Медицински университет София,Медицински факултет,
Клиничин център по нефрология
УМБАЛ“Александровска“ЕАД,София
Клиника по нефрология и трансплантация

АВТОРЕФЕРАТ

на тема

ОСТРА РЕАКЦИЯ НА ОТХВЪРЛЯНЕ И ИМУНОСУПРЕСИЯ ПРИ БЪБРЕЧНОТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Докторант:Д-р Майя Сашева Петрова-Младенова

Научен ръководител:

проф.д-р Емил Паскалев Димитров,д.м.н.

София,2017г.

Медицински университет София,Медицински факултет,
Клиничин център по нефрология
УМБАЛ“Александровска“ЕАД,София
Клиника по нефрология и трансплантация

АВТОРЕФЕРАТ

на тема

ОСТРА РЕАКЦИЯ НА ОТХВЪРЛЯНЕ И ИМУНОСУПРЕСИЯ ПРИ БЪБРЕЧНОТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Докторант:Д-р Майя Сашева Петрова-Младенова

Научен ръководител:

проф.д-р Емил Паскалев Димитров,д.м.н.

София,2017г

Дисертационният труд съдържа 155 стандартни страници,26 фигури,29 таблици. Библиографският списък включва 280 литературни източника, от които 11 на български език и 269 на чуждестранни автори.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Клиничен център по нефрология, Медицински университет - София на 04.09.2017г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.12. 2017 год. в Аулата на Втора хирургична клиника на УМБАЛ“ Александровска“ в 13.30 часа пред научно жури в състав :

1. Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, дмн-вътрешен член за МУ-София,Клиничен център по нефрология на МФ при МУ София,научен ръководител на докторанта;
2. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, дмн- вътрешен член за МУ-София, Клиничен център по нефрология на МФ при МУ- София ;
3. Доц. д-р Светла Василева Стайкова,дм- външен член за МУ-София, МУ- Варна;
4. Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова,дм- външен член за МУ-София, СУ „СВ.Климент Охридски“;
5. Проф. д-р Валентина Христова Маджова, дм- външен член за МУ-София, МУ-Варна;

Резервни членове:

1. доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, дм-вътрешен резервен член за МУ-София,Клиничен център по нефрология на Медицински факултет при МУ- София.

2.Проф. д-р Димитър Ненов Стефанов, дмн- външен резервен член за МУ-София,пенсионер.

Материалите по защитата са на разположение в Клиничен център по нефрология,Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“,София,бул.“Г.Софийски „№1.

Забележка:Номерата на таблиците и графикитв автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ **5**
УВОД **7**
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ **9**
Цел *9*
Задачи *9*
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ **10**
Материал *10*
Методи *11*
СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ **13**
I.Определяне честотата на острите реакции на отхвърляне в популацията на бъбречнотрансплантираните пациенти у нас *13*
II.Определяне значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на микофенолат . *19*
III..*Определяне значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на приложението на такролмус.* *22*
IV. *Определяне значимосстта за честотата на острите реакции на отхвърляне на m-TOR инхибитори.* *24*
V. *Определяне значимосстта за острите реакции на отхвърляне на приложението на поликлонални и моноклонални антитела.* 27
1.Индуктивна терапия с поликлонални антитела 27
2.Индуктивна терапия с моноклонални антитела 31
3.Приложение на антитяло базирана имуносупресия при бъбречна трансплантация. 34
VI.*Определяне значимостта за честотата острите реакции на отхвърляне на различни имуносупресивни комбинации.* *35*
ОСНОВНИ ИЗВОДИ **39**
ПРИНОСИ **41**
Списък на публикациите ***42***
Участия в научни форуми и конгреси *43*

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЗА-азатиоприн

АН-артериално налягане

АТГ-антитимоцитен глобулин

БТ –бъбречна трансплантация

ГН-гломерулонефрит

ГФ-гломерулна филтрация

ДН-диабетна нефропатия

ЕВЕ-еверолимус

ЗД-захарен диабет

ИТМ-индекс на телесна маса

КНИ -калциневринови инхибитори

КС-кортикостероиди

МФ-микофенолат

ММФ-микофенолат мофетил

МС-микофенолат содиум

ОРО-остра реакция на отхвърляне

ПББ-пункционна бъбречна биопсия

ПРА-панел реактивни антитела

ПФ-плазмафереза

РИ-резистентен индекс

РО-реакция на отхвърляне

СИР –сиролимус

СЛЕ-системен лупус еритематодес

ТАК-такролимус

ХБЗ-хронично бъбречно заболяване

ЦА-циклоспорин А

ATG- Antithymocyte globulin

BKV –човешки полиомен вирус ВК

CMV-цитомегаловирус

DGF-отложена функция на графта

FSGS-огнищна сегментна гломерулосклероза

HLA- човешки левкоцитен антиген

ХУС-хемолитико-уремичен синдром

IgAN-ИгА нефропатия

MN-мембранозна нефропатия

MPGN-мезангиопролиферативен гломерулонефрит

m-TOR- mammalian target of Rapamycin

NODAT- new onset diabetes after transplantation

УВОД

Реакциите на отхвърляне (РО) на бъбречния трансплантат се дефинират като тъканно увреждане от ефекторните механизми на алоимунния отговор. Има два типа РО –клетъчномедиирани (КМРО) и антитяло медиирани (АМРО). Двата типа РО могат да са ранни и късни, фулминантни или скрито протичащи, изолирани или комбинирани. Въвеждането на мощни имуносупресивни лекарства през последните три десетилетия е довело до рязко намаляване на честотата на остро отхвърляне при реципиенти с бъбречна трансплантация. Към момента честотата на острото отхвърляне за САЩ е приблизително 10%-15%. За сравнение, най-малко един остър епизод на отхвърляне се наблюдава при 50% до 60% от бъбречно трансплантираните пациенти през 1980г.

Острото отхвърляне е основен имунологичен рисков фактор за развитие на дисфункция на алографта. Епизодите на остро отхвърляне имат неблагоприятно въздействие върху дългосрочната преживяемост на присадката.

Комплекс от рискови фактори играят роля в етиологията на острата реакция на отхвърляне:

- ♦ Ретрансплантация;
- ♦ Възраст на донора над 50 години;
- ♦ Повече несъвпадения по клас I антигени на HLA и особено по DR антигените на HLA;
- ♦ Процент (%) реактивни алоантитела;
- ♦ По-млада възраст на реципиента т. е. детска възраст;
- ♦ Хипоимуносупресия;
- ♦ Неколаборативност на пациента;
- ♦ Вирусни инфекции – роля за отключване на остри реакции;
- ♦ Етническа принадлежност;
- ♦ Затлъстяване;
- ♦ Хиперлипидемия.

Към момента биопсията на бъбречния трансплантат остава златен стандарт за диагностициране на острите реакции на отхвърляне.

Повечето епизоди на остро отхвърляне възникват в рамките на първите шест месеца след бъбречната трансплантация. Основен момент при бъбречно трансплантираните пациенти за навременно разпознаване на острото отхвърляне е тяхното наблюдение, което се осъществява периодично и редовно според протокола на трансплантационния център. Това основно зависи от времето, изминало след бъбречната трансплантация - от ежеседмично през първия месец до един път на четири месеца след третата година от оперативната интервенция. Основни моменти в редовния

контрол са определяне състоянието на функцията на графта, лабораторен контрол и лекарствен мониторинг.

Основните групи имуносупресивни медикаменти, които се използват при бъбречно трансплантираните пациенти са кортикостероиди, антипролиферативни средства (микофенолат /мофетил и содиум/ – иновативни и генерични продукти, както и азатиоприн), калциневринови инхибитори (циклоспорин А – Sandimmun Neoral и такролимус – Prograf), m-TOR инхибитори (сиролимус - Rapamune и еверолимус – Certican), поликлонални антитела (антилимфоцитен и антитимоцитен глобулин), моноклонални антитела (базиликсимаб – Simulect и даклизумаб – Zenapax, както и др. моноклонални антитела, използвани off label режим – Rituxmab (Mabtera) и Alemtuzimab (Campath). При по-тежко протичащите реакции на отхвърляне се използват и различни методи за очистване на организма от циркулиращи алоантитела – плазмафереза и имуносорбция.

Основните и най-чести имуносупресивни комбинации при лечението са: кортикостероид + микофенолат мофетил + циклоспорин А (КС + ММФ + ЦА), кортикостероид + микофенолат мофетил + такролимус (КС + ММФ + ТАК), кортикостероид + микофенолат содиум + такролимус (КС + МС + ТАК), микофенолат мофетил + сиролимус (ММФ + СИР). Сред популацията на нашите бъбречно трансплантирани пациенти броят на имуносупресивните комбинации е над двадесет на брой и съответства на индивидуалните характеристики на пациента и наличните рискови фактори, както и данните за функцията на трансплантата. Този резултат е еквивалентен на общоприетите правила за добра клинична практика при имуносупресията след бъбречна трансплантация, приети от световната нефрологична общност. Това означава, че има индивидуално адаптиране на имуносупресията, както и максимално съобразяване с особеностите на индикациите за приложение на тези медикаменти.

Към настоящия момент в нашата страна няма всеобхватно проучване върху честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантираните пациенти, което се налага от необходимостта да има точна яснота по въпроса за по-добра стратегия в имуносупресивното лечение и съответно по-добри резултати. Няма проучвания и обобщени данни за честотата на ОРО при използване отделните имуносупресивни медикаменти, както и по отношение честотата на ОРО при най-често използваните имуносупресивни комбинации. Тези проучвания и резултатите от тях биха дали правилна характеристика на имуносупресивната терапия в нашата клинична практика.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се определи честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантираните пациенти и значимостта на приеманата имуносупресия.

ЗАДАЧИ

За постигане на целта е необходимо решаването на следните шест задачи:

1 Да се определи честотата на острите реакции на отхвърляне в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти у нас

2 Да се определи значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на микофенолат.

3 Да се определи значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на приложението на такролимус.

4 Да се определи значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на mTOP-инхибитори.

5 Да се определи значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне при приложението на поликлонални и моноклонални антитела.

6 Да се определи значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на различни имуносупресивни комбинации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛ

В проучванията на настоящия дисертационен труд са включени бъбречно трансплантирани български граждани у нас и в чужбина до края на **месец март 2017** г. – общо 510, наблюдавани и лекувани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ «Александровска», ЕАД.

