

Aleksandrs Maļcevs

NIERU TRANSPLANTĀCIJA
NO DONORIEM
PĒC SIRDSDARBĪBAS
APSTĀŠANĀS

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – transplantoloģija

Rīga, 2016

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Transplantoloģijas laboratorijā un Latvijas Transplantācijas centrā.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med. profesors **Rafails Rozentāls**,
RSU Transplantoloģijas laboratorija, Latvijas Transplantācijas centrs.

Dr. med. **Jānis Jušinskis**, RSU Transplantoloģijas laboratorija,
Latvijas Transplantācijas centrs.

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med. profesors **Romans Lācis**,
Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Arūnas Želvys**,
Viļņas Universitātes slimnīcas Santariškių klīnika, Lietuva

Dr. med. **Jurijs Sorokins**,
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2016. gada 6. jūlijā plkst. 13.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. habil. med. profesors **Andrejs Skaģers**

Lietotie saīsinājumi

AF – atlikta transplantāta funkcija

AIL – aukstuma išēmijas laiks

ALT – alanīnamīnotrasferāze (U/L)

ANB – akūts nieru bojājums

AST – aspartatamīnotrasferāze (U/L)

AT – agrīna treme

ATG – anti-T-limfocitārais globulīns

DPSA – donors pēc sirdsdarbības apstāšanās

DPSN – donors pēc diagnosticētas smadzeņu nāves

HD – hemodialīze

HLA – angl. *human leucocyte antigen*

HNS – hroniska nieru slimība

KPR – kardiopulmonāla reanimācija

LTC – Latvijas Transplantācijas centrs

MPV – mākslīgā plaušu ventilācija

NS – statistiski nenozīmīgs (angl. *statistically not significant*)

PD – peritoneāla dialīze

PF – primāra transplantāta funkcija

PRA – paneļa reaktīvās antivielas

R-DPSA – recipients, kas saņēmis nieri no donora pēc sirdsdarbības apstāšanās

R-DPSN – recipients, kas saņēmis nieri no donora pēc diagnosticētas smadzeņu nāves.

S-bradikinīns – seruma bradikinīns (pg/ml)

S-*FoxP3* – seruma FoxP3 (angl. *forkhead box P3*) (pg/ml)

S-kreatinīns – seruma kreatinīns (mmol/l)

U-NGAL – urīna neitrofilu želatināzes asociētais lipokalīns (mg/ml)

Lietotās definīcijas

Agrīna treme (AT) – treme, kas attīstījusies pirmā mēneša laikā pēc nieru transplantācijas.

Agrīnais pēc transplantācijas periods – pirmais gads pēc nieru transplantācijas.

Atlikta transplantāta funkcija (AF) šajā darbā definēta atbilstoši Latvijas Transplantologu asociācijas apstiprinātai definīcijai kā dialīzes nepieciešamība pirmajās septiņās dienās pēc transplantācijas (2, 131–154). Citos gadījumos transplantāta funkcija tiek uzskatīta par primāro transplantāta funkciju (PF).

Back table procedūra – nieru transplantāta sagatavošana tieši pirms transplantācijas uzsākšanas.

Donora orgāna alokācija – saderīga donor un recipiens pāra piemeklēšana.

Hipoperfūzijas laiks – laiks no KPR sākšanas līdz orgānu perfūzijai ar aukstu konservējošo šķīdumu.

Pretransplantācijas punkcijas biopsija – donora nieru biopsija donora organismā pirms konservācijas. Pēc materiāla histoloģiskās izmeklēšanas tiek noteikts glomerulārās un intersticiālās sklerozes īpatsvars.

SATURS

1. Ievads	6
Darba mērķs, uzdevumi un hipotēzes	8
Darba novitāte	9
Pētījumu rezultātu aprobācija.....	10
2. Materiāls un metodes	12
2.1. Pētījuma populācija.....	12
2.2. Pētījuma donoru un recipientu izmeklēšana.....	12
2.3. Orgānu eksplantācijas, konservācijas un transplantācijas tehnika.....	15
2.4. Datu statistiskā apstrade.....	17
3. Rezultāti.....	18
3.1. Transplantācijas rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves	18
3.2. Atlikta transplantāta funkcija un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās	21
3.3. Agrīna treme un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās	28
3.4. Transplantāta funkcija 12. mēnesī pēc operācijas un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās.....	35
4. Secinājumi	40
Darba zinātniskā un praktiskā nozīme	41
Praktiskās rekomendācijas.....	42
Izmantotā literatūra.....	43

1. IEVADS

Pacientu ārstēšana pielietojot orgānu transplantāciju, tajā skaitā nieru transplantāciju, šobrīd tiek realizēta nepilnīgi, kas ir saistīts ar donororgānu trūkumu.

Labākus nieru transplantācijas rezultātus var sasniegt veicot transplantāciju no dzīviem donoriem (8, 1259–1266). Tomēr, izmantojot dzīvus donorus, nav iespējams nodrošināt pietiekošu orgānu daudzumu. Eiropā 2014. gadā no dzīviem donoriem tika veiktas 21,7% no visām nieru transplantācijām (7, 3–31). Tieši tāpēc par donoru orgānu pamat resursu paliek mirušie donori. Eiropā ik gadu tiek veiktas ap 20 tūkstošu nieru transplantāciju, no kurām 75–80% tiek iegūtas no mirušiem donoriem. Pagājušā gadsimta 70.–jos gados tika definēts galvas smadzeņu nāves jēdziens un izstrādātas metodes orgānu iegūšanai no donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves (DPSN), apstākļos kad tiek nodrošināta mākslīga plaušu ventilācija un ir saglabāta asins cirkulācija (3, 337–340). Jauna gadagājuma donori bez būtiskām blakussaslimšanām, ar diagnosticēto smadzeņu nāvi, kuras cēlonis ir galvas smadzeņu traumātisks bojājums, tiek uzskatīti par ideāliem donoriem, no kuriem ir iespējams iegūt funkcionāli pilnvērtīgus orgānus. Orgānu transplantāciju indikāciju paplašināšana, transplantācijas centru skaita un transplantācijas aktivitātes pieaugums, rezultējas ar pieaugošu donororgānu trūkumu, neskatoties uz plašu donoru ar diagnosticēto smadzeņu nāvi izmantošanu. Turklāt, tika iegūti dati par negatīvo ilgstošā smadzeņu nāves stāvokļa ietekmi uz vairāku orgānu un orgānu sistēmu funkciju (10, 227–287).

Tāpēc 2000. gadu sākumā pieaug donororgānu daudzums, kas ir iegūti no donoriem pēc asistolijas – sirdsdarbības un asins cirkulācijas apstāšanās apstākļos. Sākotnēja definīcija ”*Non-heart beating donor*” tika nomainīta uz ”*Donation after Circulatory Death*”, jo šī definīcija atbilst ētikas principiem, iekļaujot nāves jēdzienu. Iegūto donoru nieru daudzums no donoriem pēc

sirdsdarbības apstāšanās (DPSA) turpina pieaugt. Eiropas valstīs 2004. gadā lielākais DPSA izmantošanas skaits – 6,81 donors uz 1 miljonu iedzīvotāju, bija Nīderlandei. Līdz 2014. gadam DPSA īpatsvars Nīderlandē pieauga līdz 7,9 uz 1 miljonu iedzīvotāju. Lielbritānijā un Beļģijā no 2005. gada līdz 2014. gadam DPSA daudzums pieauga gandrīz 8 reizes. Pieaugums tiek novērots arī citās valstīs, kas izmanto DPSA (6, 23–38; 7, 3–31). Latvijā ik gadu DPSA ir vidēji 6 donori uz 1 miljonu iedzīvotāju.

Šis donororgānu avots plaši tiek izmantots arī aknu transplantācijai (9, 474–485). Vēl jo vairāk, ik gadu paradās ziņojumi par veiksmīgu plaušu un pat sirds transplantāciju no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās (4, 2585–2591; 5, 2031–2036). Tas savukārt veicināja nepieciešamību risināt citas ētiskas un medicīniskās dabas problēmas. Tiek diskutēts par asistolijas veidu klasifikāciju – kontrolēta un nekontrolēta asistolija. Nav datu par optimālu un vispārātzītu nepieskaršanas perioda (*non-touch period*) garumu, kuram jāpriet no sirdsdarbības apstāšanās brīža līdz orgānu eksplantācijas uzsākšanai. Mainās novērtēšanas algoritmi vairākiem aspektiem – agonāla perioda garums, siltuma un aukstuma išēmijas maksimālie ilgumi utt.

Ņemot vērā nepieciešamību uzlabot nieru transplantācijas rezultātus no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās, kā arī paplašināt šo donoru izmantošanu, rodas nepieciešamība noteikt klīniski bioķīmisko un morfoloģisko kritēriju lomu transplantātu funkcionālas pilnvērtības noteikšanā no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

DARBA MĒRĶI, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

Pētnieciskā darba mērķis

Uzlabot nieru transplantācijas rezultātus no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Pētnieciskā darba uzdevumi

- Veikt funkcionālās pilnvērtības salīdzinošo analīzi nieru transplantātiem iegūtiem no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves.

- Identificēt akūta nieru bojājuma, nieru funkcionālā stāvokļa, donora imunreaktivitātes, iekaisuma un hemodinamiskā stāvokļa biomarķieru izmantošanas nozīmi nieru transplantātu funkcionālas pilnvērtības novērtēšanā.

- Izpētīt pretransplantācijas biopsijas nozīmi nieru transplantācijas rezultātu prognozēšanā.

- Noteikt kritēriju kopumu nieru transplantātu funkcionālā stāvokļa prognozēšanai pirmajā gadā pēc transplantācijas.

