



Vadims Suhorukovs

**Punkciju biopsijas loma
nieres transplantāta
patoloģisko stāvokļu
diagnostikā**

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – transplantoloģija

Rīga, 2011

PRK - 4047

737651



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE



Vadims Suhorukovs

**PUNKCIJU BIOPSIJAS LOMA
NIERES TRANSPLANTĀTA
PATOĢISKO STĀVOKĻU DIAGNOSTIKĀ**

(SPECIALITĀTE – TRANSPLANTOLOĢIJA)

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Rīga 2011

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā Latvijas Transplantācijas centrā, sadarbojoties ar Patoloģijas institūtu un *National Center of Pathology, Vilnius, Lithuania*.

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. habil. med., prof. **Rafails Rozentāls**

Darba zinātniskais konsultants:

Dr. med., prof. **Igors Iljinskis**

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., asoc. prof. **Ilze Štrumfa**, Rīgas Stradiņa universitātē

Dr. med., asoc. prof. **Inese Folkmane**, Latvijas Universitātē

Dr. med., asoc. prof. **Arunas Želvys**, Viļņas Universitātē

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2012. gada 14. martā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Ķirurģijas Promocijas padomes sēdē Rīgā, Dzirciema iela 16, Hipokrāta auditorijā.

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



Darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” Nr. 2009/ 0147/ 1DP/ 1.1.2.1.2/ 09/ IPIA/ VIAA/ 009 atbalstu.

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. habil. med., prof. **Andrejs Skaģers**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrejs Skaģers', written over the printed name.

Lietotie saīsinājumi

- AR – atgrūšanas reakcija
- AF – atlikta transplantāta funkcija
- ATN – akūta tubulāra nekroze
- ATG – anti-T limfocītu globulīns
- CMV – citomegalovīruss
- GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums
- i/v – intravenozi
- MMF – mikofenolāta mofetīls
- n – izlases apjoms vai skaits
- NT – nieru transplantācija
- PF – primāra transplantāta funkcija
- p/o – perorāli (lat. *per os*)
- SAR – subklīniska atgrūšanas reakcija
- USS – ultrasonoskopiskā izmeklēšana

1. IEVADS

Nieru transplantācija ir atzīta par „zelta standartu” hroniskas nieru mazspējas ārstēšanā. Pēdējā laikā pēc spēcīgu imūnsupresīvo medikamentu un to kombināciju ieviešanas praksē nieres transplantācijas rezultāti manāmi uzlabojas. Taču neskatoties uz to, ka nieres transplantātu akūtas atgrūšanas reakciju un transplantātu zudumu skaits agrīnajā pēcoperācijas periodā ievērojami samazinājies, adekvātus ilgtermiņa rezultātus nenovēro, un vēl joprojām nieres transplantātu hroniskas disfunkcijas ārstēšana vēlīnajā pēcoperācijas periodā ir problemātiska. Intersticiāla fibroze, tubulāra atrofija, vaskulāri bojājumi, glomeruloskleroze, kas raksturo nieres transplantāta hronisku disfunkciju, lielā mērā ir saistīti ar agrīnā pēcoperācijas perioda gaitu. Viens no iespējamiem faktoriem, kas nosaka iepriekš minēto tendenci, ir daudzām nieru transplantātu patoloģiskajām izmaiņām raksturīgā samērā līdzīgā klīniskā simptomātika (kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, diurēzes samazināšanās u.c.). Tādēļ vispusīgi izvērtēt pārstādītas nieres stāvokli un veikt diferenciālo diagnozi, balstoties tikai uz klīnisko simptomātiku un laboratorisko atradni, ne vienmēr ir iespējams. Tādējādi lielu nozīmi iegūst nieres transplantāta funkcijas biopsija ar sekojošu materiāla patohistoloģisko izmeklēšanu. Atradne var palīdzēt noteikt precīzu diagnozi un izvēlēties pareizāko terapijas veidu. Ļoti svarīga ir arī pareizas diagnozes savlaicīga noteikšana, jo nepareizas vai aizkavētas ārstēšanas rezultātā nieres transplantāts var tikt pazaudēts. Tas ir īpaši aktuāli, ja agrīnā pēcoperācijas perioda attīstās akūta nieres transplantāta nepietiekamība un funkcija ir reducēta vai tās vispār nav. Šādu funkcijas iztrūkumu tūlīt pēc operācijas sauc par atliktu transplantāta funkciju (AF). Literatūras dati liecina, ka nieres funkcija vēlīnā periodā ir sliktāka pacientiem ar AF agrīnā pēcoperācijas periodā. Šiem pacientiem akūtas atgrūšanas reakcijas risks ir lielāks, nekā pie primāras transplantāta funkcijas, un tās diagnostika pārsvarā balstās uz protokola biopsijas datiem, jo nav tipiskas atgrūšanas reakcijas klīniskās izpausmes. Tādas „slēptas” atgrūšanas reakcijas ietekme uz turpmāko nieres transplantāta funkciju nav pietiekami izpētīta.

Īpaši nozīmīga punkcijas biopsija ir subklīniskas atgrūšanas reakcijas diagnostikā, kad nav ne kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, ne citu zināmu pazīmju. Nediagnosticētas un neārstētas subklīniskas atgrūšanas reakcijas teorētiski var provocēt nieres transplantāta hroniskas disfunkcijas attīstību vēlīnā periodā, taču vienota uzskata par šo akūto atgrūšanas reakciju un tās ārstēšanas ietekmi uz turpmāko transplantāta funkciju vēl joprojām nav. Viena no galvenajām subklīniskas atgrūšanas reakcijas diagnostikas metodēm ir tā sauktās protokola biopsijas, kuras veic plānveidīgi, neatkarīgi no nieres transplantāta stāvokļa. Ļoti svarīgu informāciju ir iespējams iegūt, veicot 0-biopsiju - donora nieres biopsiju vēl pirms eksplantācijas, jo pēc transplantācijas problēmas var būt saistītas ar donora nieres iepriekšēju patoloģiju.

