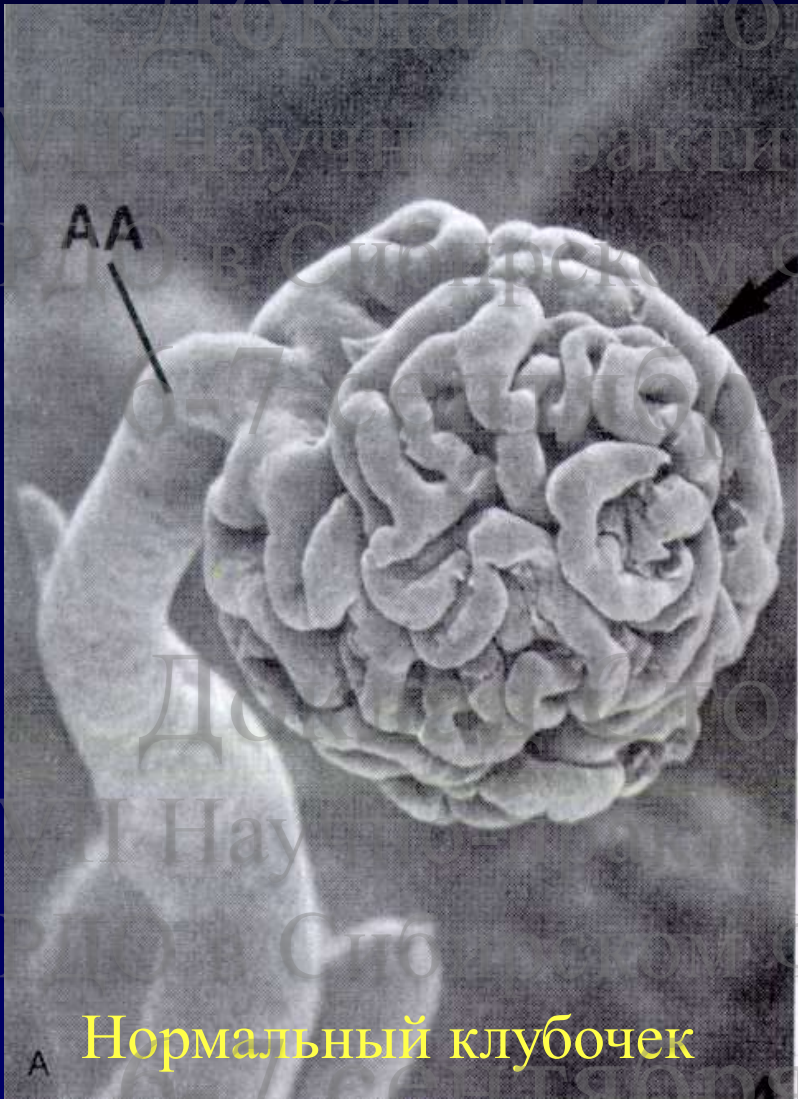


- гломерулонефрит
- ХТН
- Хр. СуА-нефротоксичность
- Острое отторжение
- Острая СуА-нт
- ХОТ
- прочее