Основните характеристики на трансплантираните пациенти са представени на таблица 1:

Табл. 1. Основни характеристики на бъбречно трансплантираните пациенти.

брой болни	съотношение М : Ж	съотношение жив : трупен донор
510	1,7:1	1.3: 1

Редовният контрол включва измерване на телесно тегло, височина – на по-големи интервали, измерване на кръвно налягане, провеждане на конвенционална ехография, Doppler ехография, лабораторен контрол. Лабораторният контрол включва определяне на кръвна картина, СУЕ, урея, ензимен креатинин, кръвна захар, общ белтък, албумин, натрий, калий, калций, фосфор, желязо, желязо-свързващ капацитет с определяне на процент на насищане, чернодробни ензими, общ билирубин, холестерол, 3-глицериди и пикочна киселина. Изследване на урината – микробиологично, прясна урина – общо и седимент, протеин/креатинин съотношение в прясна урина, 24 часова урина за количество белтък, както и екскреция на креатинин, урея, калций, фосфор при необходимост, както и за определяне на ГФ. Важен момент е лекарственият мониторинг на имуносупресивните медикаменти. Най-масово прилаганият мониторинг е този на ЦА, ТАК, СИР, ЕВЕ. Наред с посочените до тук методи на изследване се използват и други при съответни показания – диференциално броене, имунен статус (клетъчен и хуморален), определяне на алоантитела и тяхното специфициране, определяне на антигени за тъканна съвместимост по HLA с-ма,какго и допълнителни образни и лабораторни диагностики, които са наложителни при съответните усложнения.

МЕТОДИ

Статистическата обработка е осъществена на персонален компютър с използване на програмите Microsoft Excel и Microsoft Word, вариационен и корелационен анализ, рангов анализ за рязко отличаващите се случаи, нечифтни тестове, Kaplan-Meier анализ като подходящ за определяне на разликите между групите, Cox-пропорционален хазартен анализ за определяне на релативен риск.

Срезово проучване на бъбречно трансплантираните пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение в Клиника по нефрология и трансплантация – общо 510 БТ пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение **до 31.03.2017г**. Отчитани са характеристики на пациентите преди бъбречната трансплантация – пол, възраст, основно заболяване, време на предхождащо диализно лечение, поредна бъбречна трансплантация, предхождащо диализно лечение – хемодиализа и перитонеална диализа, остатъчна диуреза към момента на трансплантацията, холестерол, 3-глицериди, АН преди БТ. Включени са още характеристики на донора – тип (трупен/жив), пол, години, съвместимост по HLA – A, B, DR, наличие на антидонорни антитела преди трансплантацията. Проблеми след БТ – отложена функция на графта, реакции на отхвърляне, рецидив на гломерулонефрит, уроинфекции, урологични усложнения. Характеристики по време на редовното проследяване в ДБТ – ПББ, месеци след БТ, АН, индекс на телесната маса, кръвна картина, биохимия, урина, урокултура, протеинурия, имуносупресивна терапия, кръвни нива на имуносупресори, антихипертензивна терапия, антихиперлипемична терапия, лечение на ХПТ, вирусология, новопоявил се ЗД, вид на имуносупресия и имуносупресивни комбинации. Проследени са бъбречната функция (ГФ), протеинурията и други показатели на определени времеви интервали при всеки пациент – 1, 3, 6, 12 месеца, 2-ра, 3-та, 5-та година.

Ретроспективно лонгитудинално проуване на влиянието на имуносупресията на шести и дванадесети месец върху бъбречната функция (N 510) с цел да се установи наличие на епизод на остра реакция на отхвърляне, честотата на острите реакции на отхвърляне, значимостта на подържащата имуносупресия, както и степента на увреда на бъбречната функция на трансплантата след проведеното лечение.

Ретроспективно лонгитудинално проучване на ефекта от приложеното лечение на острото отхвърляне по ниво на изчислената гломерулна филтрация. Статистически анализ - IBM SPSS Statistics 2010 and Microsoft Excel 2010. За сравнение на категорийни данни е използван chi-square test, количествени данни за нормално разпределение - с paired sample t-test, или Mann-Whitney U-test при разпределение различно от нормалното, ROC анализ за определняне на предиктивна стойост, Kaplan Meier log rank

test за определяне на преживяемост, както и унифакторен и мултифакторен Cox regression анализ за определяне на риска.

Основна цел на наблюдението са епизодите на реакция на осторо отхвърляне. Доказването на остра реакция на отхвърляне е по клинични и/или лабораторни и/или имунологични и/или патохистологични данни.Сигнификантно е рязкозкото покачване на стойностите на серумния креатинин с над 15% на фона на стабилни такива в предходния период. В падкрепа на ОРО са данните от конвенционалната и Doppler ехографията - промяна в дебелината на паренхима, ехогенността на паренхима, резистентния и пулсативен индекси,както и доказването на алоантитела Най-точното диагностициране с възможност за ясна прогноза и правилен подход при лечението е биопсията на трансплантирания бъбрек .Клиничните прояви са субфебрилитет, тежест в областта на трансплантата, при палпация на трансплантата той е твъд и чувствителен, намаляване на диурезата. Епизодите на реакция на отхвърляне са наблюдавани основно през първата година след трансплантацията.

Определянето на бъбречната функция на трансплантата е на база изчислена скорост на гломерулна филтрация – eGFR по формула MDRD или на база на 24ч. креатининов клирънс.

СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

I.Определяне на честота на острите реации на отхвърляне в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти у нас.

Познавнето на рисковите фактори и определянето на имунологичния риск по време на трансплантацията е важно за определянето на индивидуален подход в терапевтичното поведение и превенцията на острите реакции на отхвърляне.

В проучването са включени общо 510 бъбречно трансплантирани пациенти, наблюдавани за 10г. период до м.03.2017г, съотношение: 323 мъже и 187 жени (1.7:1), на възраст между 15 и 79г., 297 трансплантирани от жив донор, 213от трупен донор или съотношение 1,3:1.
Установи се общата честота на ОРО,които са възникнали в рамките на 1 година след бъбречна трансплантация и са доказани с ПББ-10,4%

Фиг.1 Обща честота на ОРО в популацията на бъбречнотрансплантираните пациенти.



1.Оценка на влиянието на характеристиките на донора върху честотата на острите реакции на отхвърляне.

1.1.Вид на донора

Табл. 2 Основни характеристики на наблюдаваните пациенти.

вид донор	трупен	жив
брой трансплантирани	213	297
честота на ОРО %	10%	10,7%

Фиг.2. Честота на ОРО според вида на донора



Не се установи значима разлика в честотата на ОРО при пациенти трансплантирани от жив и трупен донор.

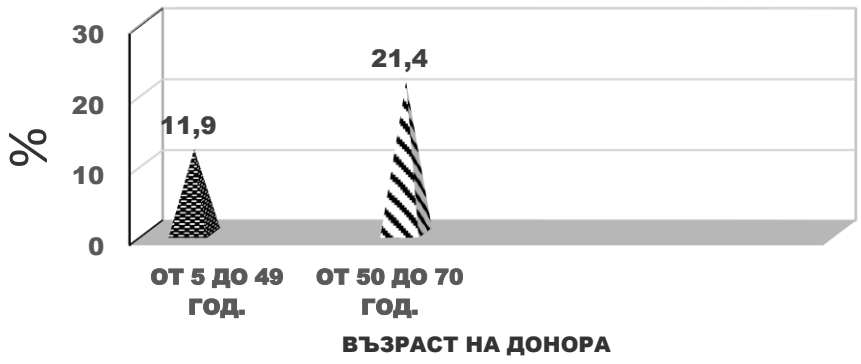
1.2.Възраст на донора.

Бяха проучени 401 трансплантирани пациенти,252 трансплантирани от донор на възраст до 49 години и 149 трансплантирани от донор ≥50 години.

В първата група се установиха остри реакции на отхвърляне при 30 пациенти,или 11,9%,а във втората 32 остри реакции на отхвърляне,т.е 21,4%.

При пациентите ,трансплантирани от по-възрастен донор се установява по-висока честота на острите реакции на отхвърляне

Фиг.№3 Честота на ОРО според възрастта на донора.



2.Отложена функция на графта

При 106 бъбречно трансплантирани пациенти е документирана отложена функция на графта по различни причини.При 17 от тях се доказват ОРО през първата година след трансплантацията,т.е.16,3%.

Табл. 3 Честота на ОРО при пациенти с отлажена функция на графта.

	С отложена функция на графта	**С първично функционираща присадка**
Брой пациенти	**106**	**404**
Честота на ОРО	**16,3%**	**9,09%**

Фиг.4.Честота на ОРО при отложена функция на присадката



3.Характеристики на реципиента.

3.1.Възраст на реципиента

Проучваните реципиенти на възраст от 15 до 79 години,разпредалени по възрастови групи представят следните характеристики:

Таблица 4. Честота на ОРО при реципиенти от раличнични възрастови групи

Възрастова граница	**15-30г**	**31-40г**	**41-50г**	**51-60г**	**61-79г**
Брой пациенти	**83**	**137**	**123**	**126**	**29**
Честота на ОРО %	**15,8**	**10,3**	**7,09**	**8,3**	**11,1**

Фигура 5 Възраст на реципиентите и честота на ОРО.



По-младата възраст на реципиента е свързана с по-висок процент на остри реакции на отхвърляне.

3.2.Наличие на анти HLA антитела.

При проследяване на 510 бъбречно трансплантирани пациенти при 52 (10,1%) от тях се установи наличие на алоантитела към клас I и II HLA).Честотата на ОРО в тази група пациенти е 13,2%.

Табл. 5 Връзка между наличието на алоантитела и честотата на ОРО.

	С анлоантитела	**Без алоантитела**
Брой пациенти	**52**	**458**
Честота на ОРО %	**13,2%**	**10,4%**

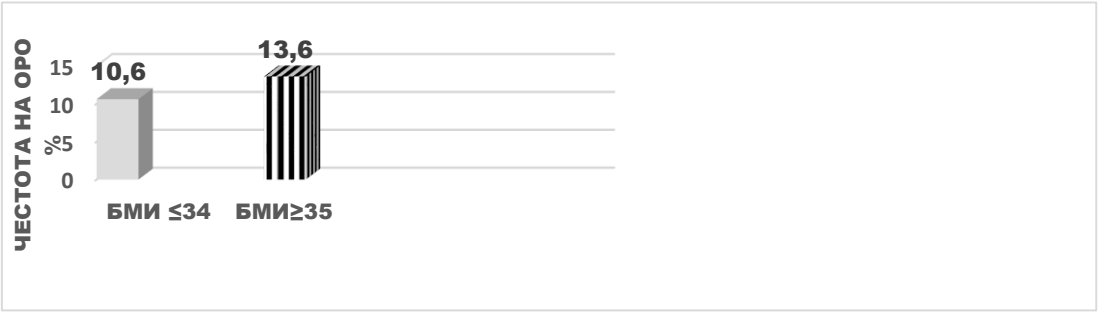
Фигура 6. Честота на ОРО и наличие на алоантитела



3.3.Влияние на затлъстяването върху честотата на ОРО.