Pētnieciskā darba hipotēzes

- Nieru transplantācija, izmantojot orgānus no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās, ļauj nodrošināt labus transplantācijas rezultātus.

- Donoru klīniski laboratoriskās izmeklēšanas papildināšana ļauj precīzāk prognozēt nevēlamo pēctransplantācijas notikumu iestāšanos, uzlabojot donororgānu alokāciju un transplantācijas rezultātus.

DARBA NOVITĀTE

Veikta nieru transplantātu, iegūtu no mirušiem donoriem, funkciju atjaunošanās kompleksa izpēte. Iegūtie dati liecina, ka nieru transplantātu un recipientu viena gada dzīvildze nav atkarīgi no miruša donora veida (donori pēc sirdsdarbības apstāšanās vai donori pēc diagnosticētas smadzeņu nāves), taču donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās izmantošana ir saistīta ar reducētu transplantāta funkciju.

Veikta donoru nieru funkcionālas pilnvērtības kompleksa izvērtēšana, papildinot to ar dažādu fizioloģisko un patoloģisko procesu biomarķieru noteikšanu donora organismā pēc sirdsdarbības apstāšanās. Noteikts, ka seruma bradikinīna līmeņa noteikšana ļauj precīzāk veikt atliktās transplantāta funkcijas attīstības prognozi.

Izvērtējot pretransplantācijas punkcijas biopsijas, konstatēts, ka vieglās pakāpes glomerulārās un intersticiālās sklerozes izmaiņas nenosaka transplantācijas iznākumu.

Balstoties uz kompleksās izmeklēšanas rezultāta noteiktiem riska faktoriem, tika izstrādāti transplantācijas iznākumu aprēķina modeļi nieru transplantātiem, kas iegūti no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

PĒTĪJUMU REZULTĀTU APROBĀCIJA

Promocijas darba atspoguļojošās publikācijas:

- Malcevs A., Jushinskis J., Rozentals R. The Use of Deceased Donors for Kidneys Transplantations. Acta Chirurgica Latviensis, 2011; 11: 111–113.
- Rozental R., Jushinskis J., Trushkov S., Bitsans J., Shevelev V., Malcev A. Kidney transplantation from donors after cardiac death. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2012; 24 (1): 15–18.
- Maļcevs A., Jušinskis J., Truškovs S., Šešeļovs V. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin determination as a donor auxiliary examination method – first results. Proc. Latvian Sci, 2013; 67: 14–18.
- Jušinskis J., Amerika D., Maļcevs A. Delayed renal graft function in the early post-transplant period and its impact on the late post-transplant results. Proc. Latvian Sci, 2013; 67: 19–23.
- Jušinskis J., Maļcevs A., Suhorukovs V., Ziediņa I., Shevelevs V. Long-term outcomes of kidney transplantation from elderly donors. Acta Chirurgica Latviensis, 2014; 14/2: 8–11.

Uzstāšanās Latvijas zinātniskās konferencēs:

- Maļcevs A. Hroniskas nieru aizstājterapijas un transplantācijas ietekme uz pacientu dzīves aktivitātēm pēc pacientu viedokļa. RSU Tālākizglītības fakultātes 2008./2009. g. rezidentu XII zinātniski praktiskās konference, 10.06.2009., iegūstot 3. vietu.
- Maļcevs A. Nieru transplantācijas rezultāti, izmantojot orgānus pēc donoru kardiocirkulatoras nāves. RSU Tālākizglītības fakultātes 2010./2011. g. Rezidentu XIV zinātniski praktiskā konference, Rīga, 08.06.2011., iegūstot 1. vietu.
- Maļcevs A., Jušinskis J., Rozentāls R. Urīna NGAL noteikšana nierēs transplantāta funkcijas izvērtēšanai. Rīgas Stradiņa universitātes 12. zinātniskā konference. Rīga, 21.–22.03.2013.

Uzstāšanās starptautiskās zinātniskās konferencēs:

- Maļcevs A., Jušinskis J., Rozentāls R. Kidney transplants outcomes, using organs from donors after cardiac death. Stenda referāts, 24th International Congress of the Transplantation Society Vācijā, Berlīnē, 18.07.2012.
- Malcevs A., Jushinskis J., Trushkovs S., Amerika D., Rozentals R. Donor kidney „0” puncture biopsy results as a predicting factor for graft function. The 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Vīne, Austrija. 8.–11.09.2013.
- Jushinskis J., Malcevs A., Suhorukovs V., Ziedina I., Rozentals R. Delayed and immediate renal graft function – 5-year outcomes. The 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Vīne, Austrija. 8.–11.09.2013.
- Malcevs A., Jušinskis J., Suhorukovs V., Rozentals R. Use of urine NGAL in delayed graft function diagnostics. 2014 European Organ Donation Congress. Ungārija, Budapešta. 03.–05.10.2014.
- Jusinskis J., Trofimovicha A., Ziedina I., Rozental R., Suhorukov V., Malcev A.. Kidney exchange program between Latvia and Estonia – 5-year outcomes. 17th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Beļģija, Brisele. 13.–16.09.2015.
- Maļcevs A., Jušinskis J., Suhorukovs V., Ziediņa I. Impact of donor management on the kidney transplant results. Scandinavian Transplantation Society XXVII Congress. Dānija, Kopenhāgena. 07.–09.05.2014.

2. MATERIĀLS UN METODEDES

2.1. Pētījuma populācija

Pētījumā tika iekļauti 60 donori – 36 (60,0%) donori atbilda DPSA definīcijai un 24 (40,0%) donori – DPSN definīcijai.

No 36 DPSA tika veiktas nieru transplantācijas 71 recipientam. Viena niere netika akceptēta transplantācijai sliktas konservējošā šķīduma perfūzijas kvalitātes dēļ. No 71 recipienta, atbilstoši recipientu atlasē kritērijiem, pētījumā tika iekļauti 59 recipienti (R-DPSA).

No 24 DPSN tika veiktas nieru transplantācijas 48 recipientiem, atbilstoši recipientu atlasē kritērijiem pētījumā tika iekļauti 42 recipienti (R-DPSN).

2.2. Pētījuma donoru un recipientu izmeklēšana

Pētījumā iekļauto donoru izmeklēšana tika veikta balstoties uz Latvijas Transplantācijas centra akceptēta algoritma (1, 39–46), papildinot to ar urīna un asins paraugu iegūšanu biomarkieru noteikšanai. Bioloģiskā materiāla iegūšana notiek pirms orgānu eksplantācijas procedūras uzsākšanas.

Visiem donoriem tika noteikti šādi raksturlielumi: vecums (gadi), hospitalizācijas ilgums (dienas), seruma kreatinīna līmenis (mmol/l), seruma cistatīna C līmenis (mg/l), seruma FoxP3 (*forkhead box P3*) līmenis (pg/ml), seruma bradikinīna līmenis (pg/ml), urīna neitrofilās želatināzes asociēta lipokālīna (NGAL) līmenis (mg/ml), leikocītu skaits (tūkst./l), eritrocītu skaits (milj./l), hemoglobīna koncentrācija (g/l), hematokrīts (%), trombocītu skaits (tūkst./l), ALT (U/L), AST (U/L), glomerulāra skleroze (%), intersticiāla skleroze (%), hipoperfūzijas laiks (minūtes).

Visiem recipientiem tika noteikti šādi raksturlielumi: vecums (gadi), aukstuma išēmijas laiks (AIL) (stundas), transplantācijas ilgums (minūtes), transplantāta masa (grami), recipienta ķermeņa masa (kilogrami), recipienta/transplantāta masas attiecība (g/g), dzimums, pirmā vai atkārtota transplantācija, labās vai kreisās nieres transplantācija, dialīzes veids pirms transplantācijas, indukcijas imūnsupresijai lietoti medikamenti (*Basiliximab* vai *anti-T-limfocitātarais globulīns* (ATG)).

Transplantāta funkcija tika novērtēta atbilstoši recipienta seruma kreatinīna līmenim 7., 14. un 30. dienā pēc transplantācijas, kā arī 2., 3., 6., 9. un 12. mēnesī pēc transplantācijas. Attiecīgajos periodos tika aprēķināts glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) pēc Kokrofta un Golta formulas.

Transplantācijas rezultāti tika izvērtēti atbilstoši šādiem kritērijiem:

- atlikta vai primāra transplantāta funkcija;
- histoloģiski pierādīta treme pirmajā mēnesī pēc transplantācijas;
- GFĀ 12. mēnesī pēc transplantācijas lielāks vai mazāks par 60 ml/min.

Tika veikta transplantāta un recipienta viena gada dzīvildzes analīze.

Urīna NGAL līmenis tika noteikts pēdējā donora urīna paraugā, pielietojot ARCHITECT aparātu (*Abbott Laboratories*). Urīna NGAL analīze ir hemiluminiscences mikrodaļiņu imūnķīmiska analīze (CMIA) kvantitatīvai neutrofilās želatīnāzes asociēta lopikalīna (NGAL) noteikšanai cilvēka urīnā. Analīzes referentais intervāls ir no 0 līdz 130 ng/ml.

Seruma bradikinīna līmenis tika noteikts donora seruma paraugos, pielietojot *Abcam® in vitro* bradikinīna noteikšanu ar ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) metodi. Noteikšanas diapazons no 11,7 līdz 30 000 pg/ml.

Seruma cistatīna C līmenis tika noteikts donora seruma paraugos, izmantojot *N Latex Cystatin C in vitro* kvantitatīvai noteikšanai, pielietojot BN II Nefelometru (*Siemens*). Referentais intervāls ir no 0,62 līdz 1,11 mg/l.

Seruma FoxP3 līmenis tika noteikts donora seruma paraugos, pielietojot *Quantitative Sandwich ELISA* noteikšanas metodi. Noteikšanas diapazons ir no 31,2 līdz 1000 pg/ml.