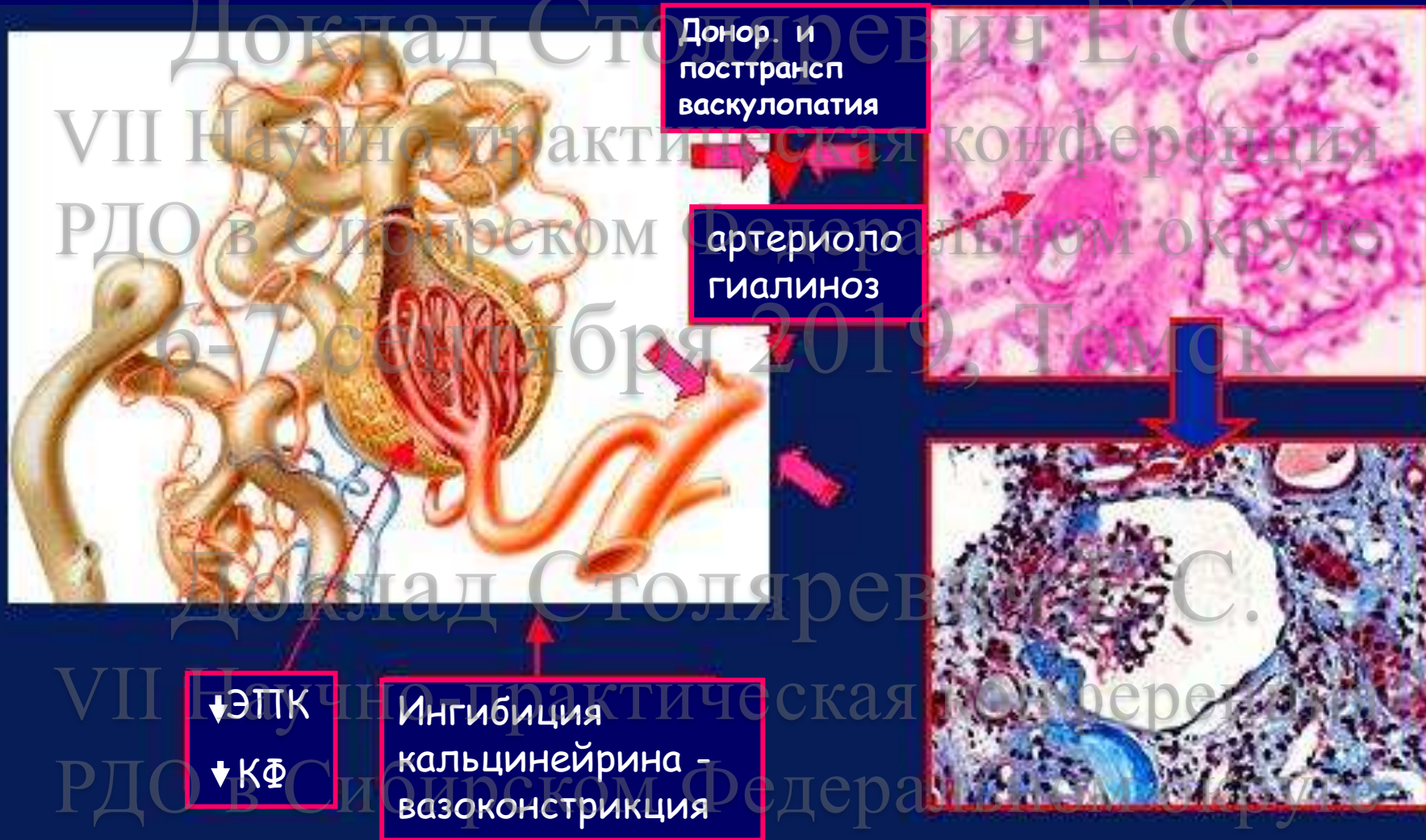
Доклад Столяревич Е.С.

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

# CNI - нефротоксичность



# Артериологиалиноз – механизм ишемического гломерулосклероза



Из лекции В. J. Nankivel : S. Louis 27.10.2004

6-7 сентября 2019, Томск

# Связь между гиалинозом артериол и гломерулосклерозом: формирование артериологиалиноза на 2 года опережает развитие гломерулосклероза

Гломерулосклероз в зависимости от степени гиалиноза

Гиалиноз артериол (годы после трансплантации)



К 10 годам после АТП морфологические признаки циклоспориновой нефротоксичности имеются у всех пациентов!



Эти изменения мало сказываются на функции трансплантата

Characteristic	Allograft Function After Transplantation			
	3 Months (n = 138)	6-12 Months (n = 188)	2-5 Years (n = 223)	6-10 Years (n = 81)
Isotopic glomerular filtration rate (mL/min)	59.3 ± 16.8	60.7 ± 17	54.7 ± 19.8	50.2 ± 27.2
Serum creatinine (mg/dL)	1.48 ± 0.61	1.45 ± 0.33	1.56 ± 0.55	1.62 ± 0.48