При 22 бъбречно трансплантирани пациенти с БМИ ≥35 kg/m^2 се установиха 3 ОРО/ 13,6%/.За сравнение пациентите с БМИ ≤34kg/m^2 ,които са 182 на брой , се представят с честота на ОРО 10,6%.

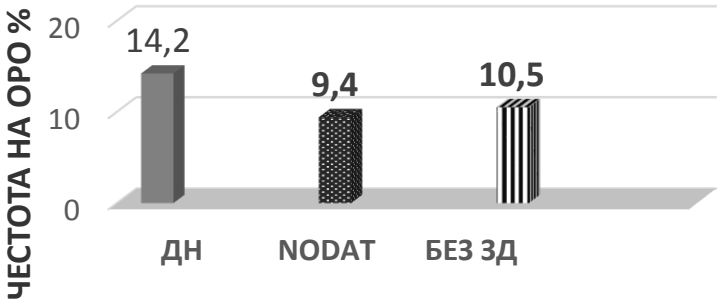
Фигура 7 . Честота на ОРО и БМИ



3.4.Захарен диабет при бъбречно трансплантирани пациенти и честота на ОРО.

Пациентите със ЗД са 74,т.е 12,2% от всички наблюдавани бъбречно трансплантирани пациенти .21 от тях са с първично заболяване диабетна нефропатия,а при 53 пациенти се открива новопоявил се след БТ захарен диабет.В първата група се установиха 3 доказани с ПББ остри реакции на отхвърляне/14,2%/,а групата с посттрансплантационен диабет-5 остри реакции-9,4%.

Фигура 8.Честота на ОРО при ЗД



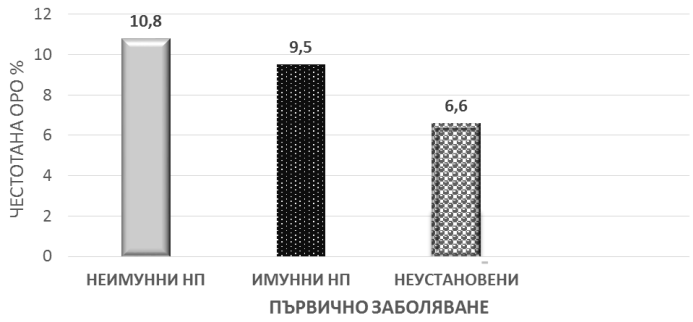
3.5.Значимост на първичното заболяване ,довело до ХБЗ за честотата на острите реакции.

Заболяванията,които са причинили ХБЗ V степен преди бъбречната трансплантация са разделени според етиологията на имунни и неимунни нефропатии,и такива,които са останали недиагностицирани .

Неимунните нефропатии са причина за ХБЗ при 218(42,7%) бъречно трансплантирани пациенти,като най-чести са,вродените аномалии на бъбреците и пикочните пътища-45% от случаите,,АДБПК-33%,ХПН,нефролитиаза и ХТИН-54%,ДН-18%.

Имунните нефропатии са причина за ХБЗ при 255(50%) бъбречно трнсплантирани пациенти,като най-висока е честотата на гломерулонефритите-доказани с ПББ при 136 пациенти/53,3%/и установени по клинични и лабораторни показатели/без ПББ поради авансирала ХБН/-при 106 пациенти -41%.Най висока е честотата на ИгА ГН-33%,мезангиопролиферативен ГН 19%,ОСГСХ-14%,мезангиокапилярен ГН 8,8%, мембранозен ГН -5,1%АНКА позитивни гломерулонефрити 5,8%,ЛЕД-2,9%.39(7,6%) от пациентите имат неустановени първични заболявания.

Фигура 9 . Честота на ОРО при различните първични заболявания



Рецидиви на първичното заболяване в трансплантирания бъбрек са доказани с ПББ при 22 от пациентите,като в 16 от случаите се касае за ИгА ГН,три случая с рецидив на мезангиокапилярен ГН , при 2 пациенти – мезангиопролиферативен ГН,ОСГСХ при 1 пациент.При тази група пациенти се установиха 6 ОРО-26%.

Табл. 6.Рецидив на първичен гломерулонефрит в трансплантирания бъбрек.

Рецидив на ГН в трансплантиран бъбрек-ПББ	22 пациенти
ИгА ГН	15
Мезангиопролиферативен	2
ОСГСХ	1
Мембанозен ГН	1
Мезангиокапилярен	3
Честота на ОРО в тази група пациенти	26%

Изводи

- Разликата в честотата на ОРО при трансплантирани от жив и трупен донор е под 1%,което съответства на данни от международни проучвания и отразява подобрена имуносупресия и по-добра съвместимост.
- ОРО се повлияват от фактори като възраст на донора и реципиента и отложена функция на графта
- Имунологичните фактори имат съществено значение за протичането на посттрансплантационния период.Наличието на HLA антитела е свързано с увеличена честота на острите реакции на отхвърляне
- Налице е по-висока честота на ОРО при БМИ над 35кг/м.^{2}
- Не се установи по –висока честота на ОРО при пациенти с посттрансплантационен ЗД,което говори за оптимална имуносупресия по отношение превенция на ОРО.
- Познаването на факторите,повлияващи честотата на ОРО е важно за оценката на риска за ОРО и оптимизиране на имуносупресивната терапия.

II. Определяне на значимостта за острите реакции на отхвърляне на приложението на микофенолат.

Материал и методи

Проучването включва 349 бъбречно трансплантирани пациенти, от които 208 на ММФ и 141 на МС. Съотношението жив:трупен донор в изследваната популация е 1.1:1. Лечението и наблюдението на пациентите е осъществено в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ „Александровска“, София за последните седем години. Основните данни за популацията са представени на следващата таблица №7:

Табл7. Основни данни на проучваната група пациенти.

брой (n) 349	средна възраст (год.)	мъже : жени	жив : трупен	време на наблюдение (месеци)
208-ММФ 141-МС	43±9 41±8	1,2 : 1 1,2 : 1	1,1 : 1 1,1 : 1	>12-76 >12-76

Имуносупресивната терапия на пациентите включва МФ или МС в различни комбинации с кортикостероид и/или циклоспорин А, и/или такролимус, и/или сиролимус, и/или еверолимус. Микофенолат е прилаган с различни индикации: като първична индукция при 95% от пациентите, вторично

индуктивно включване най-често като замяна на азатиоприн – при 5% от пациентите и в случаи на нефротоксичен ефект на циклоспорин А – при 5% от пациентите. При вторична индукция замяната на азатиоприн с микофенолат се налага при странични действие на АЗА – хепатотоксичност, тежко костномозъчно потискане или при поява или нарастваща протеинурия. Дневната доза на ММФ е 1.0 г - 2.0 г., а на МС е 720 до 1440 мг, разделена и в двата случая на два приема през равен интервал.

В проучването е включена за сравнение на резултатите контролна група пациенти – 40, при лечението на които не е използвана имуносупресия с МФ, а вместо него е използван АЗА или имуносупресия без МФ. Средната възраст в тази група е 43±7 години, мъже:жени – 1:1 и отношение жив:трупен донор – 1.1:1. Те са проучени ретроспективно, а времето на наблюдението им е >12 – 36 месеца.

Резултати и обсъждане

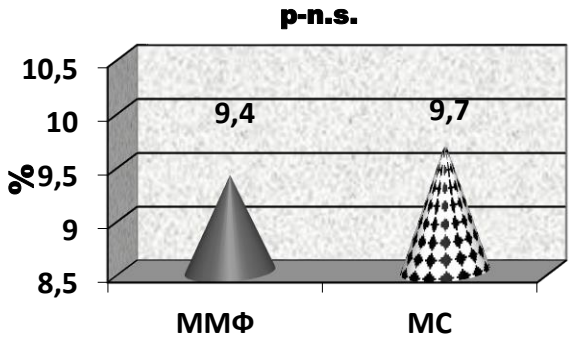
В проучваната група се установи честота на ОРО – 9,5%, а в контролната група – 12% - p<0.05.

Фиг.10. Честота на ОРО в двете изследвани групи.



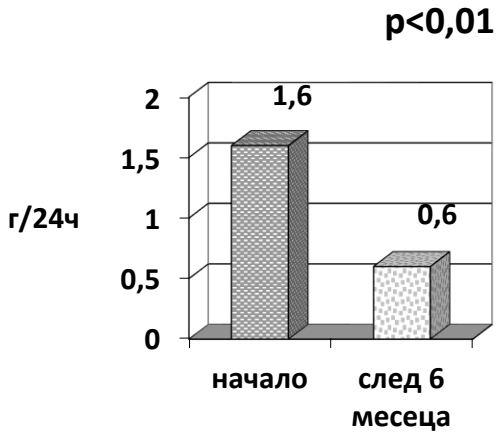
При определяне честотата на ОРО в двете подгрупи съответно на лечение с ММФ и на лечение с МС се получиха резултати за първата – 9,4%, а за втората – 9,7%. Няма статистическа достоверност межу честотите.

Фиг.11 . Честота на ОРО в двете подгрупи



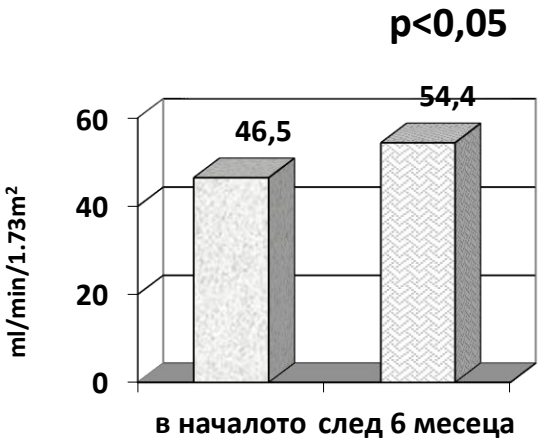
При характеризиране на функцията на трансплантирания бъбрек основен параметър на наблюдение беше протеинурията – количествено за 24 часа. Установи се сигнификантно понижение в наблюдаваната група при пациентите, при които МФ се включва по-късно като заместване на азатиоприна. Шест месеца след началото на приложение на микофенолат протеинурията намалява от средна стойност за изследваните пациенти 1.6±0.6 г/24 часа на 0.6±0.2 г/24 часа ($p<0.01$).