Seruma kreatinīna līmenis tika noteikts, izmantojot asins bioķīmisko analizatoru *Ilab ARIES (Instrumentation Laboratory)*. Referentais intervāls sievietēm ir no 0,06 līdz 0,11 mmol/l. Referentais intervāls vīriešiem ir no 0,08 līdz 0,12 mmol/l.

Glomerulāras filtrācijas ātrums (GFĀ) tika aprēķināts pēc Kokrofta un Golta formulas:

$$GF\bar{A} = \frac{(140 - \text{vecums}) * \text{ķermeņa masa}(kg)}{\text{Seruma kreatinīns } (\mu\text{mol/l}) * 0,81}$$

Sievietēm iegūtais rezultāts tiek reizināts ar 0,85.

Lai izteiktu seruma kreatinīna līmeni vienībās $\mu\text{mol/l}$, rezultāts, kas ir izteikts mmol/l tika reizināts ar 1000.

Asins klīniskā analīze (leikocītu skaits (LEU); eritrocītu skaits (ER); hemoglobīna koncentrācija (Hgb); hematokrīts (Hct); trombocītu skaits (PLT)) tika veikta izmantojot *Beckman Coulter* instrumentu – HMx (5 dif.).

Nieres pretransplantācijas biopsija tika veikta donororgānu eksplantācijas laikā pirms orgānu konservācijas uzsākšanas, izmantojot vienreizlietojamo automātisku biopsijas adatu *Angiotech Tru-CoreTM 18 ga*. Iegūtais histoloģiskais materiāls pēc fiksācijas 4% formalīna šķīdumā tika krāsots, izmantojot hematoksilīnu-eozīnu vai Massona (trihroma) krāsojumu, un izmeklēts, pielietojot gaismas mikroskopiju. Turpmākā analīzē tika izmantots glomerulārās sklerozes un intersticiālas sklerozes apjoms procentos.

Punkcijas biopsijas tika atzītas par informatīvām, ja iegūtā materiālā tika konstatēti 5 vai vairāki kamoliņi.

Akūta treme tiek diagnosticēta, veicot transplantāta punkcijas biopsiju ar sekojošo iegūtā materiāla histoloģisko izmeklēšanu.

Donora nieres svēršana tika veikta donora nieres sagatavošanas (*back table*) procedūras beigās, izmantojot elektroniskus svarus *Comfort LBS-6019* ar svēršanas precizitāti ± 1 grams. Pirms katras donora nieres svēršanas procedūras tika veikta kontrole ar 100 gramu kontrolsvaru.

Recipientu svēršana tika veikta, izmantojot elektroniskos svarus *CAS DB-II* ar svēršanas precizitāti ± 50 gramu. Svaru kalibrēšanu veic SIA “*Metrolab*” laboratorija.

Recipienta/transplantāta masas attiecība tika aprēķināta, sadalot recipienta masu (gramos) ar nieres transplantāta masu (gramos).

Turpmākā analīzē tika iekļauta donora nieres masa (gramos), recipienta ķermeņa masa (kilogramos), kā arī recipienta masas un donornieres masas attiecība (g/g).

2.3. Orgānu eksplantācijas, konservācijas un transplantācijas tehnika

Pieeja orgānu konservācijai un ekplantācijai tiek nodrošināta ar vidus laparatomijas griezienu un sekojošu *in situ* orgānu perfūziju ar *HTK (Custodiol®)* šķīdumu. Konservējoša šķīduma perfūzijai tiek izmantota labās puses iegurņa artērijas pieeja, venozās sistēmas drenāžai – apakšējās dobās vēnas pieeja. Orgānu ekplantācija notiek secīgi ekscidējot labo un pēc tam kreiso nieri ar pievadošiem asinsvadiem un citām anatomiskām struktūram.

Donornieres alokācija tiek veikta pamatojoties uz asins grupu saderības un limfocitotoksiskās krusteniskās reakcijas (*cross-match*) rezultātiem. Alokācija notiek arī pēc principa *old-to-old*, kad vecāka gadagājuma donora

orgāns tiek transplantēts vecāka gadagājuma recipientam. Tiek ņemts vērā arī donornieres lielums un recipienta svars. HLA saderība netika ievērota.

Cross-match reakcija un paneļa reaktīvās antivielas (PRA) tiek veikta Valsts asinsdonoru centra audu saderības laboratorijā. *Cross-match* reakcija tiek veikta ar plūsmas citometrijas metodi (*Flow Cytometry*). PRA titrs tiek noteikts, veicot HLA antivienu skrīningu, izmantojot 20 nejaušinātu donoru paneli.

Nieres transplantācija tiek veikta retroperitoneālajā telpā kreisajā vai labajā hipogastrijā. Transplantāta asinsrite tiek nodrošināta, izmantojot recipienta iegurņa asinsvadu pieeju. Urīna novadīšana no donora nierēs tiek nodrošināta ar neoureterocistostomijas izveidošanu.

Indukcijas imūnsupresīva terapija tiek sākta tieši pirms nierēs transplantācijas operācijas, vai tās laikā. Tiek izmantots preparāts, kas satur interleikīna-2 receptoru antagonistu – *Basiliximab (Simulect, Novartis)* 20 mg i/v operācijas dienā un ceturtajā pēcoperācijas dienā, vai preparāts, kas satur poliklonālas antivielas pret T-limfocītiem (*ATG, Fresenius Biotech*) 1,5–3 mg/kg i/v pirmās 3–5 dienas pēc operācijas.

Uzturošā imūnsupresīva terapijā pielieto kalcineirīna inhibitoru (Ciklosporīns vai Takrolīms), mikofenolātu (mikofenolāta mofetils vai mikofenolskābe) un kortikosteroīdu (prednizolons vai metilprednizolons) kombināciju.

Akūtas tremes reakcijas gadījumā ārstēšana tiek sākta ar 500 mg metilprednizolona i/v 3–5 dienas pēc kārtas. Steroīdu rezistentās akūtas tremes gadījumā terapija tika turpināta ar anti-T limfocītu globulīnu 1,5–3 mg/kg dienā i/v 10–14 dienas.

2.4. Datu statistiskā apstrāde

Iegūto datu datubāzes veidošanai tika izmantota programma *Microsoft Excel 2013*, datu statistiskajai analīzei – programma *IBM SPSS Statistics version 22*. Visi rādītāji norādīti kā vidējais aritmētiskais lielums \pm standartnovirze (st. dev.), vai skaitliskos lielumos un procentos.

Parametrisko datu analīzei tika lietots *Independent Samples T-Test*. Neparametrisko datu analīzei tika lietots *Pearson Chi-square test* (Pīrsona HĪ kvadrāta tests).

Tika veikta varbūtību attiecības noteikšana (angl. *odds ratio; OR*), kas ir viena notikuma iestāšanās varbūtība vienā grupā pret šā paša notikuma iestāšanās varbūtību otrā grupā. Ticamības intervāls (angl. *confidence interval, CI*) noteikts 95%.

Transplantātu un recipientu dzīvildze tika analizēta ar *Kaplan-Meier surveillance* testu. Divu grupu salīdzināšanai tika izmantots *Log Rank (Mantel-Cox)* kritērijs.

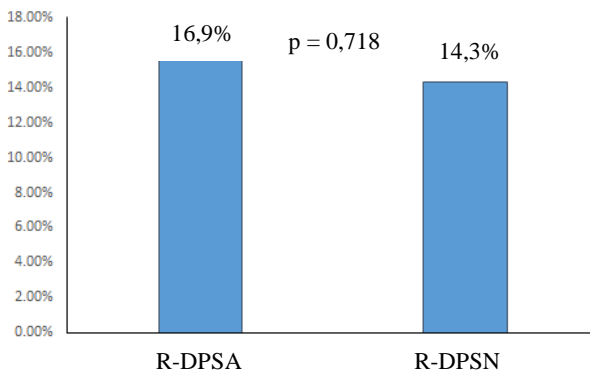
Lai paredzētu transplantācijas iznākuma iestāšanas iespēju, tika pielietota loģistiskās regresijas analīze (*binary logistic regression*).

Rezultātu statistiskā ticamība tika noteikta pie $p < 0,05$.

3. REZULTĀTI

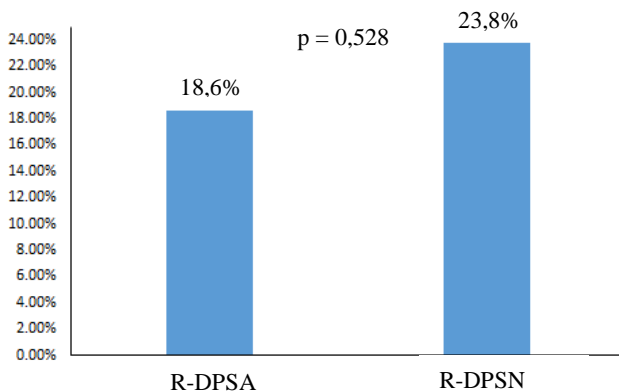
3.1. Transplantāciju rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirds darbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves

Atlikta transplantāta funkcijas (AF) attīstības biežums neatšķiras R-DPSA un R-DPSN grupā (16,9 % un 14,3 % attiecīgi, $p = 0,718$), (3.1. attēls).