Адаптировано из B.J.Nankivell 2004



# Значение морфологических признаков CNI-нефротоксичности для прогноза

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

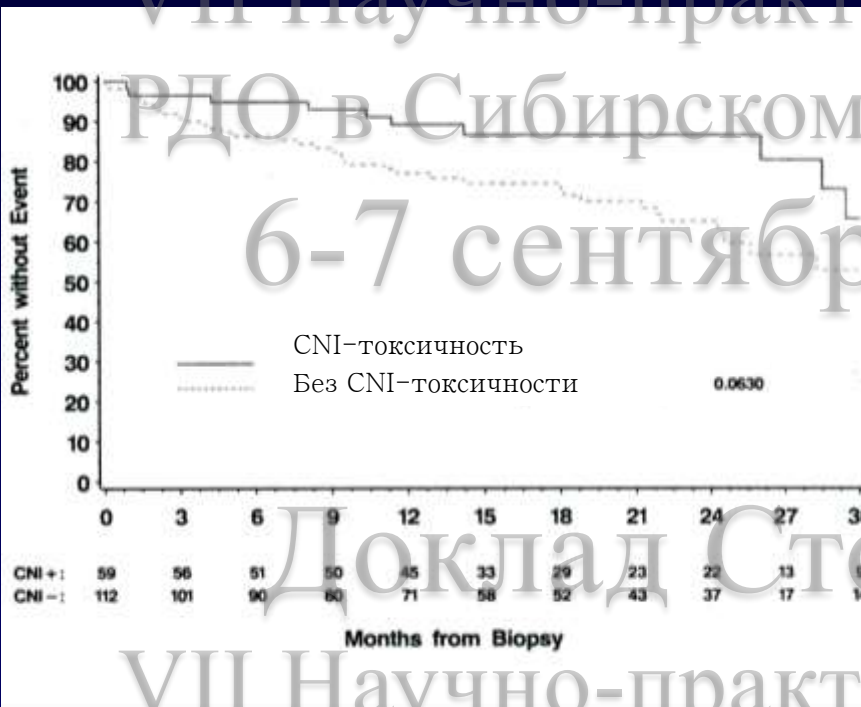
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