Фиг. 12. Промени в нивото на протеинурията.



Проследяването на промените в креатининовия клирънс на тези пациенти, при които МФ се включва като преминаване от азатиоприн, се характеризира с повишение на нивото му респективно подобряване на бъбречната функция от 46±5 мл/мин/1.73 м^2 на 54±4 мл/мин/1.73 м^2 ($p<0.05$) след период от шест месеца след промяната.

Фиг.13 . Промяна в креатининовия клирънс.



Изводи

1. Лечението с МФ води до значимо редуциране честотата на острото отхвърляне – p<0,05.
2. Лечението с МФ води до статистически достоверно намаление на протеинурията – p<0,01.

III. Определяне значимостта за честотата на острите реакциина отхвърляне на приложението на такролимус.

Материал и методи

Проучени са 256 бъбречно трансплантирани пациенти на лечение с такролимус /Prograf, Advagraf/ при съотношение М:Ж -1,1:1, средна възраст 41±6 г. и средна продължителност на приложение на медикамента 18±3 месеца /минимум 6 месеца/. Съотношението според вида на донора - трупен:жив, е 1,2:1. Освен такролимус в имуносупресивните протоколи са включени още цитостатик и кортикостероид при всички пациенти в обичайните им дози. Дозирането на такролимус се осъществява на база мониторинг на кръвното му ниво. Пациентите са разделени на две групи: група А, включваща 116 пациенти с приложение на такролимус от самата трансплантация и група Б, включваща 140 пациенти на първично лечение с ЦА. При 96 пациенти от група Б е осъществено преминаване на такролимус от предшестващо лечение с ЦА по повод на необходимост от понижение на дозата на ЦА, свързано с риск от ЦА-интоксикация, което води до повишен риск от развитие на реакция на отхвърляне. Основни критерии за промените в бъбречната функция са серумният креатинин, креатининов клирънс и степента на протеинурията. Използвани са допълнителни показатели от лабораторни изследвания на кръв и урина, както и от инструментални, имунологични и клинични изследвания за оценка на функцията на бъбречния трансплантат, както и на другите органи - черен дроб, бял дроб, сърце.

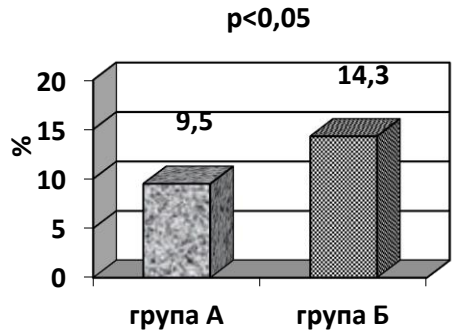
Данните от резултатите са обработени статистически на персонален компютър при използване на програмите Exell и Word.

Резултати и обсъждане

Резултатите от проведеното проучване показват, че в група А са установени 11 случая на остро отхвърляне – 9,5%. При пациентите от тази група е определена средна стойност на серумния креатинин 112±11μmol/l на третия месец от трансплантацията. Той се запазва от същия порядък в края на наблюдението т.е. средно след 10 ± 2месеца - 116±14 μmol/l (p-n.s). Протеинурията остава с много ниска средна стойност - <0,55 g/24ч. за целия период на наблюдение и без сериозни флуктуации (p-n.s.).В група Б се доказва ОРО при 20 пациенти – 14,3%. В тази група се установява тенденция към подобрение на бъбречната функция при

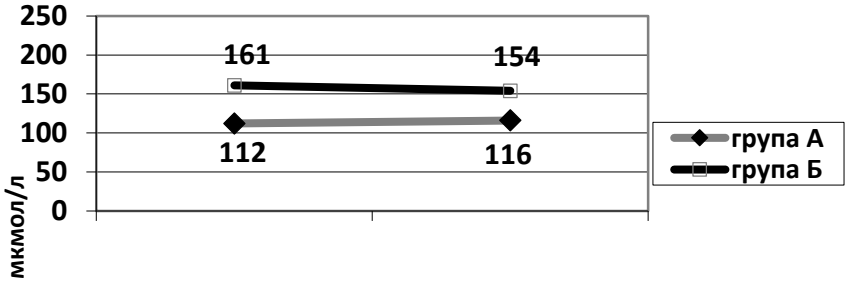
преминаване на такролимус – серумен креатинин 154±12 μmol/l на третия месец след промяната на медикамента при средна стойност на кеатинина преди промяната на ЦА от 161±12 μmol/l - p<0,05.

Фиг. 14 Честота на ОРО в двете групи

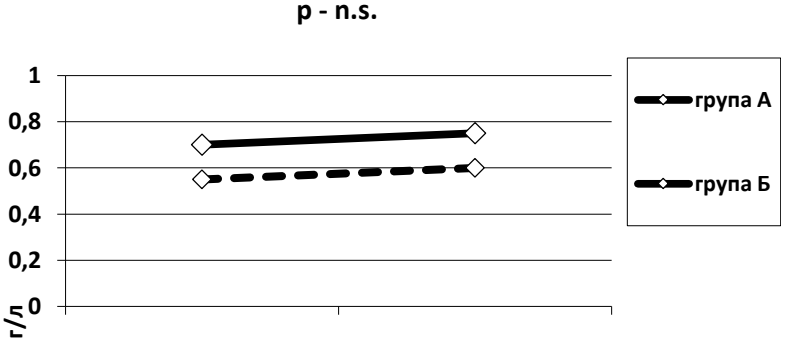


Резултатите характеризиращи състоянието на бъбречната функция – в група А на 3-я и 10-я месец, в група Б – преди замяна на ЦА с такролимус и на 10-я месец след това, показват стабилност на функцията в група А и леко подобрение на функцията в група Б без това да има статистическа значимост.Тези промени на функцията в двете групи, изразени по средни стойности на серумния креатинин са представени на фигура 15. Промените на протеинурията са в подкрепа на горепосочните промени. Тези резултати доказват терапевтичния ефект на такролимус.

Фиг.15 Промени на серумния креатинин в дете групи.



Фиг.16.Промени в нивото на протеинурията в двете групи



Изводи

В резултат на проведеното лечение и наблюдение върху използване на такролимус при бъбречно трансплантирани пациенти могат да бъдат направени следните изводи:

1. Такролимус е по-ефективен по отношение превенцията на острото отхвърляне след бъбречна трансплантация в сравнение с ЦА.
2. Лечението с такролимус постига стабилна бъбречна функция при заместване на ЦА в резултат на установени рискове от циклоспоринова интксикация или повишен риск за отхвърляне при необходимост от намаляване дозата на ЦА поради калциневринова токсичност.
3. Лечението с такролимус постига стабилност на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти водещо до стабилност на бъбречната функция.

IV.Определяне значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на m-TOR инхибитори.

Материал и методи

В проучването са включени 128 бъбречно трансплантирани пациенти, наблюдавани и лекувани в Клиниката по нефрология и трансплантация. От тях 76 са налечение със СИР и 52 с ЕВЕ

Таблица 8.Основни характеристики на изследваните пациенти

n	**М : Ж**	**възраст (год.)**	**жив/трупен**	**време на наблюдение (месеци)**
76 СИР	**1 : 1,1**	**39±7**	**1,1 :1**	**39±8**
52 ЕВЕ	**1 : 1,1**	**44.±9**	**1.2 :1**	**21±10**

При използване на m-TOR инхибитори са използвани следните основни показания: първична индукция, наличие на токсичност при лечение с калциневринови инхибитори, превенция на посттрансплантационни злокачестени заболявания. Пациентите са наблюдавани за поява на остри реакции на отхвърляне след инициирането на терапия с m-TOR инхибитори.

Имуносупресивните медикаменти са приемани в дози според кратките им характеристики. Терапевтичните дози са определяни и наблюдавани на

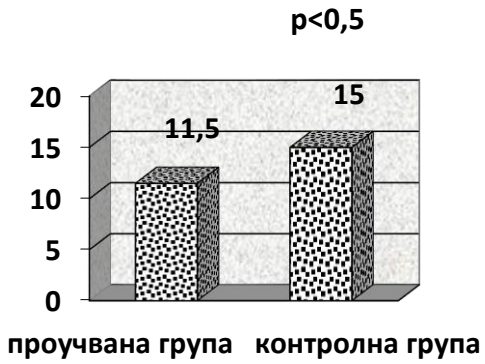
база системно мониториране на кръвните им нива с таргетни стойности от 4 до 12 нг/мл. m-TOR инхибиторите са прилагани най-често в комбинация с микофенолат (ММФ, МС), както и кортикостероид.

Резултати и обсъждане

Средната продължителност на наблюдението на групата пациенти на терапия със СИР е достатъчно дълга – над три години, за да може да бъде обхванат епизод на отхвърляне и в по-късен етап на това лечение. Същото може да се установи и за групата на лечение с ЕВЕ – приблизително две години.

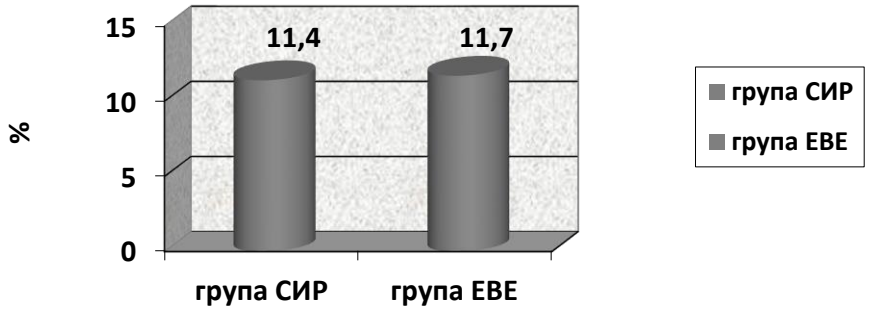
Данните за честотата на ОРО в групата пациенти на лечение с m-TOR инхибитори показват честота 11,5% при честота в останалата популация, която няма в имуносупресията си m-TOR инхибитори – 15%.