Ņemot vērā iepriekš minēto, nieru transplantācijas rezultātu uzlabošanai tika izvirzīts uzdevums - izanalizēt punkcijas biopsijas rezultātus agrīnā pēcoperācijas periodā un izpētīt konstatēto pārstādītās nieres patoloģisko stāvokļu ietekmi uz turpmāko transplantāta funkciju.

2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

Darba mērķis:

Izpētīt punkciju biopsijas lomu un iespējas nieres transplantāta patoloģiju diagnostikā, lai uzlabotu transplantācijas rezultātus.

Darba uzdevumi:

1. Balstoties uz „0-biopsijas” rezultātiem, noteikt sākotnējā donora nieres stāvokļa ietekmi uz turpmāku transplantāta funkciju.
2. Veikt protokolā biopsiju rezultātu analīzi primāras un atliktas nieres transplantāta funkcijas gadījumā un noteikt subklīniskās un „slēptās” atgrūšanas reakcijas sastopamību un ietekmi uz nieres transplantācijas iznākumiem.
3. Veikt neatliekamo biopsiju rezultātu analīzi un izpētīt klīniskās akūtās atgrūšanas reakcijas ietekmi uz nieres transplantācijas iznākumiem.
4. Noskaidrot ar punkcijas biopsijām saistīto komplikāciju veidu un biežumu.
5. Izstrādāt punkcijas biopsijas lietošanas algoritmu, lai optimizētu nieres transplantātu patoloģisko stāvokļu diagnostiku agrīnajā pēcoperācijas periodā.

Darba hipotēzes:

1. Nieres transplantāta disfunkcija agrīnā un vēlīnā pēcoperācijas periodā var būt saistīta ar iepriekšēju (pirms transplantācijas) donora nieres patoloģiju.
2. Nediagnosticēta subklīniska nieres transplantāta atgrūšanas reakcija var veicināt disfunkcijas attīstību vēlīnā pēcoperācijas periodā.
3. Atliktas transplantāta funkcijas ietekmi uz nieres transplantāta funkciju vēlīnā pēcoperācijas periodā iespējams samazināt, savlaicīgi diagnosticējot un ārstējot „slēptās” atgrūšanas reakcijas.
4. Savlaicīga nieres transplantāta patoloģisko stāvokļu diagnostika un ārstēšana agrīnā pēcoperācijas periodā var palīdzēt samazināt transplantāta disfunkciju skaitu vēlīnā pēcoperācijas periodā un uzlabot nieres transplantācijas rezultātus.

3. DARBA NOVITĀTE

1. Pierādīts, ka pacientiem ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju subklīniskas atgrūšanas reakcijas, pat arī neārstētas, neietekmē turpmāku transplantāta funkciju.
2. Pierādīts, ka savlaicīga „slēptas” atgrūšanas reakcijas diagnostika un ārstēšana uzlabo prognozi pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju.
3. Izstrādāts transplantātu punkcijas biopsijas algoritms patoloģisko stāvokļu diagnostikai agrīnā pēcoperācijas periodā.

4. MATERIĀLS UN METODES

Definīcijas

Agrīns pēcoperācijas periods – pirmie trīs mēneši pēc nieres transplantācijas.

Vēlīns pēcoperācijas periods - periods, kas sākas ar ceturto mēnesi pēc nieres transplantācijas.

Primāra nieres transplantāta funkcija – kreatinīna līmenis asinīs pie adekvātas diurēzes un bez nieru aizstājterapijas (NAT) 3-5 pirmās pēcoperāciju dienās samazinās līdz 0,3 mmol/l un zemāk.

Atlikta nieres transplantāta funkcija – nepieciešamība turpināt NAT pēctransplantācijas periodā sakarā ar transplantāta funkcijas iztrūkumu.

Akūta nieres transplantāta disfunkcija – pēkšņa nieres transplantāta funkcijas pasliktināšanās, kura izpaužas ar strauju seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos.

Akūta nieres transplantāta atgrūšanas reakcija – imunoloģiskas izcelsmes akūta nieres transplantāta disfunkcija, kura izpaužas ar diurēzes samazināšanos, kreatinīna līmeņa paaugstināšanos asinīs, dažreiz ar ķermeņa temperatūras paaugstināšanos un sāpēm nieres transplantāta rajonā.

Subklīniska nieres transplantāta atgrūšanas reakcija – norit bez parastām atgrūšanas reakcijas izpausmēm un var tikt diagnosticēta tikai ar punkcijas biopsijas palīdzību

„Slēpta” atgrūšanas reakcija – viens no subklīniskiem atgrūšanas reakcijas veidiem atlikta transplantāta funkcijas gadījumā.

4.1. Pētījuma populācija

Laika posmā no 01.01.2004. līdz 28.02.2009. Latvijas Transplantācijas centrā pētījuma ietvaros bija veiktas 274 biopsijas: 65 0-biopsijas, 101 protokola biopsijas un 108 biopsijas tika veiktas transplantāta funkcijas pasliktināšanas dēļ agrīnajā pēcoperācijas periodā.