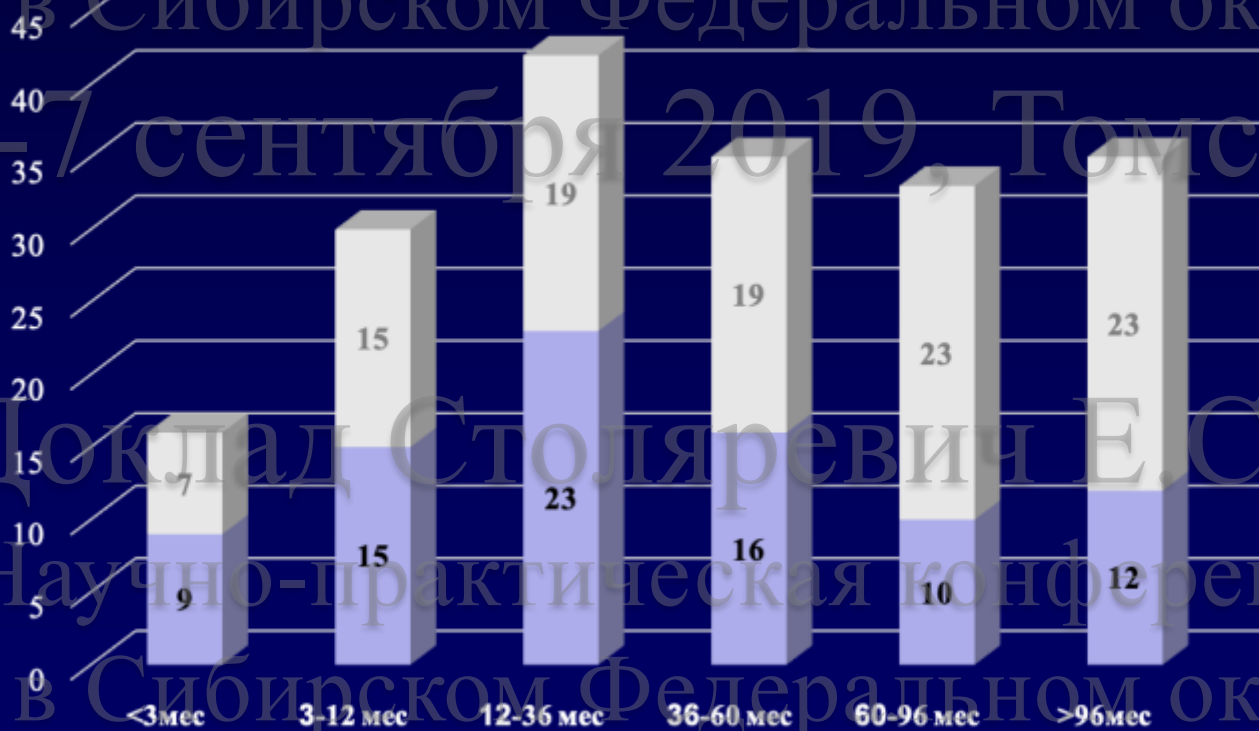
6-7 сентября 2019, Томск



# Причины нефросклероза, не связанные с активацией иммунного ответа

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

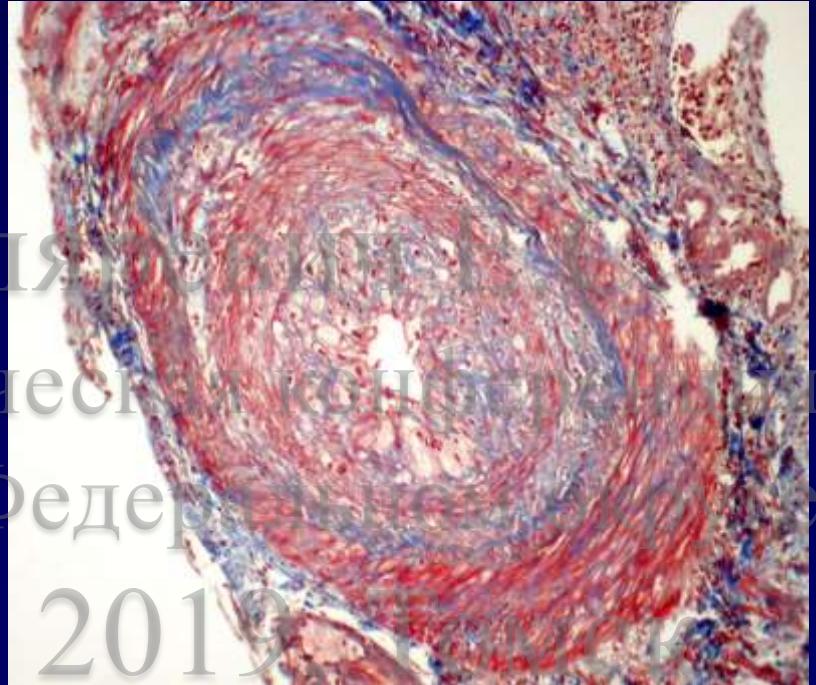
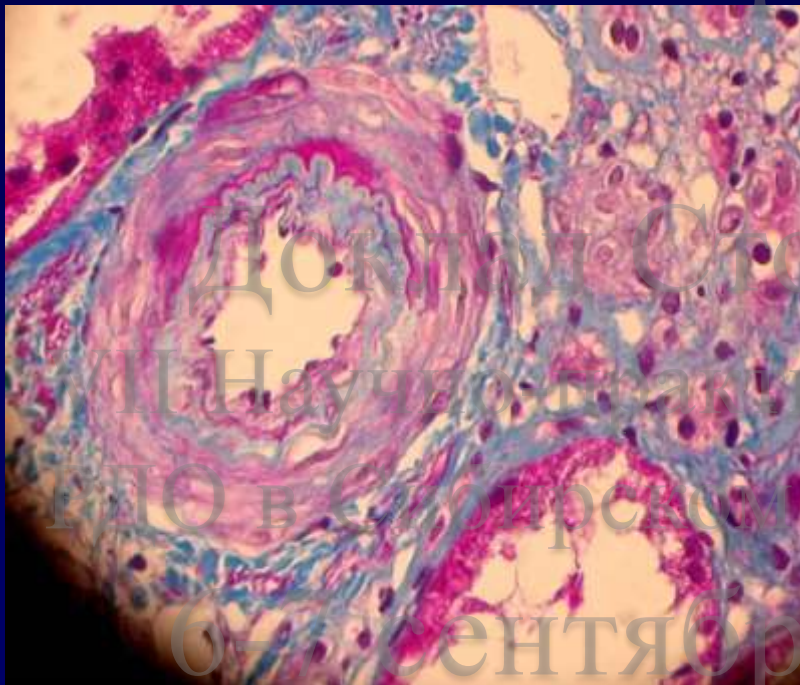