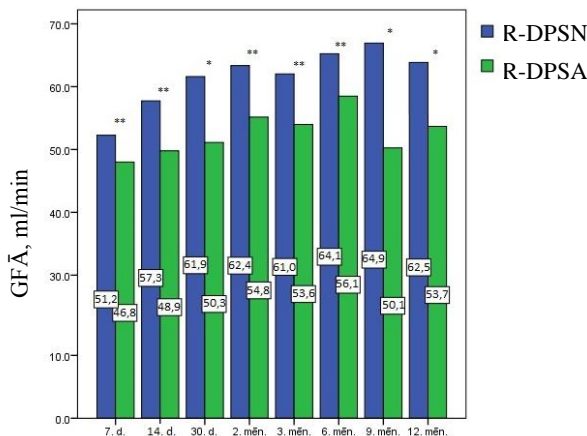
3.1. att. Atlikta transplantāta funkcija

Arī agrīnas tremes (AT) biežums nebija statistiski ticami atšķirīgs R-DPSA un R-DPSN grupā (18,6% un 23,8%, attiecīgi, $p = 0,528$), (3.2. attēls).



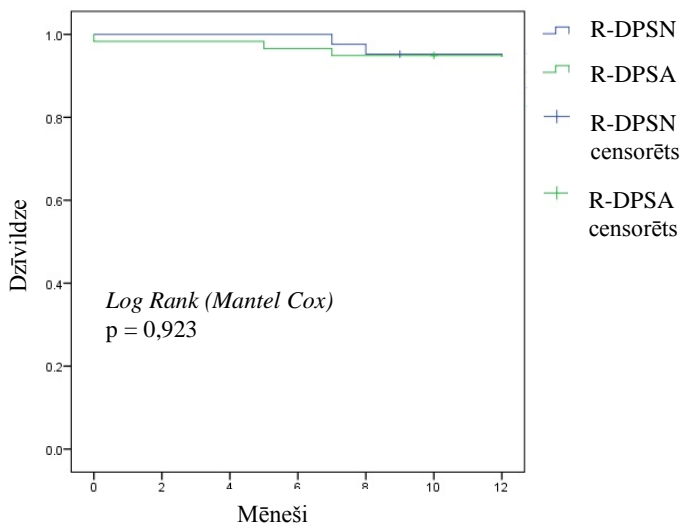
3.2. att. **Agrīna treme**

Salīdzinot transplantātu GFĀ dažādos periodos pēc transplantācijas, statistiski ticami mazāks GFĀ novērots R-DPSA grupā 1., 9. un 12. mēnesī pēc transplantācijas, salīdzinot ar R-DPSN grupu, $p < 0,05$ visos gadījumos. Novērota tendence uz mazāku GFĀ R-DPSA grupā 14. dienā, kā arī 2. un 3. mēnesī pēc transplantācijas. (3.3. attēls).



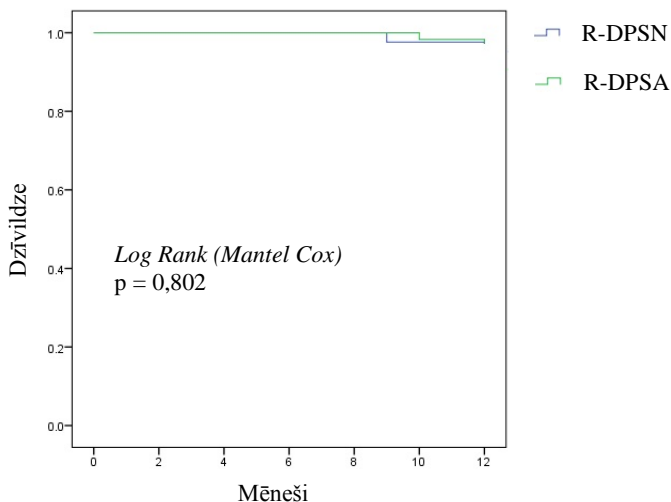
3.3. att. **Vidējais GFĀ dažādos laikposmos R-DPSA un R-DPSN grupā**
 * $p < 0,05$; ** $p \geq 0,05$

Nāves cenzorēta viena gada transplantāta dzīvildze R-DPSA grupā bija 94,9%, kas statistiski ticami neatšķiras no viena gada transplantāta dzīvildzes R-DPSN grupā – 95,2%, (*Log Rank (Mantel-Cox)* 0,009, $p=0,923$), (3.4. attēls).



3.4. att. **Nāves cenzorēta viena gada transplantāta dzīvildze**

Arī recipientu viena gada dzīvildze statistiski ticami neatšķiras R-DPSA un R-DPSN grupā (98,3% un 97,6% attiecīgi, *Log Rank (Mantel Cox)* 0,063, $p = 0,802$), (3.5. attēls).



3.5. att. Viena gada recipientu dzīvildze

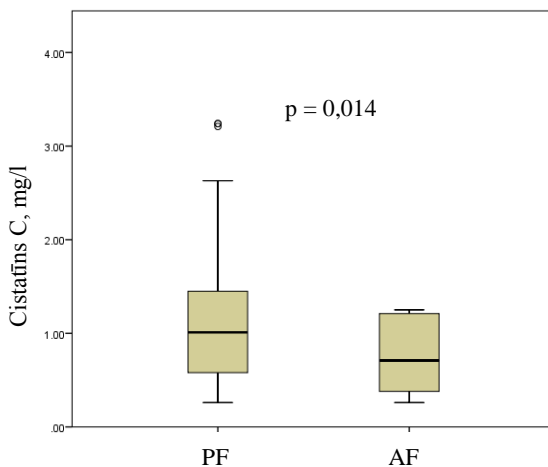
Kopsavilkums:

1. Analizējot transplantācijas rezultātus no DPSA un DPSN konstatēts, ka pirmajā gadā pēc transplantācijas iznākumi būtiski neatšķiras abās grupās.
2. Tika novērota nedaudz sliktāka transplantāta funkcija pirmā gada laikā pēc transplantācijas R-DPSA grupā.

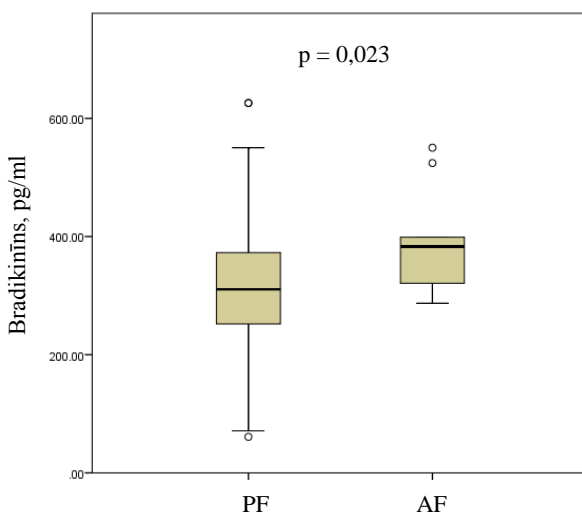
3.2. Atlikta transplantāta funkcija un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās

Analizējot R-DPSA atlikta transplantāta funkcijas attīstību, tika konstatēts, ka recipienti, kuriem attīstījās atlikta transplantāta funkcija (AF), saņēma nieri no donoriem ar statistiski ticami zemāko seruma cistaīna C līmeni (3.6. attēls), augstāko seruma bradikinīna līmeni (3.7. attēls), kā arī augstāko seruma ALT līmeni (3.8. attēls), statistiski ticami zemāko leukocītu līmeni

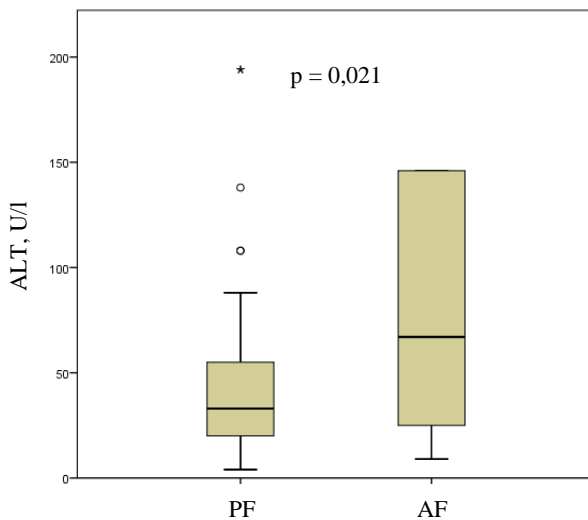
(3.9. attēls), kā arī zemāko trombocītu līmeni (3.10. attēls), salīdzinot ar recipientiem, kuriem attīstījās primāra transplantāta funkcija (PF).



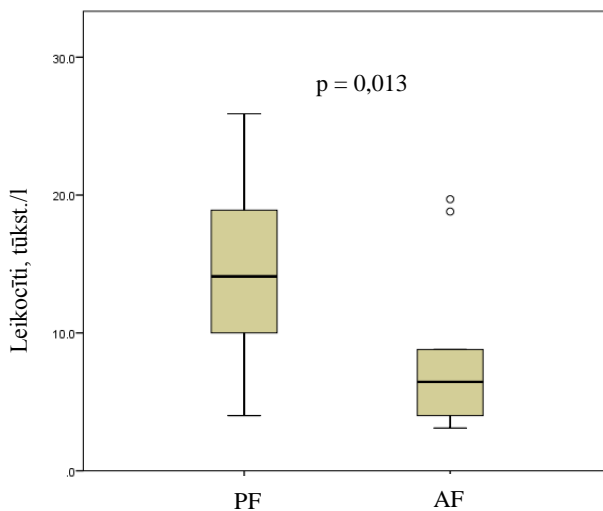
3.6. att. Donoru seruma cistatīna C līmenis PF un AF gadījumā
($1,2 \pm 0,8$ mg/l vs. $0,76 \pm 0,4$ mg/l, $p = 0,014$)