Pētījums sadalīts 3 daļās:

- I. 0-biopsijas rezultātu analīze;
- II. protokola biopsijas rezultātu analīze;
- III. neatliekamas biopsijas rezultātu analīze.

4.2. Pacientu izmeklēšanas metodes

Nieres transplantāta punkcijas biopsija.

Nieres transplantāta punkcijas biopsiju parasti veic, pacientam guļot uz muguras vai uz sāniem USS kontrolē, lai izvairītos no apkārtējo struktūru – urīnvada, asinsvadu, zarnu - bojājumiem. Operācijas lauku apstrādā ar dezinficējošu šķīdumu un norobežo ar sterilo veļu.

Biopsijas vietu infiltrē ar *S.Lidocaine* 2% (5-10 ml). Ar biopsijas adatu caurdur audus līdz nieres transplantātam un ņem nieres audu fragmentu.

Lai paaugstinātu metodes sensitivitāti, parasti ņem divus nierēs audu paraugus no dažādām vietām. Augsta metodes precizitāte ir tad, ja iegūti vismaz 10 kamoliņi un 2 artērijas. Pēc procedūras pacientam indicēts gultas režīms 6-8 stundas.

Iegūto materiālu fiksē 4% formalīnā (pH-7,4). Histoloģisko preparātu krāsojumam lieto hematoksilīnu-eozīnu, PAS-reakciju, *Masson* metodi. Steroīdu rezistentas atgrūšanas reakcijas gadījumā nierēs audus izmeklē arī uz C4d depozītiem peritubulārajos kapilāros, pielietojot vienu no imūnohistokīmijas metodēm – imūnoperoksidāzes tests. Metodes būtība ir izmeklējamā materiāla apstrāde ar antivielām, atzīmētām ar peroksidāzi, kuru pēc tam vizualizē ar krāsainas histokīmiskas reakcijas palīdzību. Materiāla izmeklēšanai izmanto gaismas mikroskopiju. Morfoloģiskas izmaiņas vērtē atbilstoši *Banff'05* klasifikācijai (1. tabula).

1. tabula. Banff klasifikācija.

-
1. Norma. Nav datu par patoloģiskām pārmaiņām preparātā.
 2. Humorāla atgrūšanas reakcija.
Akūta humorāla atgrūšanas reakcija
I pakāpe. C4d+; minimāls iekaisums.
II pakāpe. C4d+; kapilāru trombozes.
III pakāpe. C4d+; arteriīts v3.
Hroniskā aktīva humorāla atgrūšanas reakcija – C4d+, intersticiāla fibroze, tubulāra atrofija, intimāla artēriju fibroze.
 3. Robežizmaiņas. „Aizdomīgs” uz akūtu ar T-šūnu saistītu atgrūšanas reakciju. Nav intimāla arteriīta, bet ir viegla tubulīta perēkļi (t1, t2 vai t3 ar i0 vai i1).
 4. Ar T-šūnu saistīta atgrūšanas reakcija.
Akūta ar T-šūnu saistīta atgrūšanas reakcija.
IA pakāpe. Nozīmīga intersticiāla infiltrācija (>25% no parenhīmas) un vidēji izteikta tubulīta perēkļi (t2).
IB pakāpe. Nozīmīga intersticiāla infiltrācija (> 25% no parenhīmas) un nopietna tubulīta perēkļi (t3)
IIA pakāpe. Viegls vai vidēji izteikts intimāls arteriīts (v1).
IIB pakāpe. Izteikts intimāls arteriīts (v2)
III pakāpe. Transmurāls arteriīts vai artērijas fibrinoīdas izmaiņas un vidēja muskuļu slāņa nekroze (v3)

Hroniska ar T-šūnu saistīta atgrūšanas reakcija – „hroniska transplantāta arteriopātija” (intīmāla artēriju fibroze ar mononukleāru infiltrāciju, neo-intīmas veidošana.

5. Intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija, nav specifiskas etioloģijas pierādījumu.

1. pakāpe. Viegla intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija (< 25% cortex).
2. pakāpe. Vidēji smaga intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija (26 - 50% cortex).
3. pakāpe. Smaga intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija (> 50% cortex).

Tubulīta kvantitatīvie kritēriji.

- t0 – nav mononukleāro šūnu kanāliņos.
- t1 – 1-4 mononukleāras šūnas kanāliņu šķērsgriezumā.
- t2 – 5-10 mononukleāras šūnas kanāliņu šķērsgriezumā.
- t3 – >10 mononukleāras šūnas kanāliņu šķērsgriezumā.

Intersticiāla iekaisuma kvantitatīvie kritēriji.

- i0 – nav vai triviāls intersticija iekaisums.
- i1 – iekaisums aptver 10-25% no parenhīmas.
- i2 – iekaisums aptver 26-50% no parenhīmas.
- i3 – iekaisums aptver > 50% no parenhīmas.

Intīmāla arteriīta kvantitatīvie kritēriji.

- v0 – nav arteriīta.
- v1 – viegls vai vidējais intīmāls arteriīts vismaz vienai artērijai.
- v2 – smags intīmāls arteriīts (vismaz 25% lumena sašaurinājums vismaz vienai artērijai).
- v3 – transmūrāls arteriīts vai artērijas fibrinoīdas izmaiņas un vidēja muskuļu slāņa nekroze.