6-7 сентября 2019, Томск

# Артериальная гипертензия

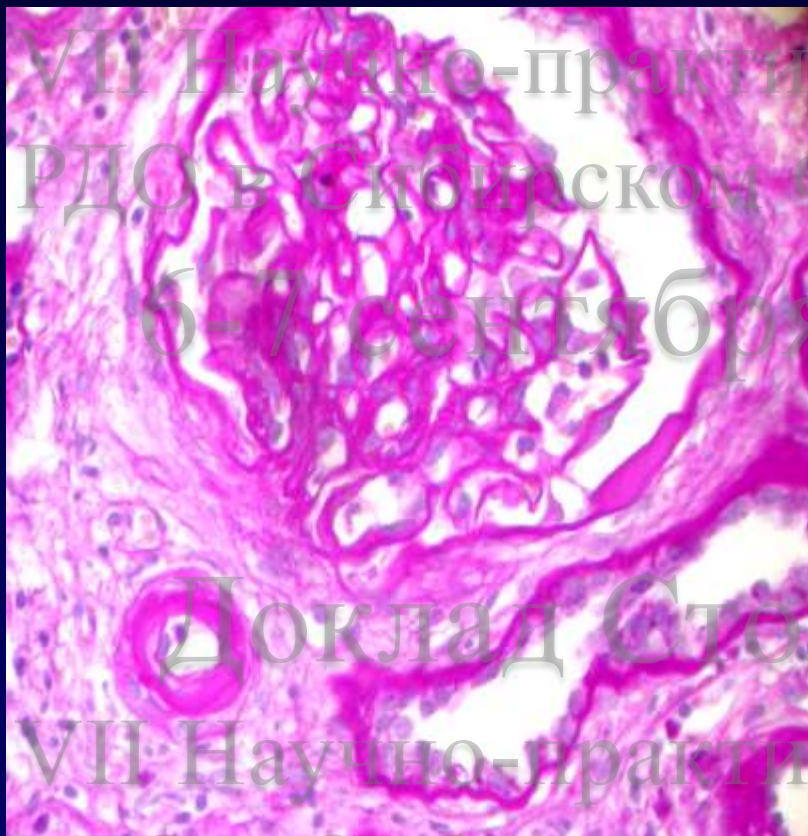
- Артериосклероз (фиброинтимальное утолщение)
- Гипертрофия мышечного слоя
- Гиперэластоз (расщепление lamina elastica)
- Субэндотелиальный гиалиноз артериол и мелких артерий

6-7 сентября 2019, Томск



# АРТЕРИОЛОГИАЛИНОЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Доклад Столяревич Е.С.



Концентрический

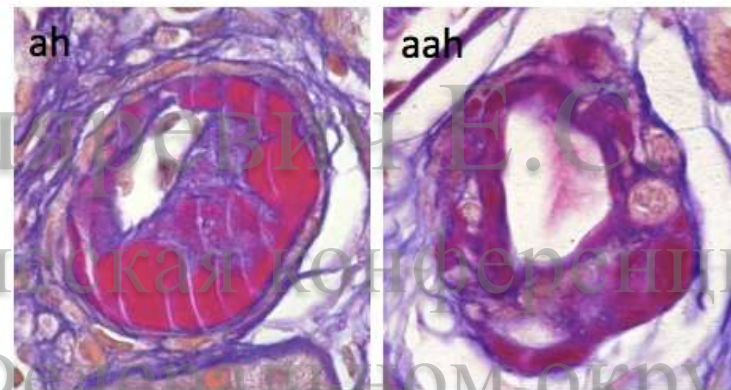
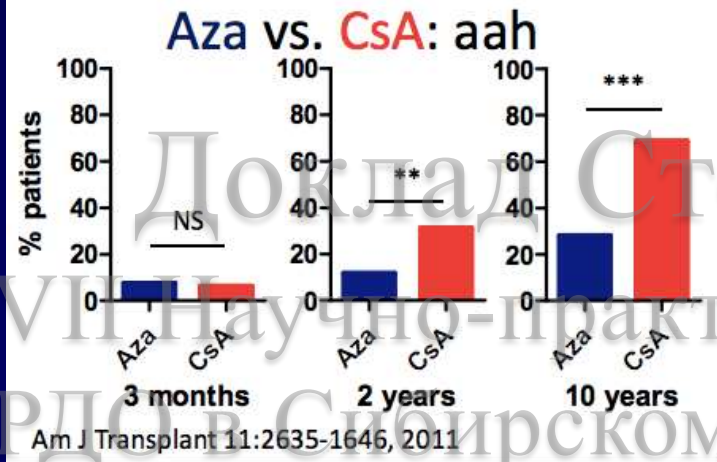
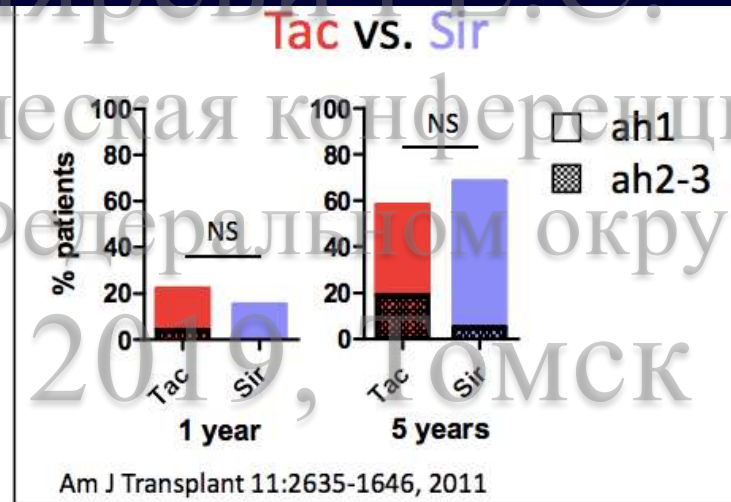
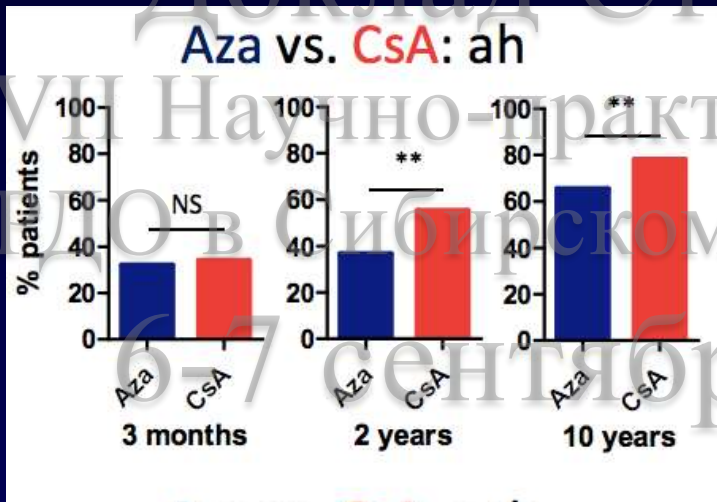