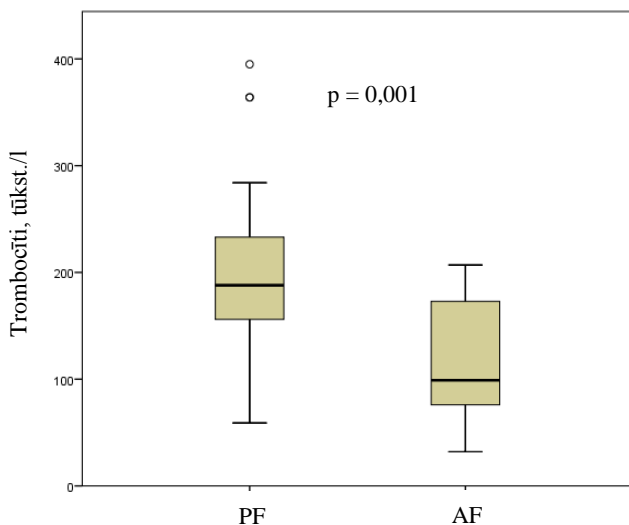
3.7. att. Donoru seruma bradikininā līmenis PF un AF grupā
($308,75 \pm 138,5$ pg/ml vs. $391,31 \pm 86,1$ pg/ml, $p = 0,023$)



3.8. att. Donoru seruma ALT l mēnis PF un AF grupā
 ($60,9 \pm 85,1$ U/l vs. $147,6 \pm 178,0$ U/l, $p = 0,021$)



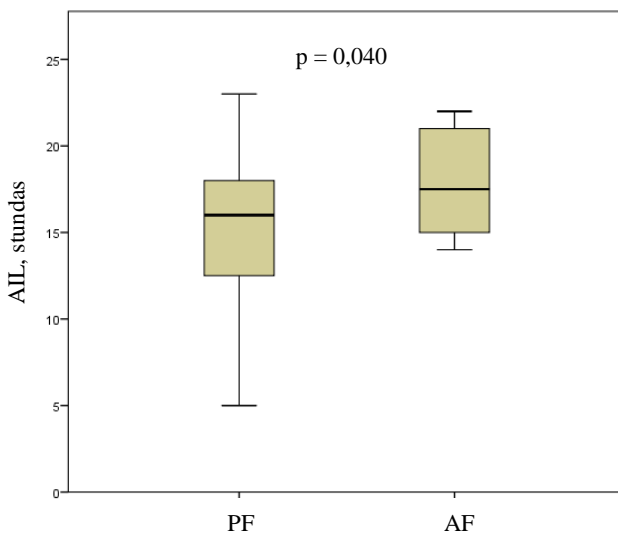
3.9. att. Donoru leikocītu skaits PF un AF grupā
 ($14,5 \pm 5,8$ tūkst./l vs. $8,4 \pm 6,1$ tūkst./l, $p = 0,013$)



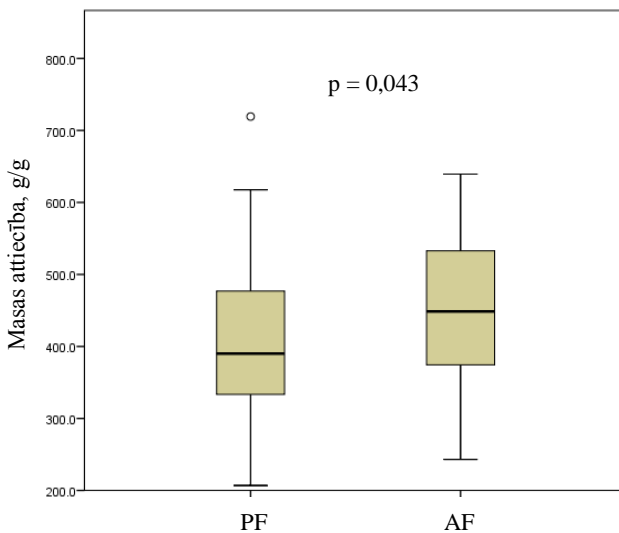
3.10. att. **Donoru trombocītu skaits PF un AF grupā**
 (199,1 ± 71,7 tūkst./l vs. 112,7 ± 59,9 tūkst./l, p = 0,001)

Novērota tendence uz zemāko donoru seruma kreatinīna līmeni, kā arī zemāko donoru seruma FoxP3 līmeni recipientu grupā, kurā attīstījās atlikta transplantāta funkcija. Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķīrās recipientu grupās ar atliktu vai primāru transplantāta funkciju (p > 0,05 visos gadījumos).

Analizējot recipientu faktorus, tika konstatēts, ka AF saņēma transplantātu ar ilgāku AIL (3.11. attēls) un lielāko recipienta/transplantāta masas attiecību (3.12. attēls).



3.11. att. **AIL PF un AF grupā**
(15,2 ± 4,2 stundas vs. 17,8 ± 3,1 stundas, p = 0,040)



3.12. att. **Recipienta/transplantāta masas attiecības PF un AF grupā**
(402,8 ± 111,6 g/g vs. 504,5 ± 145,9 g/g, p = 0,043)

Citi recipientu faktori statistiski ticami neatšķīrās atliktas vai primāras transplantāta funkcijas gadījumā ($p > 0,05$ visos gadījumos).

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu atliktas transplantāta funkcijas attīstības iespējamību, ieguvu vienādojumu ar 3.1. tabulā dotajiem rādītājiem.

3.1. tabula

Logistiskās regresijas analīzes rezultāti, paredzot atlikto transplantāta funkcijas attīstību

Pazīme	Koeficients ± st. kļūda	p	OR (95% CI)
S-bradikinīns	0,008 ± 0,004	0,071	1,090 (0,993–1,196)
ALT	0,009 ± 0,004	0,024	1,009 (1,001–1,017)
AIL	0,360 ± 0,157	0,022	1,434 (1,053–1,951)
Recipienta/transplantāta masas attiecība	0,006 ± 0,003	0,069	1,006 (1,000–1,012)
Konstante	-13,629 ± 4,50	0,002	

Izveidotās loģistiskās analīzes modeļa kvalitātes raksturojošais rādītājs Nagelkerke $R^2 = 44,5\%$. Ar izveidoto vienādojumu ir iespējams pareizi klasificēt 88,1% pacientu.

Modelī tika iekļauti arī parējie donoru un recipientu rādītāji, bet šie rādītāji statistiski ticami neietekmēja modelēšanas rezultātu ($p = NS$ visos gadījumos).

Attiecīgi izveidotam modelim transplantāta atliktās funkcijas attīstības varbūtību var aprēķināt pēc formulas:

$$P_{AF} = \frac{e^{-13,63+0,008*S-Bradi+0,009*ALT+0,36*AIL+0,006*RTM}}{1+e^{-13,63+0,008*S-Bradi+0,009*ALT+0,36*AIL+0,006*RTM}}$$

kur,

$e = 2,71$;

S-Bradi – seruma bradikinīns (pg/ml);

RTS – recipienta/transplantāta masas attiecība (g/g).

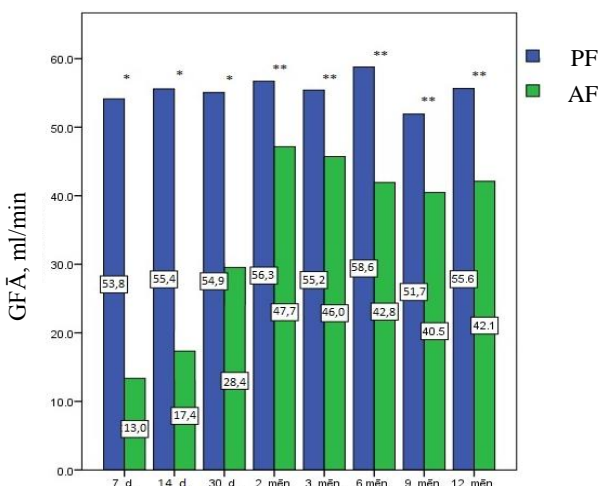
Veicot Pīrsona Hī kvadrāta testu, tika konstatēts, ka donora seruma bradikinīna līmenis virs 300 pg/ml, ALT līmenis virs 75 U/l, AIL virs 21 stundas bija statistiski nozīmīgi saistīti ar atliktas transplantāta funkcijas attīstību (3.2. tabula).

3.2. tabula

Pīrsona Hī kvadrāta tests atliktās transplantāta funkcijas attīstībai

Faktors	p	OR (95% CI)
Seruma bradikinīns ≥ 300 pg/ml	0,023	8,640 (1,016–73,476)
Seruma ALT ≥ 75 U/l	0,050	3,900 (0,942–16,151)
AIL ≥ 21 stundas	0,052	4,821 (0,885–26,276)

Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju GFĀ bija statistiski ticami mazāks pirmajā mēnesī pēc transplantācijas, vēlāk GFĀ atšķirībās netika sasniegta statistiska ticamība (3.13. attēls)



3.13. att. Pirmā pēc transplantācijas gada GFĀ prināras un atliktas transplantāta funkcijas gadījumos

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Kopsavilkums:

1. Paaugstināts DPSA seruma bradikinīna līmenis virs 300 pg/ml, donora seruma ALT līmenis virs 75 U/l, kā arī AIL ilgāks par 21 stundu ir riska faktori atliktās transplantāta funkcijas atīstībai.

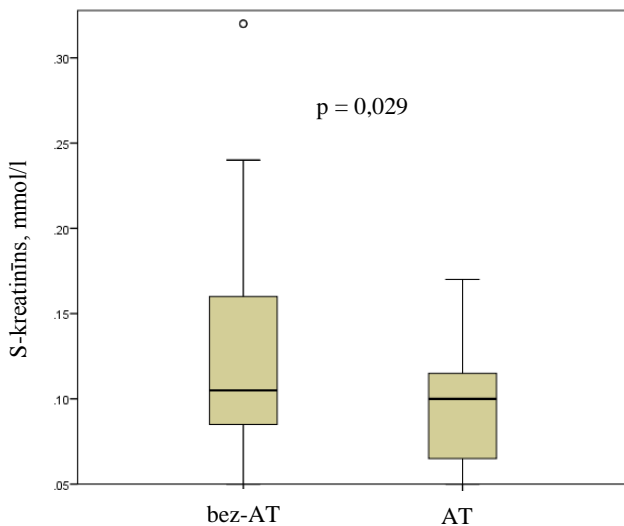
2. Atliktas transplantāta funkcijas atīstība statistiski ticami pasliktināja transplantāta funkciju pirmā mēneša laikā pēc transplantācijas, vēlāk statistiska ticamība netika novērota.