Фиг17. Честота на ОРО в групата на лечение с m-TOR инхибитори .



Резултатите не показаха значима разлика в честотата на ОРО между двете подгрупи – на лечение със СИР и на лечение с ЕВЕ.

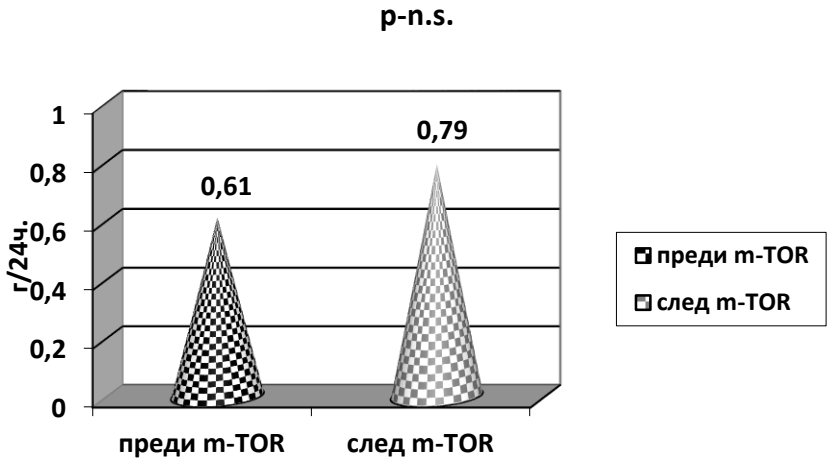
Фиг.18. Честота на ОРО в двете подгрупи.



Данните относно честотата на ОРО при бъбречно трансплантирани пациенти на лечение с m-TOR инхибитори доказват ефективността на

терапията изразена с по-ниската честота на острите реакции в сравнение с общата група включително и много добр резултат по отношение на странични ефекти.Обект на набюдение при всички пациенти на лечение с m-TOR инхибитори е протеинурията. Промените в средното ниво на протеинурията за 24 часа са особено значими поради факта, че протеинурията и много точен показател за състоянието на бъбречния трансплантат и има особено голямо значение за неговата прогноза. Промяната в протеинурията се изразява в леко повишение на същата по средна стойност в сравнение с нивото на протеинурията преди започване на терапията с m-TOR инхибитори за пациентите с по-късна инициация на терапия с m-TOR инхибитори (общо 81 пациенти) т.е. без статистическа достоверност. Необходимо е обаче да се разгледат по-подробно промените при отделните пациенти. При малко на брой пациенти – шест, се получава протеинурия без да е била налична преди това, която обаче е значима – над 1 г/24 часа. При десет наличната протеинурия се повишава леко без статистическа достоверност, при четирима протеинурията преустановява. Промените в нивата на протеинурията са представени обазно на фигура 19:

Фиг.19. Промяна в протеинурията.



Промяната в нивото на триглицеридите в началото и края на проучвания период не дава статистическа достоверност – те остават леко по-високи от изходните преди започване на лечение с m-TOR инхибитори. Повишението е без статистическа значимост. Това потвърждава наличието на странични ефекти на m-TOR инхибиторите и задължителното съобразяване с тях. Практически това означава и необходимост от прилагането на допълнителна терапия.

При проследяване на броя на томбоцитите се установява, че той показва тенденция към понижение, въпреки че те остават в границите на нормата.

При проучваната група пациенти не са наблюдавани значими странични ефекти на m-TOR инхибиторите, които да доведт до тяхното

преустановяване.

Голямо предимство на новата имуносупресия с m-TOR инхибитори се изразява в това, че те не притежават нефротоксичен ефект и в същото време запазват добра имуносупресивна активност.По този начин се избягва една значима причина за развитието на хронична нефропатия на трансплантата – хроничната калциневринова нефротоксичност. Най-значимият ефект от приложението на m-TOR инхибитори е достатъчният имуносупресивен ефект – честотата на ОРО остава по-ниска. Това са два важни резултата, които имат голямо значение - удължават преживяемостта на трансплантата и респективно на пациента.

Изводи

Въз основа на проведените за пръв път у нас изследвания и получените резултати от приложението на m-TOR инхибитори при бъбречно трансплантирани пациенти могат да се направят следните основни изводи:

1. m-TOR инхибиторите могат да се използват успешно като ефективна имуносупресия, която намалява честотата на ОРО.
2 Приложинието на m-TOR инхибитори не е свързано с поява на значими странични ефекти, които да налагат неговото преустановяван

V.Определяне значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на приложението на поликлонални и моноклонални антитела.

1.Индуктевня терапия с поликлонални антитела

Материал и методи

В проучването са включени 27 бъбречно трансплантирани пациенти – 12 мъже и 15 жени на средна възраст 41±6 г. При тях е прилаган Thymoglobuline (заешки античовешки тимоцитен имуноглобулин). Той е използван като първична индукция при 22 болни, за късна индукция е прилаган при 5 болни. Дозата на приложение на препарата за профилактика т. е. индуктивно е 1.5 – 2.0 мг/кг т.т. дневно в продължение на 5 до 15 дни. Целта на лечението е да се постигне абсолютен брой на лимфоцити от 0.3 до $0.7.10^9$/l. Срокът на наблюдение на пациентите с проведена такава терапия е от 3 месеца до 4 години в зависимост от вида на индукцията – първична или вторична.

За целта на изследването е направено проспективно и ретроспективно проучване на функцията на трансплантата при използване на креатининов клирънс, серумен креатинин и протеинурия. Терапията с тимоглобулин е проследявана и контролирана чрез ежедневно изследване на абсолютен брой на левкоцити, тромбоцити, лимфоцити, еритроцити, както и имунен

статус - клетъчен и хуморален, преди и в края на лечението. Данните са обработени чрез алтарнативен, вариационен и корелационен анализи.
При обследване на основното бъбречно заболяване, довело до бъбречна недостатъчност и необходимост от диализно лечение респ. бъбречна трансплантация при пациентите се установи следната характеристика: хроничен гломерулонефрит – при 12 болни, хроничен пиелонефрит – при 10 болни, диабетна нефропатия – при 4 болни и хипертензивна нефропатия – при 1 пациент.

При 20 болни лечението с тимоглобулин е по повод трансплантация от трупен донор, а при 7 – от жив донор.

Лечението с тимоглобуин е провеждано по следните причини:
Първична индукция:
- захарен диабет
- язвена болест
- повторна трансплантация
- по-ниска съвместимост по HLA система – под 50%

Вторична индукция:
- при абсолютен брой на лифоцити над $3.5.10^9$
- при наличие на алоантитела

Средната продължителност на лечението е 8±2 дни.

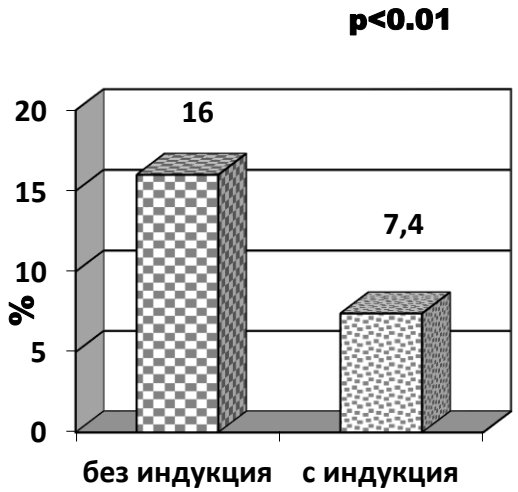
Антитяло базираната терапия с тимоглобулин е провеждана успоредно с подържащата терапия на пациентите.

Резултати и обсъждане

При пациентите на първична индукция с поликлонално антитяло е определена честотата на ОРО. За наличие на ОРО се приемат случаите с нарастване на серумния креатинин с над 15% от постигнатото стабилно и постоянно ниво при предшестващи контроли. Повишението на серумния креатинин е за период не по-дълъг от един месец в продължение на първата година след трансплантацията и/или при данни от проведена ПББ по повод съмнение за ОРО.

Направено е сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните при които не е използвана индукционна терапия с поликлонални или мноклонални антитела, която е 16%. От общо 27 бъбречно трансплантирани пациенти с проведена ранна индукционна терапия с поликлонално антитяло, проява на ОРО е наблюдавана при 2 души – 7,4%. Разликата между честотата в двете групи има статистическа достоверност – $p<0,01$.

Фиг. 20. Честота на ОРО в двете изследвани групи.



Резултатите от проведеното индукционно лечението на пациентите по отношение на серумен креатинин, креатининов клирънс, протеинурия и брой на левкоцити и лимфоцити е представен на следващата таблица

Табл. №9. Проследяване на основни параметри при лекуваните болни.

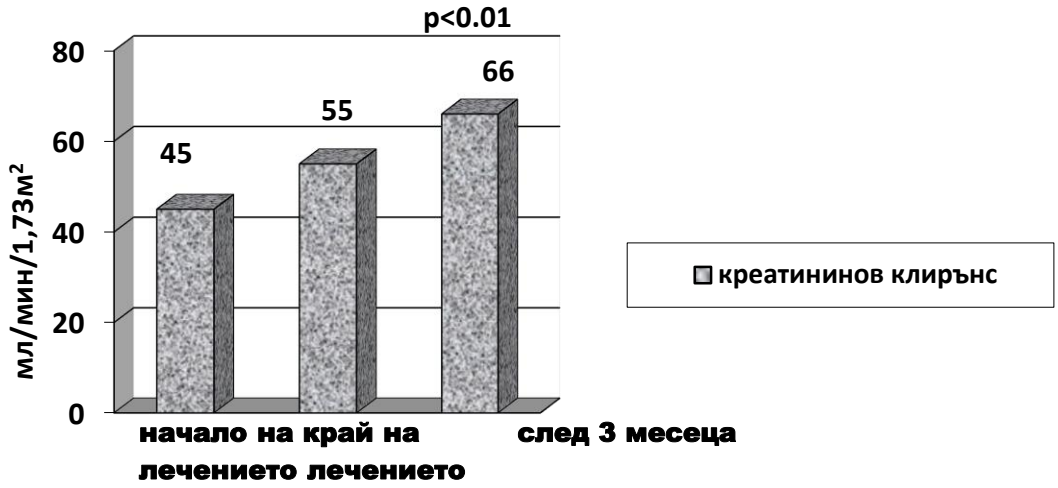
показатели	преди лечението	в края на лечението	три месеца след лечението
креатининов клирънс мл/мин.1.73 м2	45±7	45±10**	66±9**
серумен креатинин мкмол/л	195±22	154±14**	142±10*
протеинурия г/24 ч.	1.94±0.32	0.84±0.19**	0.39±0.11**
левкоцити $.10^9$	8.4±2.3	5.9±2.2**	6.2±2.1
лимфоцити $.10^9$	3.3±0.7	0.75±0.4**	0.81±0.29*

* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$

Понижението на серумния креатинин в края на лечението е значително и сигнификантно в сравнение с този в началото. Това понижение е налице като тенденция и в следващите три месеца след приключване на лечението. Този резултат потвърждава добрия т. е. таргетния ефект от проведената

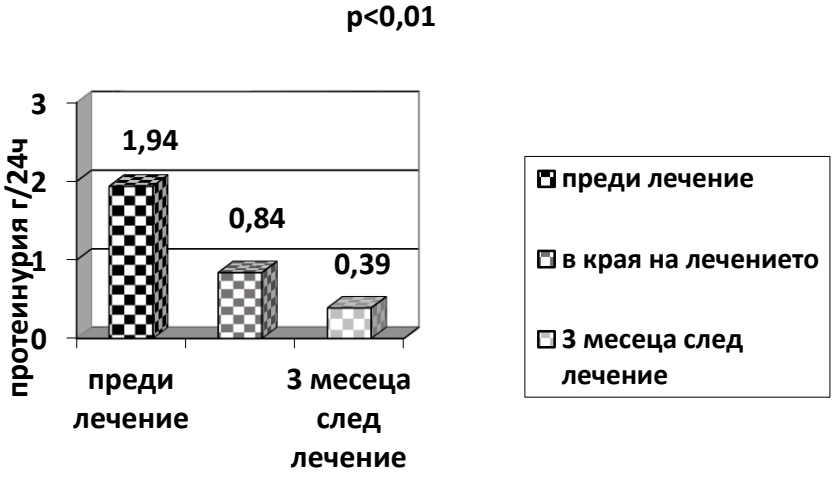
антитялобазирана терапия, както и извода, че е необходимо по-дълъг период на проследяване за постигане на оптималния резултат.
Еквивалентни промени се установяват и при проследяване на промените в креатининовия клирънс. Като много по-точен показател за бъбречната функция той показва истинските промени, изразени чрез непрекъсната тенденция за увеличение и през следващите три месеца след лечението.

Фиг. 21 . Промени в нивото на креатининовия клирънс.



При проследяване на протеинурията се установи значителна редукция с голяма статистическа значимост – $p<0.01$. Продължаването на нейното понижение три месеца след преустановяване на лечението потвърждава значимостта на ефекта от това лечение, както и необходимостта от продължително време след приложението на медикамента за постигане на оптимално подобрение

Фиг. 22 . Промяна в нивото на протеинурията при индукционно лечение с поликлонало антитяло.



Наблюдението относно странични ефекти не установи нито един сериозен такъв от индуктивното приложение на тимоглобулина – анемия,

посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване, поява или влошаване на вирусни инфекции – CMV, EBV и BKV. Бяха установени някои странични леки ефекти на лечението с тимоглобулин. Такива са втрисане и/или субфебрилитет и/или артралгии през първите три дни на курса на лечение, което се свързва с първоначалното вливане на медикамента и отзвучава през следващите дни. Това е установено при 6 пациенти или при 22,2% като при всички е напълно преодоляно след третия ден.

Изводи

Въз основа на получените резултати могат да се направят следните важни изводи:

1. При индуктивното антитяло базирано лечение с приложение на тимоглобулин се постигат оптимални резултати – статистически достоверно се намалява значимо честотата на ОРО в сравнение с тази в общата популация без такава терапия и не се допускат реакции на остро отхвърляне при рисковите пациенти.
2. При първично индуктивно приложение на тимоглобулин не се наблюдават сериозни страничните ефекти от лечението - анемия, посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване, поява или влошаване на вирусни инфекции – CMV, EBV и BKV.

2.*Индуктивна терапия с моноклонални антитела*

Материал и методи

В проучването са включени 45 бъбречно трансплантирани пациенти при които е проведено първично индуктивно лечение с моноклонално антитяло - при 34 пациенти е приложен Basiliximab (Simulect) и при 11 - Daclizumab (Zenapax). Основните характеристики на пациентите са представени в следната таблица :

Табл. 10 Основни характеристики на проучените пациенти.

показатели	брой	възраст (год)	мъже : жени	донор трупен : жив
общо	45	38±7	1.1 : 1	1.6 : 1
Група Daclizumab	11	36±8	1.6 : 1	1.8 : 1
група Basiliximab	34	40±9	1.0 : 1.2	1.4 : 1

Проучването е проведено при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани с моноклонални антитела за период над 15 години, през което

време са осъществени трансплантациите и пациентите са наблюдавани по протокола на клиниката. Освен приложението на моноклонално антитяло е провеждана протоколната тройна имуносупресивна терапия с КС, цитостатик (ММФ или МС) и калциневринов инхибитор - ЦА или ТАК.

Приложението на моноклоналните антитела е осъществено при следните случаи на повишен риск:

- захарен диабет – поади лимитирано приложение на кортикостероиди
- язвена болест – поради лимитирано използване на кортикостероиди
- повторна трансплантация - поради повишен имунологичен риск
- по-ниска съвместимост по HLA система – под 50% - поради повишен имунологичен риск
- анамнеза за наличие на алоантитела в миналото – поради повишен имунологичен риск.

Приложението на Daclizumab е по кратката характеристика на продукта – по 1 мг/кг т.т. за една венозна апликация в курс на лечение от пет вливания на интервали от две седмици.

Приложението на Basiliximab е осъществено също по кратката характеристика на продукта – две венозни апликации по 20 мг непосредствено преди и на 5- ден след оперативната интервенция.

Бъбречната функция е наблюдавана чрез определяне на креатининов клирънс, серумен креатинин, серумна урея, урина и протеинурия. Провеждани са имунологични изследвания – имунен статус (клетъчен и хуморален).

При наблюдението на пациентите е използвана конвенционална и Doppler ехография.

Пациените са наблюдавани за прояви на остра реакция на отхвърляне. Нейното доказване се осъществява на база клинични и лабораторни данни ,както и с ПББ.

За характеризиране и съпоставимост на получените резултати е използвана като контролна група останалата популация от пациенти, при които не е прилагана индуктивна антитяло базирана терапия, не е имало повишен риск във връзка с БТ, провеждана е стандартна тройна имуносупресия – кортикостероид, цитостатик, калциневринов инхибитор, провеждано е еквивалентно наблюдение.

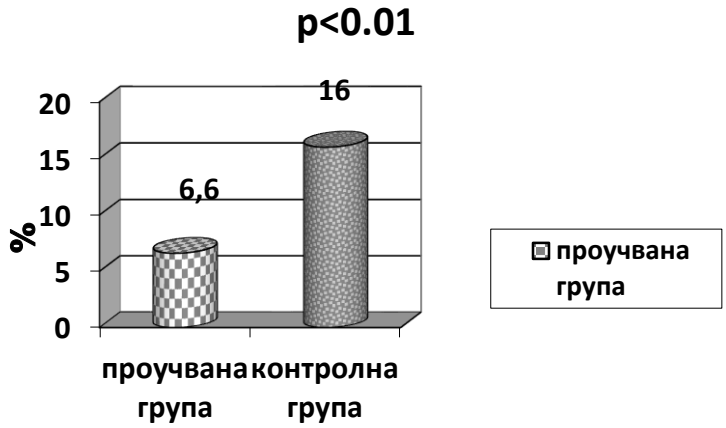
За характеризиране на състоянието на бъбречната функция при двете групи е използван серумен кеатинин на 12-я месец след трансплантацията

Резултати и обсъждане

При обследване на проучваната група пациенти на лечение с моноклонално антитяло като индуктивна терапия са установени 3 реакции на ОРО – 1 при пациент на лечение с Daclizumab и 2 при пациенти на лечение с Basiliximab. Това означава 6,6% честота на ОРО на фона на антитялобазирана имуносупресия във връзка с наличие на повишен риск. При пациента с приложен Basiliximab ОРО е установена през 4-я месец след БТ. При пациентите с приложен Daclizumab острото отхвърляне е било през 7-я и 12-я месец от трансплантацията.

В контролната група, където пациентите са били на стандартна тройна имуносупресия и без наличие на повишен риск във връзка с БТ, честотата на ОРО е 16%.

Фиг.23 . Честота на ОРО в двете групи.



Въпреки повишения риск честотата на ОРО е значително по-ниска от тази в контролната група. Това може да се обясни с мощния и продължителен имуносупресивен ефект от приложението на моноклоналното антитяло.
При използването на Basiliximab острото отхвърляне настъпва преди 6-я месец от БТ за разлика от случаите с Daclizumab — след 7-я месец. Тази разлика се обяснява със значитлно по-дългия активен период респективно действие на превенцията на Daclizumab – 10 седмици в сравнение с 4 седмици при Basiliximab.Между средната стойност на серумния креатинин в проучваната група – 117±11 мкмол/л и тази в контролната група – 148±12 мкмол/л е наице статистическа достоверност – $p<0.05$. Това се обяснява напълно логично с добрия ефект от приложеното лечение с цел профилктика на реакциите на отхвърляне в двете групи, но по-добрият резултат е при проучваната група с приложена антитялобазирана индуктивна терапия с моноклонално антитяло.

В проучваната група обследването на случаи на инфекции – основно цитомегаловирусна и ВК инфекция, както и други респираторни

инфекции,се установиха резултати, еднакви по честотата на същите инфекции в контролната група.

Изводи

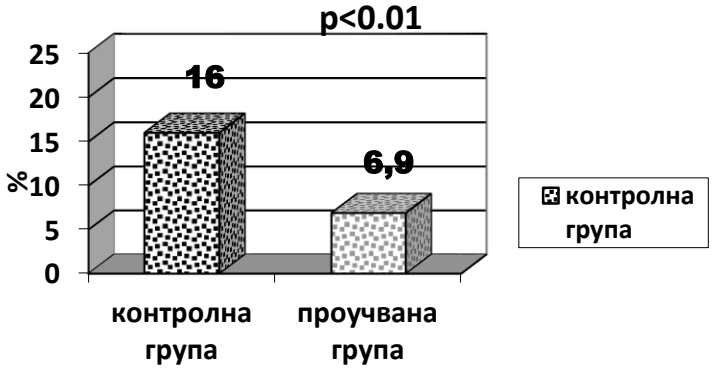
1.Използването на моноклонални антитела като индукционна антирежекционна терапия при бъбречно трансплантирани пациенти води до ефективна превенция на острата реакция на отхвърляне и значимо редуциране на честотата и.