Нодулярный

Доклад Столяревич Е.С.  
VII Научно-практическая конференция  
РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# Артериологиалиноз после трансплантации почки

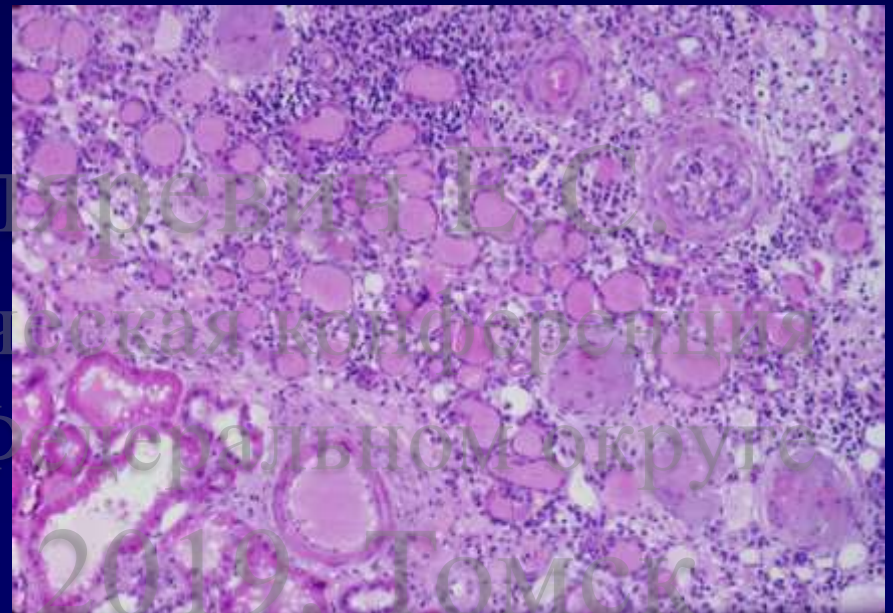
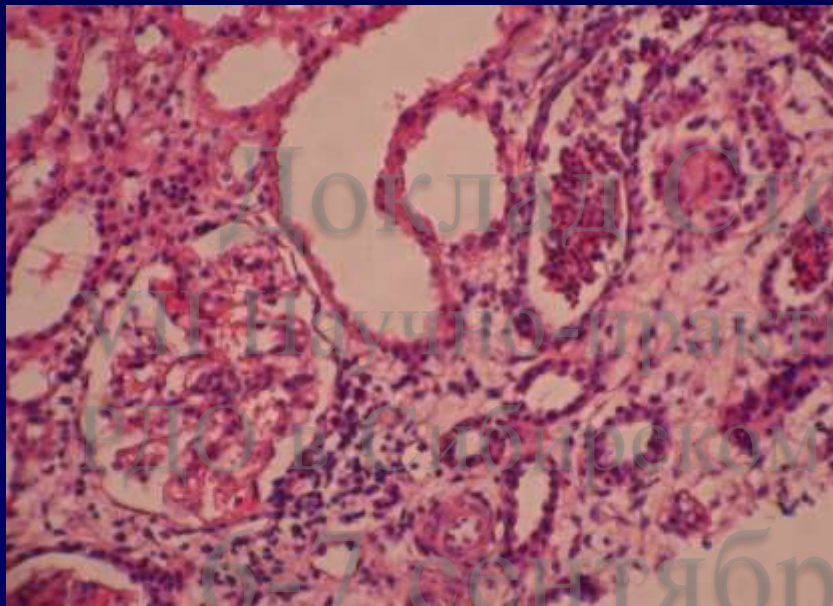