3. Pretransplantācijas punkcijas biopsijas rezultāti neuzrādīja saistību ar atlikto vai primāro transplantāta funkciju.

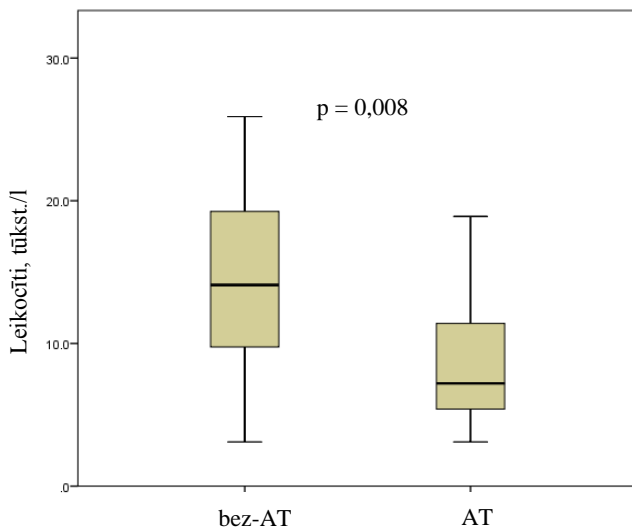
4. Izstrādāts modelis, atliktas transplantāta funkcijas prognozēšanai izmantojot nierēs no DPSA ar šādiem donora un recipienta raksturlielumiem: donora seruma bradikinīna līmenis, donora seruma ALT līmenis, AIL, recipienta/transplantāta masas attiecība.

3.3. Agrīna treme un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās

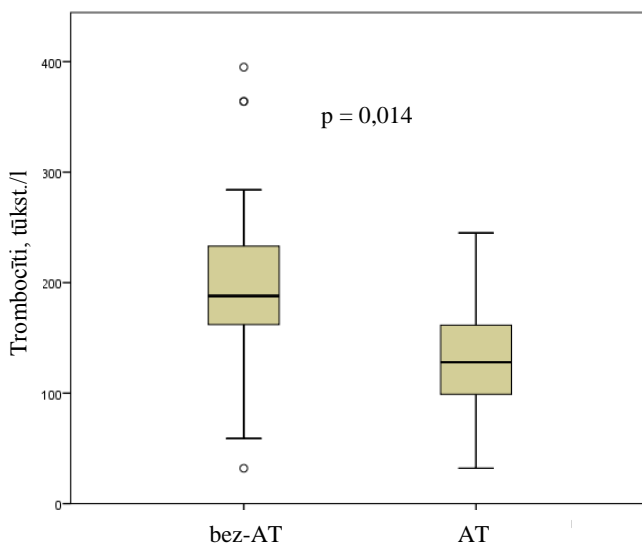
Veicot donoru faktoru salīdzinošu analīzi recipientiem ar agrīnu tremi (AT) un recipientiem bez agrīnas rtemes (bez AT), tika konstatētas statistiski ticamas atšķirības seruma kreatinīna līmeņos (3.14. attēls), leikocītu (3.15. attēls), ka arī trombocītu līmeņos (3.16. attēls).



3.14. att. **Donoru S-kreatinīna līmenis bez-AT un AT grupā**
($0,13 \pm 0,08$ mmol/l vs. $0,09 \pm 0,04$ mmol/l, $p = 0,029$)



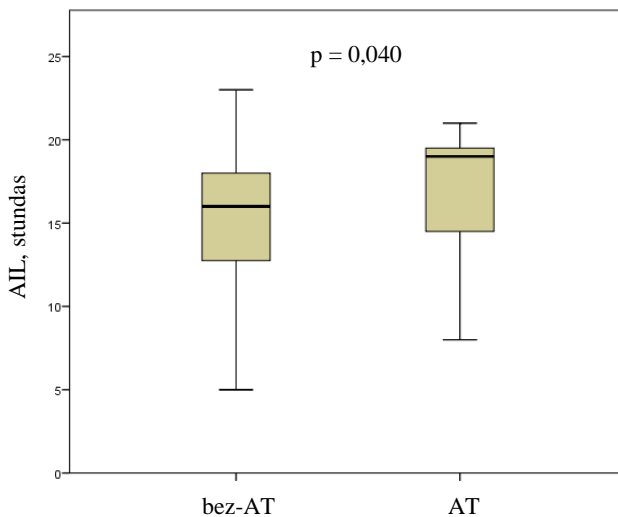
3.15. att. **Donora leikocītu skaits bez-AT un AT grupā**
($14,5 \pm 6,0$ tūkst./l vs. $8,9 \pm 5,4$ tūkst./l, $p = 0,008$)



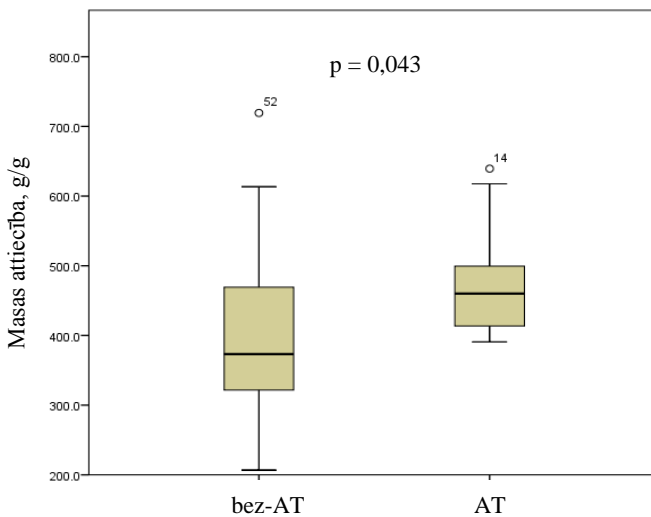
3.16. att. **Donora trombocītu skaits bez-AT un AT grupā**
($195,8 \pm 74,7$ tūkst./l vs. $134,8 \pm 64,3$ tūkst./l, $p = 0,014$)

Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķīrās starp AT un bez-AT grupām ($p > 0,05$ visos gadījumos).

Veicot recipientu faktoru analīzi, secināts, ka AT grupā bija statistiski ticami ilgāks AIL (3.17. attēls), ka arī lielāka recipienta/transplantāta masas attiecība (3.18. attēls)

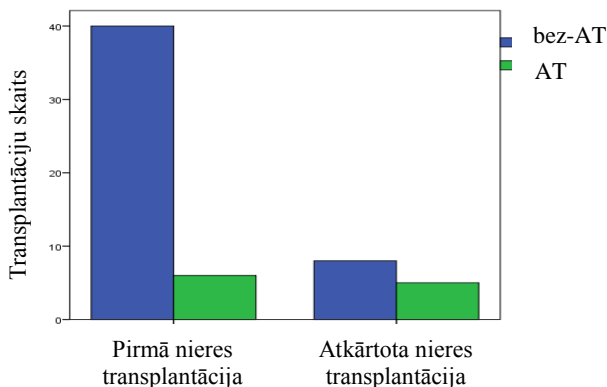


3.17. att. **AIL bez-AT un AT grupā**
 (15,4 ± 4,1 stundas vs. 17,0 ± 4,0 stundas, p = 0,040)



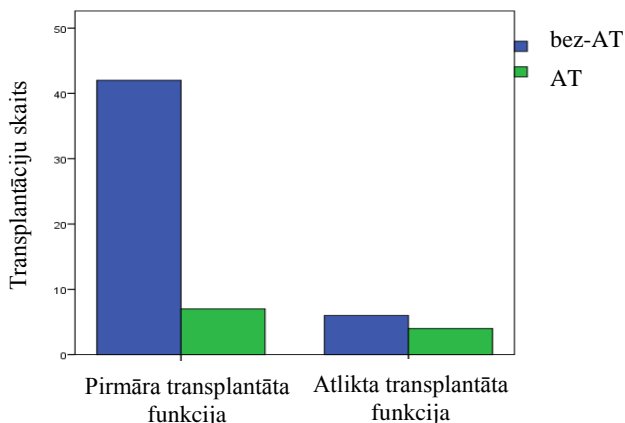
3.18. att. **Recipienta/transplantāta masas attiecība bez-AT un AT grupās**
 (407,2 ± 153,9 g/g vs. 476,2 ± 84,5 g/g, p = 0,043)

Veicot Pīrsona Hī kvadrāta testu, tika konstatēts, ka agrīna treme biežāk attīstījās atkārtotas transplantācijas gadījumā ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,038$), (3.19. attēls).



3.19. att. AT pirmās un atkārtotas transplantācijas gadījumā

Pīrsona Hī kvadrāta tests uzrādīja arī tendenci uz biežāku agrīnu tremi recipientiem ar atliktu transplantāta funkciju ($\chi^2 = 3,62$, $p = 0,057$), (3.20. attēls).



3.20. att. AT atliktas un primāras transplantāta funkciju gadījumā

Pārējie recipientu faktori statistiski ticami neatšķīrās grupās ar agrīnu tremi un bez tās ($p > 0,05$ visos gadījumos).

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu agrīnās tremes attīstības iespējamību, ieguvu vienādojumu ar 3.3. tabulā dotajiem rādītājiem.