Nieres transplantāta funkcija tika vērtēta pēc kreatinīna līmeņa asinīs, kas noteikts ar asins bioķīmisko analizatoru *Abbott Spectrum Series II (Abbott, ASV)*, un pēc glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ). Kvantitatīvai substanču noteikšanai plazmā izmantoja gaismas absorbcijas pakāpes noteikšanu dažāda garuma viļņiem. GFĀ tika aprēķināts pēc Kokrofta un Golta formulas:

$$\frac{(140 - \text{vecums}) \times \text{kermēna masa (kg)}}{0,81 \times \text{seruma kreatinīns } (\mu\text{mol/l})}$$

Sievietēm iegūtais rezultāts jāreizina ar 0,85.

Lai noskaidrotu dažādu faktoru ietekmi uz transplantācijas rezultātiem, pacientu grupas salīdzināja pēc šādiem parametriem:

- nieres transplantāta funkcija novērošanas periodā;
- akūtas atgrūšanas reakciju skaits novērošanas periodā;
- atlikta transplantāta funkcijas sastopamības biežums;
- transplantātu dzīvildze.

4.3. Nieres allotransplantācija

Donora nieres paņemšana un konservācija. Donora nieres eksplantācija notiek pēc donora bioloģiskās vai smadzeņu nāves konstatācijas. Donora nieres eksplantācijai izmanto vidus laparotomiju. Lai nodrošinātu pieeju pie maģistrālajiem asinsvadiem, mobilizē *colon ascendens* un tievo zarnu. Aortu un *v. cava inferior* izdala no apkārtējiem audiem no bifurkācijas vietas un proksimāli 2-3 cm virs nieres asinsvadiem. Aortu un *v. cava inferior* kanulē un uzsāk nieru perfūziju ar 3-4 konservējošā šķīduma litriem. Pēc perfūzijas pabeigšanas nieres izdala no apkārtējiem audiem, pārdala *a.renalis*, *v.renalis* un urīnvadu, izņem nieres un ievieto speciālā konteinerā ar konservējošu šķīdumu.

Nieres transplantācijas operāciju veic vispārējā anestēzijā, pacientam guļot uz muguras. Pēc operācijas lauka apstrādes ar dezinficējošu šķīdumu veic griezienu labajā vai kreisajā hipogastrijā. Pieeju pie iegurņa asinsvadiem veido retroperitoneāli. Nieres artēriju anastamozē ar *a. iliaca ext*, nieres vēnu anastamozē ar *v. iliaca ext*. Anastamozes veido ar nepārtraukto asinsvadu šuvi ar *Prolene 6-0* diegu. Pēc savienojumu izveidošanas pārbauda to hermētiskumu un pēc nepieciešamības uzliek papildus šuves. Atjauno asinsriti nierē un veic hemostāzi. Pēc hemostāzes nodrošināšanas ievieto nieri retroperitoneālajā telpā. No apkārtējiem audiem izdala urīnpūsli un izveido cistoureteroneostomiju ar *4-0 PDS* diegu. Virs anastamozes uzliek 3-4 antirefluksa šuves. Perirenālo telpu drenē ar mīkstu plastikas caurules drenu. Brūces sašuj pa kārtām.

4.4. Pēctransplantācijas imūnsupresija

Imūnsupresīvā terapija sastāv no divām daļām: indukcijas un uzturošās. Indukcijas imūnsupresijai tika izmantots viens no medikamentiem, kas satur monoklonālas antivielas pret interleikīna-2 receptoriem - *Basiliximab (Simulect, Novartis)* vai *Daclizumab (Zenapax,*

F.Hoffmann-La Roche), vai poliklonālo antivielu preparāts anti-T limfocītu globulīns (*ATG, Fresenius Biotech*).

Uzturošajā imūnsupresijā pacienti sākumā saņēma metilprednizolonu (*Solu-Medrol, Pfizer*), tad prednizolonu (*Prednisolon, Gedeon Richter*). No kalcineirīna inhibitoriem pacienti saņēma ciklosporīnu A, no antiproliferatīvajiem medikamentiem pacienti saņēma mikofenolāta mofetilu.

Akūtas atgrūšanas reakcijas terapijai pacienti saņēma 500 mg metilprednizolona i/v 3-5 dienas pēc kārtas, un, ja atgrūšanas reakcija bija steroīdu rezistenta, tās terapija tika turpināta ar anti-T limfocītu globulīnu 1,5-3 mg/kg dienā i/v 10-14 dienas.

4.5. 0-biopsijas

Pirmstransplantācijas donora nierēs biopsiju – 0-biopsiju – veic nierēs eksplantācijas laikā pirms asinsrites pārtraukšanas ar mērķi iegūt informāciju par orgāna kvalitāti un, iespējams, noteikt donora dzīves laikā nediagnosticētas patoloģijas.

Laika posmā no 01.01.2004. līdz 31.12.2007. pētījuma ietvaros tika veiktas 65 0-biopsijas. Parasti 0-biopsiju veic labajai nierei, jo eksplantācijas laikā tā ir labāk vizualizējama un labāk pieejama punkcijai. Lai noteiktu sākotnējo donora nierēs stāvokļa saistību ar transplantācijas rezultātiem, tika atlasīti recipienti, kas saņēma nieri pēc 0-biopsijas. Pacientus sadalīja pa grupām atkarībā no histoloģisko izmaiņu pakāpēm.

Atsevišķi pārbaudīja glomerulāras, intersticiālas un arteriālas sklerozes ietekmi uz pēcoperācijas nierēs funkciju. Lai noteiktu glomerulārās sklerozes ietekmi uz transplantācijas rezultātiem, tika salīdzinātas 2 recipientu grupas:

- 1. grupa – pacienti bez glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē pēc 0-biopsijas datiem;
- 2. grupa – pacienti ar glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē pēc 0-biopsijas datiem.