2. Приложението на моноклонални антитела не води до повишаване честотата на респираторни инфекции.

3.Приложение на антитяло базирана имуносупресия при бъбречна трансплантация.

При използването на поликлонални и моноклонални антитела при общо 72 бъбречно трансплантирани пациенти се доказва честота на ОРО през първата година от трансплантацията 6,9%. При тази проучвана група пациенти индукционната антирежекционна терапия се прилага при пациенти с повишен риск за БТ. За сравнение на този резултат използвахме честотата на ОРО в останалата популация от бъбречно трансплантирани пациенти без такава терапия, но и без повишен риск за БТ – 16%. Разликата има статистическа достоверност – $p<0.01$, представена на следващата фигура :

Фиг. 24 . Честота на ОРО в проучваната и контролната група бъбречно трансплантирани.



По отношение на появата на инфекции, свързани с антитяло базираната имуносупресия се установява ниска честота и сравнима с тази в контролната група.

Изводи:

1. При индуктивното приложение на поликлонални и моноклонални антитела се постига статистически значимо редуциране честотата на остро отхвърляне.
2. Индуктивното приложение на поликлонални и моноклонални антитела не е свързано с повишена поява на сериозни странични реакции – анемия,

посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания, CMV, EBV, BK.

VI. Определяне значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на различните имуносупресивни комбинации.

В проучването са включени общо 510 бъбречно трансплантирани пациенти, наблюдавани за 10г. период до м.03.2017г, съотношение: 323 мъже и 187 жени (1,7:1), на възраст между 15 и 79г., 297 трансплантирани от жив донор, 213 от трупен донор или съотношение 1,3:1.Определяни са вид и комбинации на имуносупресия, наличие на ОРО доказана чрез пункционна бъбречна биопсия (ПББ), състояние на функцията на трансплантата, имунологични изследвания (клетъчен и хуморален имунитет, алоантитела), плазмени нива на имуносупресори.На следващите таблици е представено разпредението на пациентите според вида на имуносупресорите и различните имуносупресивни комбинации.

Табл. 11. Разпределение на пациентите според вида на имуносупресор.

КС	**АЗА**	**МФ**	**ЦА**	**ТАК**	**мТОР**	**първично мТОР**	**ПА**	**МА**
388	**45**	**402**	**203**	**226**	**65**	**8**	**28**	**33**
76,1 %	**8,8 %**	**78,8 %**	**39,8 %**	**44,4 %**	**12,8 %**	**1,3%**	**4,6%**	**5,5%**

Табл. №12 Най-често използвани имуносупресивни комбинации

КС+АЗА+ЦА	КС+МФ+ЦА	КС+МФ+ТАК	мТОР+ МФ или КС или ТАК	мТОР първично
8,7%	21 %	35,4%	12,7%	1,3%

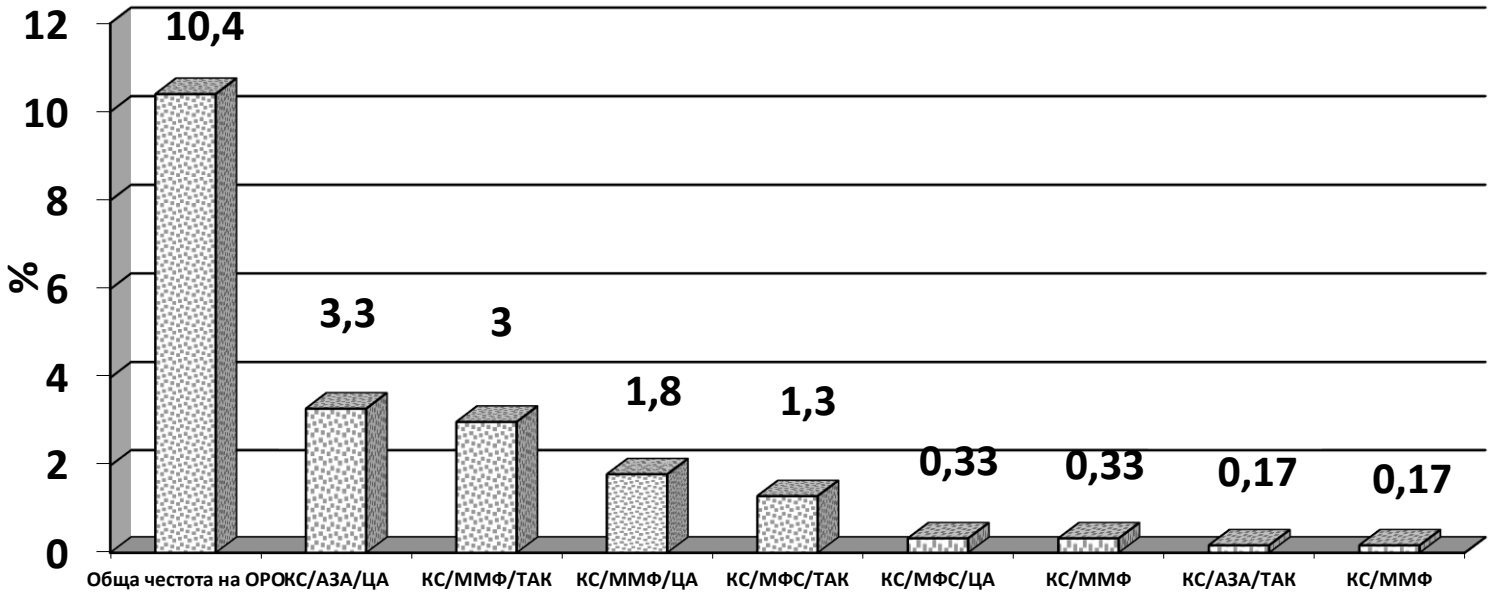
Изразена е тенденцията към отпадане на КС от имуносупресията при по-голям бой пациенти при налични индикации за това – 24%. Този резултат е добра тенденция в сравнение с периода преди това обследване – 8-12% т.е. двукратно увеличение. Това води до избягване на неприятните усложнения на КС при тяхното продължително приемане, което се отразява врху допълнителна заболеваемост – захаен диабет, артериална хипертония, сърдечно съдови усложнения. Проследяването на протеинурията и

бъбречната функция на първа,трета,пета и и десета година след трансплантацията показва идентични резултати при пациенти с КС и без КС в имуносупресивната си терапия.Това налага извода,че подбора на пациенти с преустановено лечение с КС е правилен и постига подобни резултати ,както при пациентите на лечение с КС в терапията.

Друга важна тенденция е тази на увеличаване на пациентите на имуносупресивно лечение включващо мТОР инхибитор – общо 14% при данни от проучвания на други страни от 5% до 15%. Това означава изключително позитивна тенденция към използване на имуносупресори с по-малко странични ефекти, особено нефротоксичност и използване на техните позитивни ефекти, в случая противотуморното действие.

Остри реакции на отхвърляне на трансплантата, доказани с пункционна бъбречна биопсия (ПББ) и възникнали в рамките на 1 година след БТ бяха доказани при 63 пациенти или честота на ОРО 10,4%. Данните за честотата на ОРО в изследваната популация е сравнима с тези в различни публикации от други страни, които са в диапазона 8-15% и дори с тенденция към ниски нива. Честотата на ОРО е най-висока при лечение с комбинациите КС+АЗА+ЦА, КС+ММФ+ТАК, КС+ММФ+ЦА. Това са най-използваните комбинации, което също се отразява на честотата, както и това, че комбинациите са използвани при рискови пациенти.

Фиг. 25.Сравнителна характеристика на честотата на ОРО според имуносупресивните комбинации



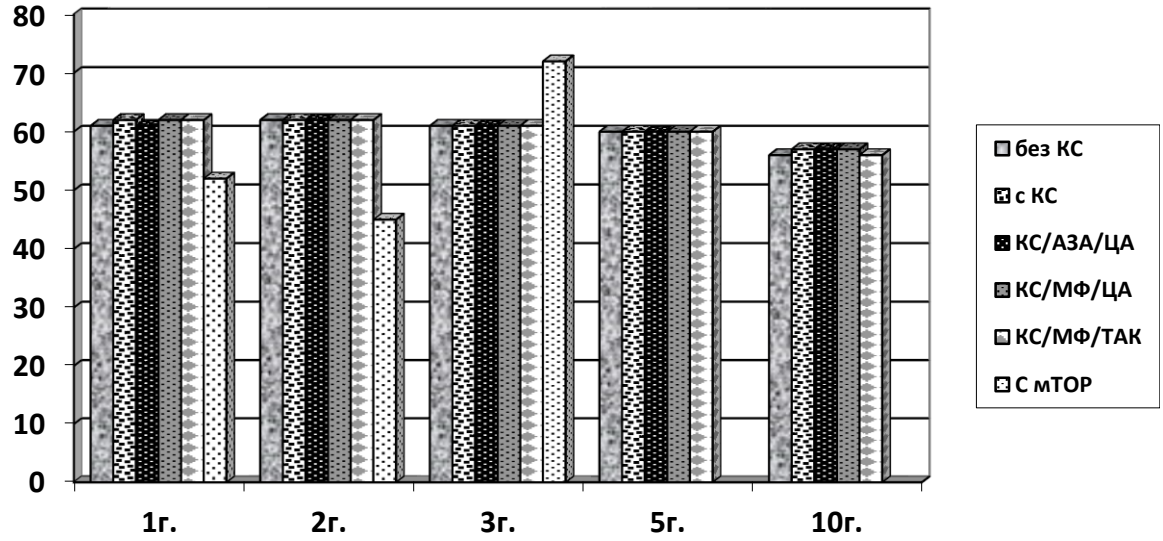
При пациентите на лечение с мТОР-инхибитор, започнато първично, непосредствено след БТ, които са 8 на брой, остри реакции не се установяват

в рамките на първата година от трансплантацията. Пет от тях са на терапия с КС+МФсодиум+ниска дозаТАК+ЕВЕ, като при всички е проведена индукционна терапия с моноклонално антитяло - Basiliximab. Двама пациенти са на лечение КС+ММФ+СИР, един - КС+ТАК+СИР.