3.3. tabula

Loģistiskās regresijas analīzes rezultāti paredzot agrīnu tremes attīstību

Pazīme	Koeficients ± st. kļūda.	p	OR (95% CI)
Atkārtota transplantācija	2,496 ± 1,068	0,019	12,137 (1,498–98,355)
Atlikta transplantāta funkcija	3,281 ± 1,295	0,011	26,590 (2,101–336,460)
Recipienta vecums	-0,094 ± 0,036	0,010	0,910 (0,848–0,978)
Donora vecums	0,098 ± 0,058	0,095	1,102 (0,983–1,236)
Konstante	-3,701 ± 2,609	0,156	

Izveidotās loģistiskās analīzes modeļa kvalitātes raksturojošais rādītājs Nagelkerke $R^2 = 41,9\%$. Ar izveidoto vienādojumu mēs varam pareizi klasificēt 83,1% pacientu.

Modelī tika iekļauti arī pārējie donoru un recipientu rādītāji, bet šie rādītāji statistiski ticami neietekmēja modelēšanas rezultātu ($p = NS$ visos gadījumos).

Attiecīgi izveidotām modelim transplantāta akūtas tremes attīstības varbūtību var aprēķināt pēc formulas:

$$P_{AR} = \frac{e^{-3,7+2,496*Atk.tr.+3,281*AF+(-0,094*RV)+0,098*DV}}{1+e^{-3,7+2,496*Atk.tr.+3,281*AF+(-0,094*RV)+0,098*DV}},$$

kur,

$e = 2,71$;

Atk. tr. – atkārtota transplantācija;

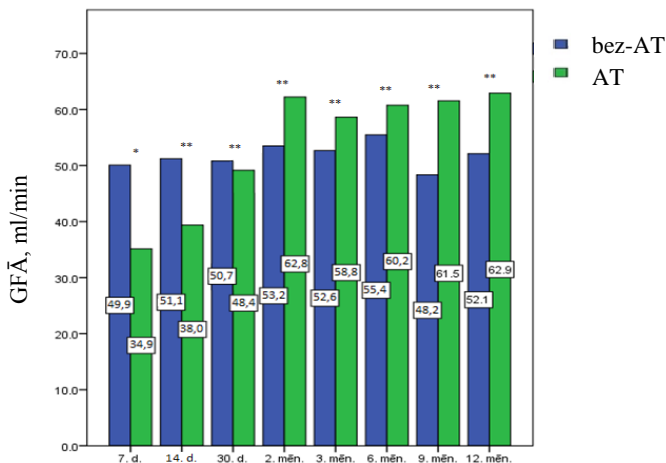
AF – atlikta transplantāta funkcija;

RV – recipienta vecums;

DV – donora vecums.

Recipienta vecums līdz 40 gadiem bija statistiski nozīmīgi saistīts ar agrīnas tremes attīstību (OR = 7,58; 95% CI = 1,82 – 31,57, $p=0,003$).

Recipientiem ar agrīnu tremi GFĀ bija statistiski ticami mazāks pirmajā nedēļā pēc transplantācijas, vēlāk GFĀ atšķirībās netika sasniegta statistiska ticamība (3.21. attēls).



3.21. att. GFĀ AT un bez-AT recipientu grupās pirmajā pēctransplantācijas gadā
* $p < 0,05$; ** $p \geq 0,05$

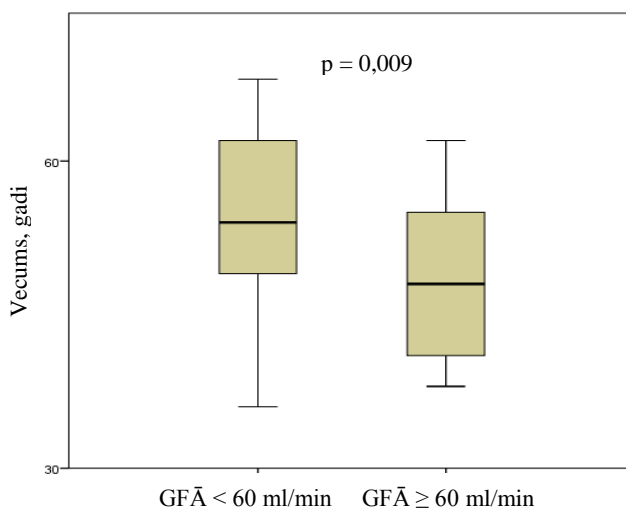
Kopsavilkums:

1. Atlikta transplantāta funkcija, atkārtota nieru transplantācija un recipienta vecums līdz 40 gadiem ir riska faktori agrīnai tremes attīstībai.
2. Agrīnā tremes neietekmē transplantāta funkcionalitāti gada laikā pēc transplantācijas.
3. Donora urīna NGAL (akūta nieru bojājuma biomarķieris), seruma Cistatīns C (nieru funkcionālā stāvokļa biomarķieris), seruma FoxP3 (donora imūnreaktivitātes biomarķieris) un seruma bradikinīns (iekaisuma un hemodinamiskā stāvokļa biomarķieris), kā arī pretransplantācijas biopsijas rezultāti neuzrādīja saistību ar transplantāta tremes attīstību.

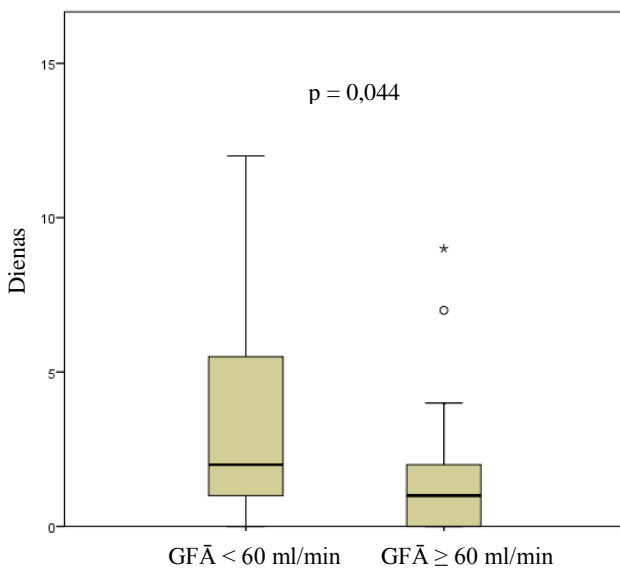
4. Izstrādāts modelis agrīnas tremes prognozēšanai ar šādiem donora un recipienta raksturlielumiem: atkārtota vai pirmā nieru transplantācija, atlikta vai primāra transplantāta funkcija, recipienta un donora vecums.

3.4. Transplantāta funkcija 12. mēnesī pēc operācijas un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās

Analizējot transplantāta funkciju 12. mēnesī pēc operācijas, tika konstatēts, ka recipienti, kuru GFĀ bija zemāks par 60 ml/min saņēma transplantātu no statistiski ticami vecākiem donoriem (3.22. attēls), kā arī no donoriem, kuru hospitālizācijas laiks bija ilgāks (3.23. attēls).



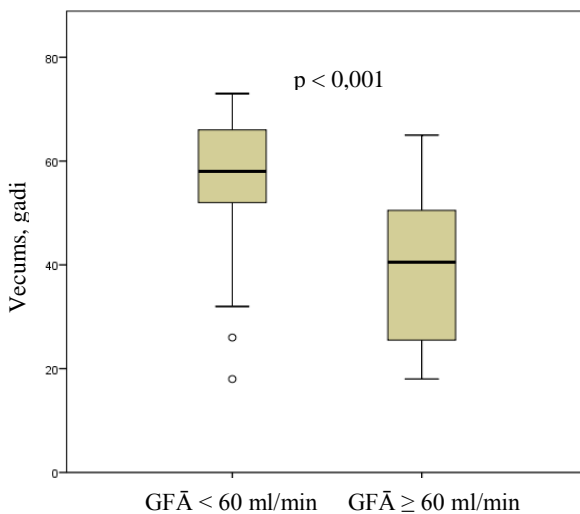
3.22. att. Donoru vecums recipientu grupās ar GFĀ \geq vai $<$ 60 ml/min. (54,5 \pm 8,4 gadi vs. 48,4 \pm 7,6 gadi, p = 0,009)



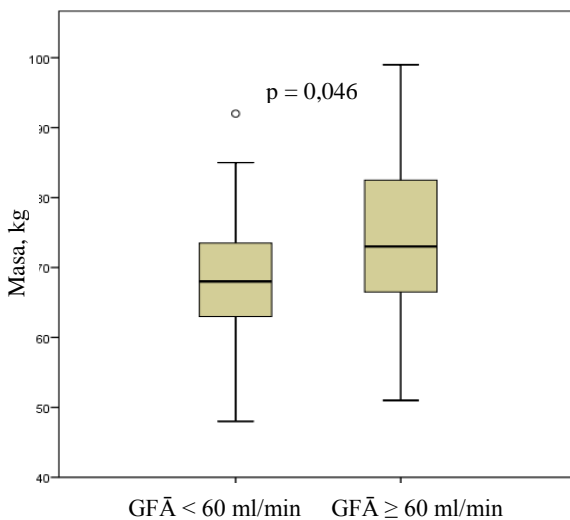
3.23. att. **Donoru hospitalizācijas ilgums recipientu grupās ar GFĀ \geq vai < 60 ml/min**
($4,4 \pm 5,3$ dienas vs. $1,8 \pm 2,4$ dienas, $p = 0,044$)

Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķīrās recipientu grupās ar GFĀ \geq vai < 60 ml/min ($p > 0,05$ visos gadījumos).

Recipienti ar GFĀ < 60 ml/min bija statistiski ticami vecāki (3.24. attēls), kā arī viņu ķermeņa masa bija mazāka (3.25. attēls), salīdzinot ar recipientiem ar GFĀ \geq 60 ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas.