Lai noteiktu intersticiālas sklerozes ietekmi uz transplantācijas rezultātiem, tika salīdzinātas 3 recipientu grupas:

- 1. grupa - pacienti, kuriem donora nierei intersticiālas sklerozes pakāpe bija 0-10%
- 2. grupa - pacienti, kuriem donora nierei intersticiālas sklerozes pakāpe bija 11-20%
- 3. grupa - pacienti, kuriem donora nierei intersticiālas sklerozes pakāpe bija > 20%

Lai noteiktu donora nieres arteriālas sklerozes ietekmi uz transplantācijas iznākumiem, tika salīdzinātas divas recipientu grupas:

- 1. grupa – pacienti bez arteriālas sklerozes pazīmēm donora nierē pēc 0-biopsijas datiem;
- 2. grupa – pacienti ar arteriālas sklerozes pazīmēm donora nierē pēc 0-biopsijas datiem.

4.6 Protokola biopsijas

Protokola biopsijas veic plānveidīgi (neatkarīgi no pārstādītas nieres funkcijas), lai monitorētu transplantāta stāvokli un diagnosticētu subklīniskas un slēptas patoloģijas.

Protokola biopsijas atliktas transplantāta funkcijas gadījumā.

Par periodu no 01.01.2004. līdz 31.12.2007. gadam tika veikta 61 protokola biopsija 34 pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju. Biopsiju parasti veica 3.-5. pēcoperācijas dienā un pēc iespējas atkārtoja katras 6-7 dienas līdz funkcijas atjaunošanai.

Pacientus novēroja 3 gadus. Lai izpētītu iespēju uzlabot prognozi pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju, salīdzināja divas recipientu grupas:

1. grupa – pacienti ar primāru transplantāta funkciju;
2. grupa – pacienti ar AF un ar biopsiju atklātām atgrūšanas reakcijām.

Protokola biopsijas primāras transplantāta funkcijas gadījumā.

Laika posmā no 01.01.2007. līdz 28.02.2009. pētījuma ietvaros tika veiktas 40 protokola biopsijas 26 pacientiem ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju.

Parasti protokola biopsijas tika veiktas 3-4 pēctransplantācijas nedēļā. Biopsiju veikšanas nosacījumi bija šādi:

- Seruma kreatinīna līmenis < 0,2 mmol/l;
- adekvāta diurēze;
- normāla ķermeņa temperatūra;
- stabila nieres transplantāta funkcija, kas nozīmē seruma kreatinīna līmeņa svārstības pēdējās 7 dienas ne vairāk par 20%.

Lai noskaidrotu subklīniskas atgrūšanas reakcijas ietekmi uz turpmāko nieres transplantāta funkciju, tika atlasītas un salīdzinātas četrās recipientu grupās:

- A grupa - pacienti ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju bez atgrūšanas reakcijas pazīmēm biopsijas materiālā.
- B grupa - pacienti ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju ar morfoloģiskām atgrūšanas reakcijas pazīmēm, kuriem tika ārstēta subklīniska atgrūšanas reakcija.
- C grupa - pacienti ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju ar atgrūšanas reakcijas pazīmēm biopsijas materiālā, kuriem SAR netika ārstēta.
- D grupa (kontroles grupa) - pacienti ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju bez klīniskām atgrūšanas reakcijas pazīmēm, kuriem protokola biopsija netika veikta.

4.7. Neatliekamas biopsijas

Neatliekamas transplantāta punkcijas biopsijas indikācija - pēkšņa nieres transplantāta funkcijas pasliktināšanās.

Laika posmā no 01.01.2004. līdz 31.12.2007. agrīnajā pēcoperācijas periodā tika veiktas 108 neatliekamas nieres transplantātu punkcijas biopsijas 77 pacientiem:

Pacientus novēroja 3 gadus. Lai precizētu agrīnas akūtas atgrūšanas reakcijas ietekmi uz turpmāko nieres transplantāta funkciju, tika salīdzinātas divas recipientu grupas:

1. grupa – pacienti ar akūtu atgrūšanas reakciju (pierādītu ar punkcijas biopsiju) .
2. grupa – pacienti bez akūtas atgrūšanas reakcijas.

Lai noskaidrotu atgrūšanas reakcijas pakāpes ietekmi uz nieres transplantāta turpmāko funkciju, tika salīdzinātas divas recipientu grupas:

1. grupa – pacienti ar I pakāpes atgrūšanas reakciju;
2. grupa – pacienti ar II un III pakāpes atgrūšanas reakciju un humorālu atgrūšanas reakciju.

4.8. Datu ieguve un statistiskā analīze

Ievāktu datu saglabāšanai tika izmantots Microsoft Excel 2003, darba teksta un tabulu noformēšanai – programma Microsoft Word 2003, datu statistiskajai analīzei – programma SPSS 13.0 for Windows. Visi rādītāji norādīti kā vidējais aritmētiskais lielums \pm standarta novirze (SD), vai skaitliskos lielumos un procentos.

Parametrisko datu (pacientu demogrāfiskie dati, seruma kreatinīna līmenis, glomerulāras filtrācijas ātrums) analīzei tika lietots *one-way ANOVA (General Linear Model, Univariate) test*. Rezultātu statistiskā ticamība tika noteikta pie $p < 0,05$.