pictures courtesy of M.J. Mihatsch

# Хронический пиелонефрит

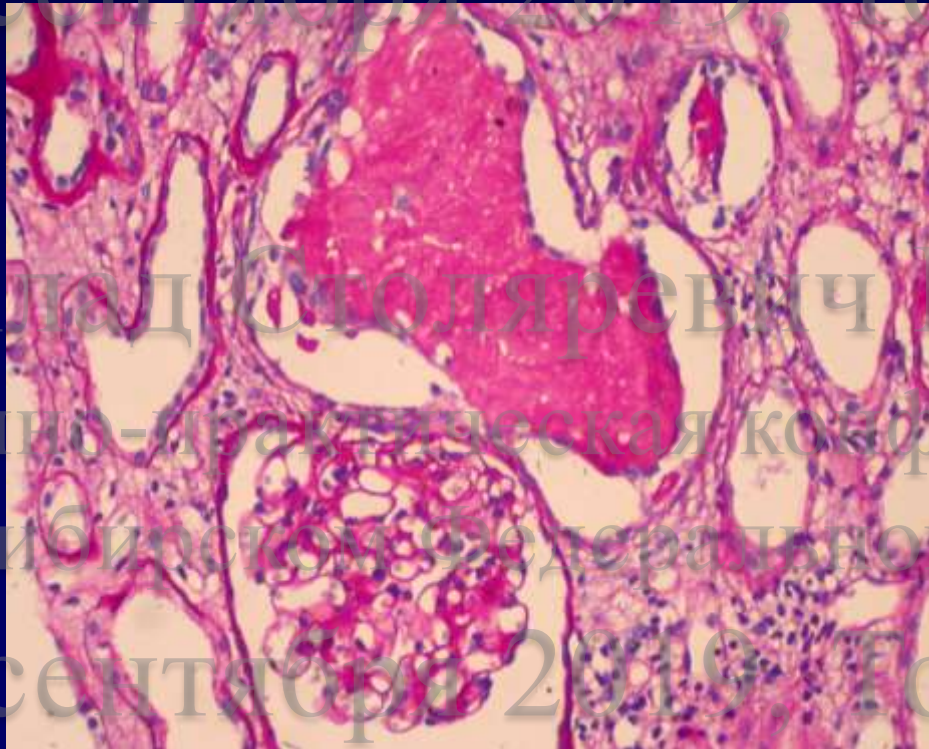
Доклад Столяревич Е.С.

- Инfiltrация с примесью большого числа нейтрофилов
- Нейтрофилы в перитубулярных капиллярах
- Лейкоцитарные цилиндры
- Атрофия канальцев по типу «Щитовидной почки»
- Крупноочаговый («географический») ТИС



# Обструктивная нефропатия

- Дилатация канальцев, содержащих белок Тамма Хорсфалла
- Повреждение стенки канальцев с выходом белка Тамма Хорсфалла в интерстиций



# Вирусная инфекция трансплантата

Доклад Столяревич Е.С.