3.24. att. **Recipientu vecums grupās ar GFĀ ≥ 60 ml/min un GFĀ < 60 ml/min**
 (55,9 ± 13,5 gadi vs. 39,7 ± 15,2 gadi, p < 0,001)



3.25. att. **Recipientu masa grupās ar GFĀ ≥ 60 ml/min un GFĀ < 60 ml/min**
 (68,8 ± 8,7 kg vs. 75,2 ± 12,1 kg, p = 0,046)

Citi recipientu faktori neuzrādīja statistiskās atšķirības starp recipientu grupām ar $GF\bar{A} \geq$ vai < 60 ml/min ($p > 0,05$ visos gadījumos).

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu iespējamību, ka $GF\bar{A}$ gadu pēc transplantācijas būs lielāks par 60 ml/min, ieguva vienādojumu ar 3.4. tabulā dotajiem rādītājiem.

3.4. tabula

Logistiskās regresijas analīzes rezultāti, paredzot $GF\bar{A} \geq 60$ ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas

Pazīme	Koeficients ± st. kļūda	p	OR (95% CI)
U-NGAL	-0,004 ± 0,002	0,075	0,996 (0,991–1,000)
Recipienta vecums	-0,128 ± 0,038	0,001	0,880 (0,816–0,948)
Atlikta transplantāta funkcija	-2,503 ± 1,532	0,100	0,082 (0,004–1,647)
Recipienta masa	0,169 ± 0,061	0,005	1,184 (1,052–1,334)
Konstante	-5,890 ± 3,222	0,068	0,003

Izveidotās loģistiskās analīzes modeļa kvalitātes raksturojošais rādītājs Nagelkerke $R^2 = 59,9\%$. Ar izveidoto vienādojumu mēs varam pareizi klasificēt 81,8% pacientu.

Modelī tika iekļauti arī parējie donoru un recipientu rādītāji, bet šie rādītāji statistiski ticami neietekmēja modelēšanas rezultātu ($p = NS$ visos gadījumos).

Attiecīgi izveidotam modelim varbūtību, ka $GF\bar{A}$ 12. mēnesī pēc transplantācijas būs ≥ 60 ml/min, var aprēķināt pēc formulas:

$$P_{GF\bar{A} \geq 60 \text{ ml/min}} = \frac{e^{-5,89 + (-0,004 * NGAL) + (-0,13 * RV) + (-2,5 * AF) + 0,169 * RKM}}{1 + e^{-5,89 + (-0,004 * NGAL) + (-0,13 * RV) + (-2,5 * AF) + 0,169 * RKM}}$$

kur,

$e = 2,71$;

NGAL – urīna neitrofilās želatināzes asociētais lipokalīns (mg/ml);

RV – recipientu vecums;

AF – atlikta transplantāta funkcija;

RKM – recipientu ķermeņa masa.

Recipienta vecums līdz 40 gadiem bija statistiski nozīmīgi saistīts ar labāku transplantāta funkciju ($GF\bar{A} \geq 60$ ml/min) 12. mēnesī pēc transplantācijas (OR = 6,00; 95% CI = 1,651 – 21,801; p = 0,004).

Kopsavilkums:

1. Recipienta vecums pēc 40 gadiem ir riska faktors sliktākai transplantāta funkcijai 12. mēnesī pēc transplantācijas.

2. Donora urīna NGAL līmenis ir viens no faktoriem, kas nepieciešams transplantāta funkcijas prognozēšanai 12. mēnesī pēc operācijas.

3. Pretransplantācijas biopsijas rezultāti neuzrādīja saistību ar transplantāta funkciju 12. mēnesī pēc transplantācijas.

4. Izstrādāts modelis labai transplantāta funkcijas prognozēšanai ar sekojošiem donora un recipienta raksturlielumiem: donora urīna NGAL līmenis, recipienta vecums, atlikta vai primāra transplantāta funkcija un recipienta ķermeņa masa.

4. SECINĀJUMI

1. Nieru transplantācija, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās, nav saistīta ar lielāku pēctransplantācijas komplikāciju attīstību, kā arī sliktāku transplantāta un recipienta izdzīvošanu.

2. Donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās izmantošana ir saistīta ar reducētu nieru transplantātu funkciju pirmajā gadā pēc transplantācijas.

2. Atlikta transplantāta funkcija būtiski neietekmē transplantāta funkcionālo pilnvērtību pirmā gada laikā pēc transplantācijas.

4. Donoru hemodinamiskā stāvokļa un iekaisuma biomarķiera (seruma bradikinīns) līmeņa noteikšana ļauj prognozēt atlikta transplantāta funkcijas attīstības risku.

5. Akūta nieru bojājuma biomarķiera (urīna NGAL) līmeņa noteikšana donoriem ļauj prognozēt transplantāta funkcionālās pilnvērtības saglabāšanos gada laikā pēc transplantācijas.

6. Pretransplantācijas donora nierēs punkcijas biopsijas noteikta viegla intersticiālās un glomerulāras sklerozes pakāpe, nekorelē ar transplantāta funkcijas atjaunošanos agrīnajā pēctransplantācijas periodā.

7. Darbā izstrādātie riska aprēķina modeļi dod iespēju veikt nierēs transplantācijas iznākumu prognozēšanu, tādā veidā uzlabojot donororgānu alokāciju un transplantācijas rezultātus.

DARBA ZINĀTNISKĀ UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās izmantošana nieru iegūšanai transplantācijas nolūkā ir droša un attīstāma, gadījumos, ja ir veikti adekvāti un profesionāli intensīvās terapijas un reanimācijas pasākumi un nieres transplantācija veikta iespējami ātrāk, bet ne vēlāk kā 20 stundu laikā kopš eksplantācijas.

Balstoties uz noteikto kritēriju kopumu, ir izstrādāti riska aprēķina modeli atliktas transplantāta funkcijas, akūtas tremes reakcijas un transplantāta funkcionālas pilnvērtības prognozēšanai, kas ļauj veikt drošāku donora orgānu alokāciju un var atvieglot pacienta vadīšanu pēcoperācijas periodā.

Biomarķieru (seruma bradikinīns, urīna NGAL) noteikšana, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās, ir lietderīga un dod iespēju uzlabot orgānu alokācijas procesu. Citu transplantoloģijā izmantojamo biomarķieru identificēšana ir perspektīvs pētniecības virziens.

Pretransplantācijas nieru punkcijas biopsijās noteikta viegla intersticiālas un glomerulāras sklerozes pakāpe būtiski neietekmē transplantācijas iznākumus pirmajā pēctransplantācijas gadā, izmantojot orgānus no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Recipienta/transplantāta masas attiecības noteikšanai ir liela nozīme orgānu alokācijas procesā, izmantojot nieres no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Gan biomarķieru, gan citu transplantācijas iznākumu prognozēšanas faktoru izpēte ir perspektīvs transplantoloģijas attīstības virziens.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Lai varētu prognozēt nieru transplantācijas rezultātus, ieteicams papildināt donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās izmeklēšanu ar sekojošo biomarķieru noteikšanu:

- seruma bradikinīns;
- urīna NGAL;
- recipienta/transplantāta masas attiecība.

Pēc iespējas izvairīties veikt nieru transplantāciju no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās ar seruma bradikinīna līmeni virs 300 pg/ml, ALT līmeni virs 75 U/L, kā arī ja aukstuma išēmijas laiks pārsniedz 21 stundu sekojošiem recipientiem:

- recipientiem, kas jaunāki par 40 gadiem;
- recipientiem ar paaugstinātu akūtas tremes risku;
- recipientiem ar dialīzes pieejas problēmām.

Izmantot donororgānu alokācijas procesā piedāvātas riska aprēķina formulas atliktas transplantāta funkcijas, akūtas tremes reakcijas un transplantāta funkcionālas pilnvērtības prognozēšanai.

Izvērtējot pretransplantācijas punkcijas biopsijas rezultātus, noteikta vieglās pakāpes glomerulāra un intersticiāla skleroze nenosaka transplantācijas iznākumus un nav kontrindikācija nieru transplantācijai.

Paplašinot donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās atlases kritērijus, īpašu uzmanību pievērst šajā darbā noteiktiem riska faktoriem.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Rozentāls R, Ādamsone I, Bicāns J, u. c. Nieru transplantātu donori. Rekomendācijas nieru transplantācijā. Rozentāls R. red. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2015. – 39.–46. lpp.
2. Suhorukovs V, Tihomirova T. Agrīnās komplikācijas pēc nieres transplantācijas. Nieru transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 131.–154. lpp.
3. Beecher H. A definition of irreversible coma. JAMA 1968; 205: 337–340.
4. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. The Lancet 2015; 385: 2585–2591.
5. Egan TM, Requard III JJ. Uncontrolled Donation After Circulatory Determination of Death Donors (uDCDDs) as a Source of Lung Transplant. American Journal of Transplantation 2015; 15: 2031–2036.
6. International data on organ donation and transplantation activity, waiting list and family refusals Year 2004. Newsletter Transplant 2005; 10 (1): 23–38.
7. International Figures on Organ Donation and Transplantation Activity. Year 2013. Newsletter Transplant 2014; 19 (1): 3–31.
8. Lodhi SA, Stephens N. Long-term Outcomes after Kidney Transplantation. Organ Transplantation. Ed. by Allan D Kirk. – 1st ed. – Oxford, Wiley Blackwell, 2014. – pp. 1259 – 1266.
9. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using Donation after Cardiac Death. Journal of hepatology 2012; 56 (2): 474–485.
10. Oberhuber R, Heinbokel T, Khalpey Z, Malek S, Tullius SG. Techniques for Organ Procurement after Brain Death. Organ Transplantation. Ed. by Allan D Kirk. – 1st ed. – Oxford, Wiley Blackwell, 2014. – pp. 277–287.