При 61 от всички наблюдавани трансплантирани пациенти е провеждана терапия с поликлонално и моноклонално антитяло поради наличие на висок и много висок риск: антитимуцитен глобулин (ATG) – поликлонално антитяло - при 28пациента; моноклонални антитела: Basiliximab - 25, Daclisumab - 7, Altemtusumab - 1. Честотата на ОРО в тази група е 11,4%. Иззвода е, че въпреки високият и много високият риск при пациентите с антитяло базирана имуносупресия честотата на ОРО остава достатъчно ниска и сравнима с общата честота на ОРО в цялата популация.

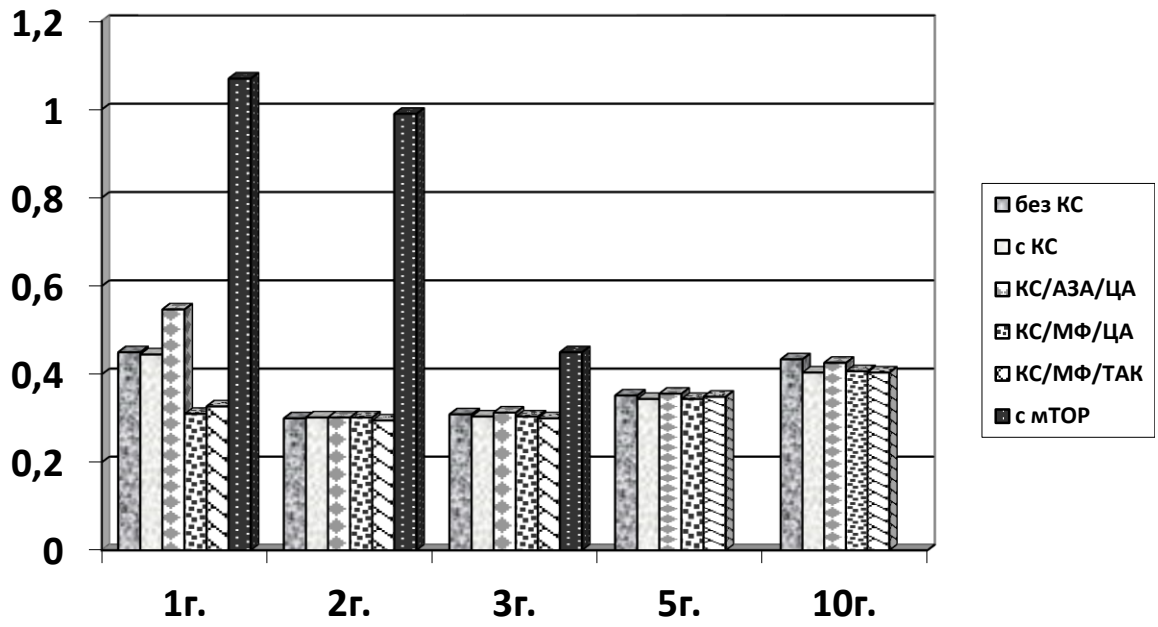
Представените резултати за състоянието на бъбечната функция при пациенти с различни имуносупресивни комбинации доказва правилната преценка за имуносупресивен ефект при тях, което се отразява на честотата на ОРО, както и върху състоянието на функцията на графта.

Фиг. 26. Бъбречна функция по креатининов кирънс (мл/мин/1,73 м^2) в различните имуносупресивни комбинации.



На следващата фигура е представена степен на протеинурията при различните имуносупресивни комбинации. На тази фигура е изразена разликата в протеинурията при пациенти на лечение с мТОР инхибитор в имуносупресивната комбинация. С течение на времето тази по-голяма протеинурия намалява като в същото време бъбречната функция се подобрява, изразено по креатининов клирънс видно в предходната фигура.

Фиг. 27. Степен на протеинурията (г/24ч.).



Изводи

1. Честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантирани пациенти у нас е сравнително ниска.-10,4% и е напълно сравнима с честотата на други центрове,представена в публикации.
2. 2,При бъбречно трансплантирани пациенти се следва индивидуален подход в имуносупресията с цел постигане на оптимален имуносупресивен ефект.
3. 3.При бъбречно трансплантираните пациенти е постигната много добра бъбречна функция,основно свързано с оптималната имуносупресия.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Въз основа на получените данни при обследване на почти цялата популация от бъбречно трансплантирани пациенти можем да направим следните основни изводи:

1. Честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантирани пациенти у нас е сравнително ниска – 10,4% и е напълно сравнима с честотата в други трансплантационни центрове по данни на различни публикации.
2. Познаването на факторит,повлияващи честотата на ОРО е важно за определяне риска за ОРО и оптимизиране на имуносупресивната терапия.
3. Лечението с МФ води до значимо редуциране на честотата на острото отхвърляне и статистически достоверно намаляване на протеинурията.
4. Такролимус е по-ефективен по отношение превенцията на острото отхвърляне след БТ в сравнение с циклоспорин А.Лечението с такролимус постига стабилна бъбречна функция и стабилност на протеинурията при бъбречнотрансплантирани пациенти.
5. мТОР инхибиторите могат да се използват успешно като ефективна имуносупресия ,която намалява честотата на ОРО и тяхното приложение не е свързано с поява на значими странични ефекти.
6. Индуктивното лечение с поликлонални и моноклонални антитела води до статистически значимо редуциране на честотата на острото отхвърляне и не е свързано с повишена поява на сериозни странични реакции.
7. При бъбречно трнсплантираните пациенти се постига индивидуален подход в имуносупресията им с цел постигане на оптимален имуносупресивен ефект.
8. От посочените данни се вижда, че най-често използвани имуносупресори са КС, МФ, ТАК и ЦА, най-чести имуносупресивни комбинации са тройните, а най-честите компоненти в тях са КС, МФ и ТАК.
9. Налице е тенденцията към отпадане на КС – при 24%, което е двукратно увеличение в сравнение с предходния период, водещо до избягване на страничните им действия – стероиден захаен диабет, артериална хипертония, сърдечно съдови усложнения, които рязко влошават преживяемостта на трансплантата и пациента.
10. Установява се важна тенденция на увеличаване на пациентите с имуносупресивна терапия,включваща мТОР инхибитор-общо 14%,при данни от проучвания в други страни от 5 до 15%.Това е

позитивна тенденция към използване на имуносупресори с по-малко странични ефекти ,особено нефротоксичност и използване на техните позитивни ефекти ,в случая противотуморно и антипролиферативно действие.

11. Налице е тенденция към увеличаване на използването на антитяло базирана имуносупресия в сравнение с предходен период при високо и много високо рискови пациенти като въпреки риска е постигната сравнително ниска честота на ОРО (11,4%) подобна на общата честота (10,4%). Това потвърждава необходимостта от прилагането на антитяло базирана имуносупресия при рискови пациенти за да се намали честотата на ОРО и да достигне средната честота при пациенти без рискове.
12. При бъбречно трансплантирните пациенти е постигната мнго добра бъбречна функция, основно свързано с оптималната имуносупресия.

.

ПРИНОСИ

1.За първи път в България се прави всеобхватно проучване върху честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантираните пациенти, което се налага от необходимостта да има точна яснота по въпроса за по-добра стратегия в имуносупресивното лечение и съответно по-добри резултати.

2.За първи път в България се прави проучване върху значимостта за честотата на ОРО на микофенолат.

3.За първи път в България се прави оценка на значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на такролимус.

4. За първи път в България се прави оценка на честотата на острите реакции на отхвърляне при приложение на м-ТОР инхибитори.

5.За първи път в България се прави проучване върху значимостта за честотата на острите реакции на отхвърляне на приложението на поликлонални и моноклонални антитела.

6.За първи път в България се прави проучване върху честотата на острите реакции на отхвърляне при различните имуносупресивни комбинации.

7.За първи път в България се прави оценка на честотата на острите реакции на отхвърляне при различни възрастови групи на донори и реципиенти.

8 За първи път в България се прави оценка на честотата на острите реакции на отхвърляне при пациенти с имунологични рискови фактори –

9.За първи път в България се прави оценка на честотата на острите реакции на отхвърляне при диабетици и пациенти със затлъстяване.

10.За първи път в България се прави оценка на честотата на острите реакции на отхвърляне в зависимост от вида на първичното заболяване,довело до терминална ХБН,респективно бъбречна трансплантация.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ

1 Vera Stamenova,Maya Petrova,Tanya Metodieva,Borelli Zlatkov,Jean Filipov,Martin Lubih,Emil Paskalev.Proteinuria,ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker and survival in kidney transplant recipients in Bulgaria.International Journal of Current Research,2017, 9(02), 47060-47072.

2.М. Петрова, Т. Методиева, Ж. Филипов, Б. Златков, В. Стаменова, Л. Христова, М. Лубих, М. Ортова, М. Димитров,М.Мемедовска, Е. Паскалев. Зачимост за честотата на острите реакции на отхвърляне на различните имуносупресивни комбинации. Нефрология,диализа и трансплантация,год.23,бр.1,2017г.,31-39.

3. 1 М. Петрова, Т. Методиева, Ж. Филипов, Б. Златков, В. Стаменова, Л. Христова, М. Лубих, М. Ортова, М. Димитров, Е. Паскалев.Честота на острите реакции на отхвърляне и антитяло базирана индукционна терапия при бъбречно трансплантирани пациенти. Нефрология,диализа и трансплантация,год.23,бр.1,2017г.,21-30.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ И КОНГРЕСИ

1.Национална конференция по нефрология,18-20 октомври 2013 г,х-л Хисар,грХисаря.М.Петрова,Б.Златков,Ж.Филипов,М.Димитров,М.Ортова, Д.Генов.Допълнителни ефекти от Уронат при лечение на уроинфекции./постер/

2.Национална конференция по нефрология,18-20 октомври 2013 г,х-л Хисаря ,гр Хисаря.М.Петрова,Е.Паскалев,Б.Златков,М.Димитров,Ж.Филипов,М.Орто ва , Д.Генов,Л.Христова.Честотата на острото отхвърляне при трансплантирани пациенти и първична индукция с моноклонални антитела.

3.Национална конференция по нефрология,13.10.2016-16.10.2016г,хотел Фламинго,КК.“Албена“.М.Петрова,Е.Паскалев,Б.Златков,Т.Методиева.Ане -мичен синдром при бъбречно трансплантирани пациенти.