VII Научно-практическая конференция

РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- CMV (HHV5) - гломерулонефрит
- Полиома-вирус (JC and BK) - интерстициальный нефрит
- Herpes simplex virus (HHV1,2) - асимптоматические внутриядерные включения
- EBV (Эпштейн-Барр вирус) - посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание - PTLD.
- Парвовирус (B19) - ТМА трансплантата, Коллапсинг-нефрит
- Гепатит С вирус - ГН трансплантата

6-7 сентября 2019, Томск



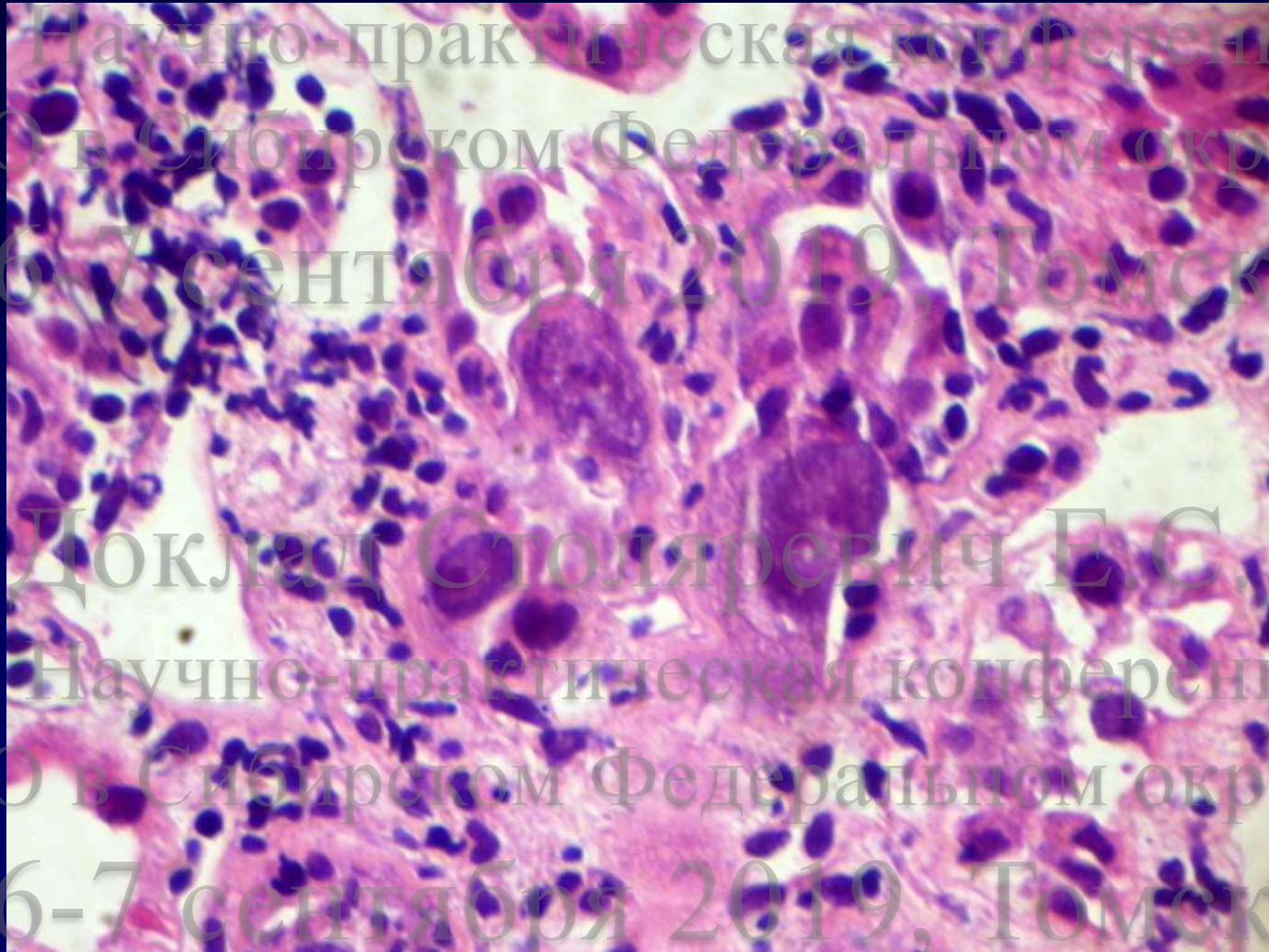
# Вирусное поражение

Доклад Столяров Е.С.

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

Доклад Столяров Е.С.

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



- Поздняя дисфункция трансплантированной почки включает в себя целый ряд патологий, различающихся по своей природе, патогенетическим механизмам и прогнозу.
- Позднее отторжение трансплантата и хроническая CNI-нефротоксичность являются наиболее частыми причинами хронической дисфункции трансплантата.
- Основная причина потерь трансплантата - позднее гуморальное отторжение
- Верификация причины дисфункции необходима для выбора оптимального режима ИСТ