Neparametrisko datu (akūtas atgrūšanas reakcijas un atliktas nieres transplantāta funkcijas biežums) analīzei tika lietots *Chi-square test* un *Fišera* eksaktais tests (*Fisher's Exact test*). Rezultātu statistiskā ticamība tika noteikta pie $p < 0,05$.

Darba gaitā tika analizēta varbūtību attiecība (angl. *Odds Ratio; OR*), kas ir viena notikuma iestāšanās varbūtība vienā grupā pret šā paša notikuma iestāšanās varbūtību otrā grupā (akūtas atgrūšanas reakcijas un atliktas nieres transplantāta funkcijas varbūtība). Ticamības intervāls (angl. *Confidence Interval, CI*) noteikts 95%.

Transplantātu dzīvildze tika analizēta ar *Kaplan-Meier surveillance* testu. Divu grupu salīdzināšanai tika izmantots *Log Rank (Mantel-Cox)* kritērijs. Dati tika cenzēti brīdī, kad pacients bija sasniedzis pētāmā perioda beigas.

5. REZULTĀTI

Kopumā pētījuma ietvaros tika veiktas 274 punkcijas biopsijas, no tām 209 biopsijas tika veiktas 137 recipientiem. Pēc manipulācijas veikšanas komplikācijas tika konstatētas 7 gadījumos (3,3%). 6 pacientiem novēroja makrohematūriju, kas spontāni pārgāja 24-72 stundu laikā. Vienam pacientam pēc biopsijas izveidojās asins receklis urīnpūslī, kas klīniski izpaudās ar akūta cistīta ainu. Recekli izdevās izskalot retrogrādi ar *Foleja* katetra palīdzību. Citas punkcijas biopsijas komplikācijas netika konstatētas.

5.1. 0-biopsijas rezultātu analīze

Donora nieres biopsijas (0-biopsijas) rezultāti bija šādi (2. tab.):

2. tabula. 0-biopsijas rezultāti.

Atradne	Gadījumu skaits (%)
Bez patoloģiskām izmaiņām	15,4% (10)
Tikai intersticiāla skleroze	38,5% (25)
Intersticiāla un glomerulāra skleroze	13,8% (9)
Intersticiāla un arteriāla skleroze	15,4% (10)
Intersticiāla, arteriāla un glomerulāra skleroze	16,9% (11)
Intersticiāls nefrīts	9,2% (6)
Glomerulonefrīts	4,6% (3)

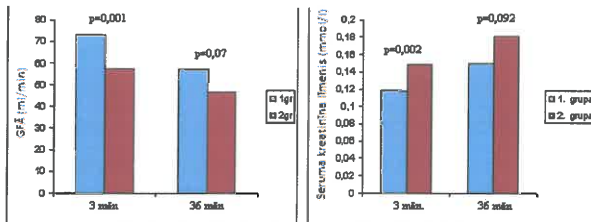
Analizējot glomerulāras sklerozes ietekmi uz transplantācijas rezultātiem, konstatēja, ka otrajā grupā gan donori, gan recipienti bija vecāki salīdzinājumā ar pirmo grupu. (3. tab.):

3. tabula. Transplantātu funkcijas salīdzinājums un klīniskie dati pacientiem ar glomerulāras sklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).

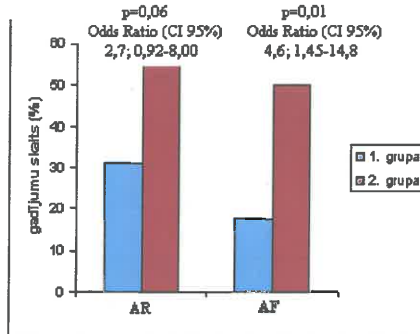
Rādītājs	1. grupa	2. grupa	Fisher's Exact
Pacientu skaits (n)	45	20	
Recipienta vecums (gadi)	44,1,0±14,6	53,8±13,6	p=0,02
Donora vecums (gadi)	43,2±14,5	52,0±9,5	p=0,02
Aukstuma išērijas laiks (stundas)	16,6±3,6	17,1±4,9	p=NS
Seruma kreatinīns pēc 3 mēnešiem (mmol/l)	0,118±0,032	0,150±0,045	p=0,002
Seruma kreatinīns pēc 36 mēnešiem (mmol/l)	0,149±0,058	0,181±0,063	p=0,092
GFĀ pēc 3 mēnešiem (ml/min)	73,2±17,1	57,5±15,7	p=0,001
GFĀ pēc 36 mēnešiem (ml/min)	57,2±16,2	46,9±16,2	p=0,07

Salīdzinājuma rezultātu analīze parādīja, ka pacientiem ar glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē:

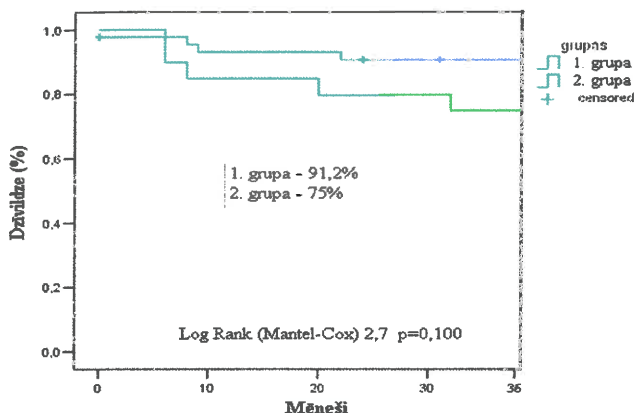
- ir sliktāka transplantāta funkcija agrīnajā pēcoperācijas periodā un ir tendence uz sliktāku funkciju vēlīnajā periodā (1. att.);
- biežāk attīstās atlikta transplantāta funkcija un ir tendence uz biežākām akūtas atgrūšanas reakcijām (2. att.);
- ir tendence uz īsāku transplantātu dzīvildzi (3.att.):



1. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 3 un 36 mēnešiem pacientiem ar glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).



2. attēls. AF un AR gadījumu skaits pacientiem ar glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).



3. attēls. Transplantātu trīs gadu dzīvildze pacientiem ar glomerulosklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).

Analizējot intersticiālas sklerozes ietekmi uz transplantācijas rezultātiem (4. tab.), tika konstatēts, ka trešajā grupā donori bija vecāki salīdzinājumā ar pirmo ($p = 0,013$) un otro grupu ($p = 0,084$).

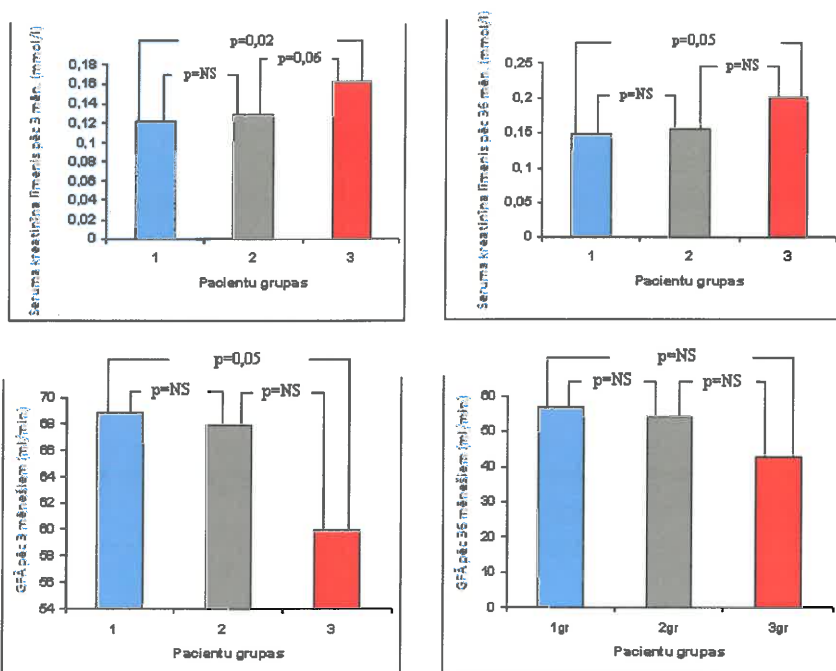
4. tabula. Transplantātu funkciju salīdzinājums un klīniskie dati pacientiem ar dažādām intersticiālas sklerozes pakāpēm donora nierē.

Rādītājs	1. grupa (0%-10%)	2. grupa (11%-20%)	3. grupa (>20%)
Pacientu skaits (n)	37	21	7
Recipienta vecums (gadi)	45,0±16,0	47,0±10,4	57,6±9,9
Donora vecums (gadi)	42,7±13,0	47,8±12,8	57,0±5,5
Aukstuma išēmijas laiks (stundas)	17,6±3,3	15,8±4,4	16,5±5,9
Seruma kreatinīns pēc 3 mēnešiem (mmol/l)	0,121±0,035	0,128±0,032	0,163±0,062
Seruma kreatinīns pēc 36 mēnešiem (mmol/l)	0,148±0,045	0,155±0,061	0,202±0,089
GFĀ pēc 3 mēnešiem (ml/min)	68,8±12,1	67,9±14,6	59,9±11,8
GFĀ pēc 36 mēnešiem (ml/min)	57,0±12,3	54,0±20,4	43,0±14,6

Arī recipientu vecums trešajā grupā bija lielāks. Aukstuma išēmijas laiks bija līdzīgs visas grupās.

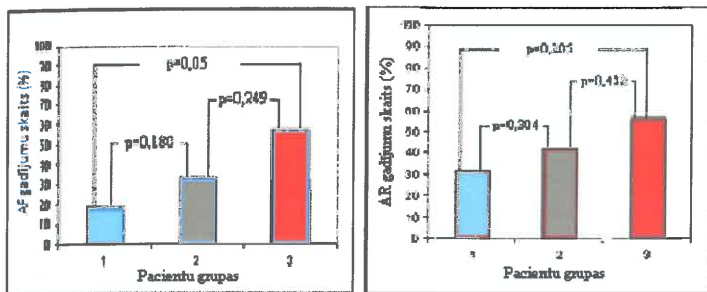
Rezultātu analīze parādīja, ka pacientiem ar lielāku intersticiālas sklerozes pakāpi (īpaši > 20%) ir tendence uz:

- sliktāku nieres funkciju gan agrīnā, gan vēlīnā pēcoperācijas periodā (4.att.);



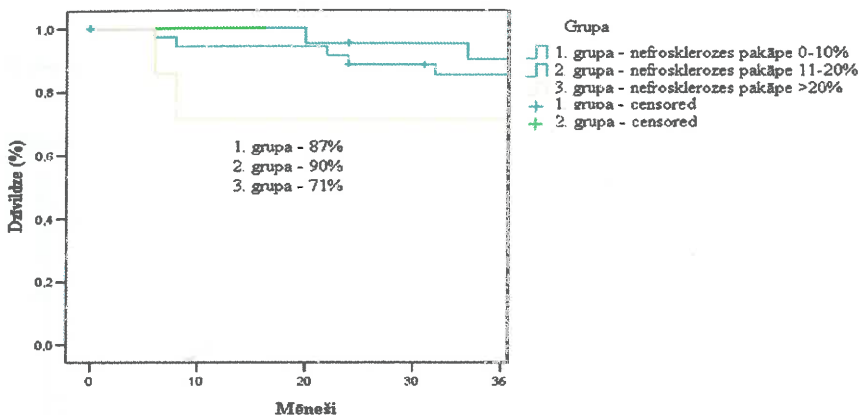
4. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 3 un 36 mēnešiem pēc transplantācijas pacientiem ar dažādām intersticiālas sklerozes pakāpēm.

- biežāku atliktas transplantāta funkcijas attīstību (5.att.);



5. attēls. AF un AR gadījumu skaits pacientiem ar dažādām donora nierēs intersticiālas sklerozes pakāpēm

- īsāku transplantātu dzīvildzi (6.att.).



6. attēls. Transplantātu trīs gadu dzīvildze pacientiem ar dažādām donora nierēs intersticiālas sklerozes pakāpēm.

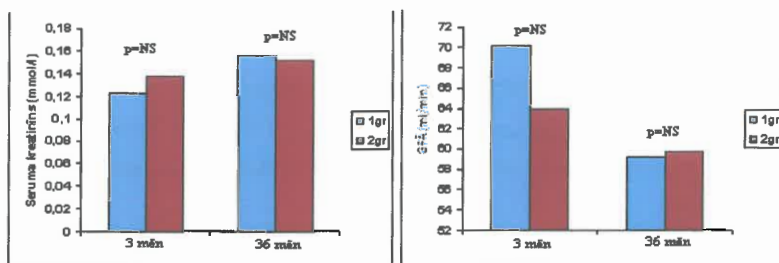
Analizējot arteriālās sklerozes ietekmi uz nierēs funkciju pēctransplantācijas periodā tik konstatēts, ka otrajā grupā (ar sklerotiskām izmaiņām artērijās) gan donori, gan recipienti bija vecāki salīdzinājumā ar pirmo grupu (bez arteriosklerozes pazīmēm) (5. tab.).

5. tabula. Transplantātu funkcijas salīdzinājums un klīniskie dati pacientiem ar arteriālas sklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).

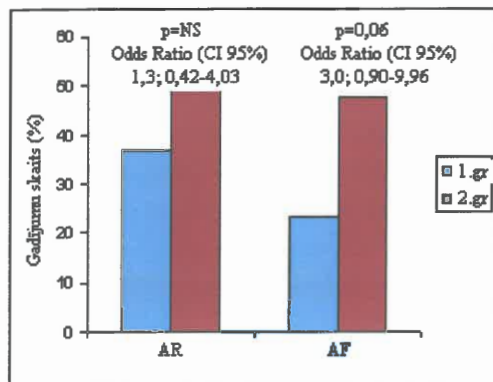
Rādītājs	1. grupa (n=30)	2. grupa (n=21)	Fisher's Exact
Recipienta vecums (gadi)	44,4,0±15,7	55,7±9,7	p=0,01
Donora vecums (gadi)	41,4±12,9	54,3±11,5	p=0,002
Aukstuma išēmijas laiks (stundas)	17,0±3,3	17,5±4,8	p=NS
Seruma kreatinīns pēc 3 mēnešiem (mmol/l)	0,123±0,029	0,138±0,049	p=NS
Seruma kreatinīns pēc 36 mēnešiem (mmol/l)	0,155±0,064	0,152±0,039	p=NS
GFĀ pēc 3 mēnešiem (ml/min)	70,1±12,7	64,0±13,0	p=NS
GFĀ pēc 36 mēnešiem (ml/min)	59,2,0±18,5	59,8±13,6	p=NS

Salīdzinājuma rezultātu analīze parādīja, ka

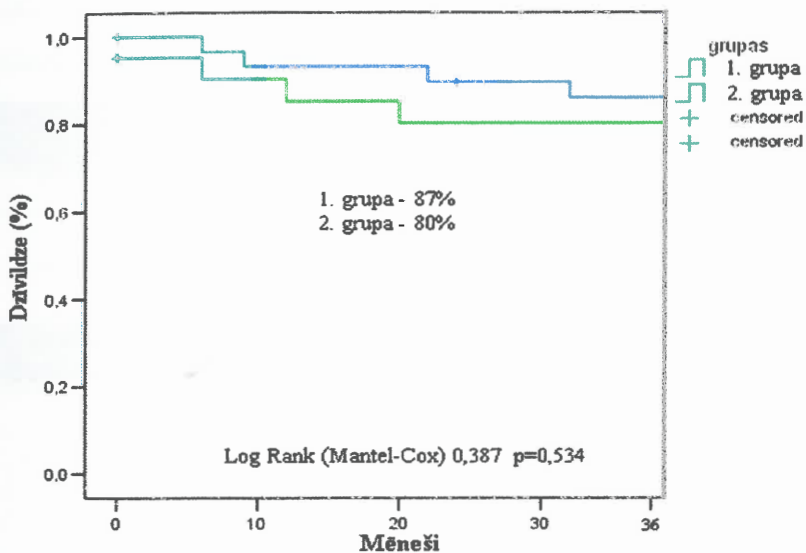
- seruma kreatinīna līmenis un GFĀ gan agrīnajā pēcoperācijas periodā, gan pēc 3 gadiem ir līdzīgi abās grupās (7. att.);
- pacientiem ar sklerotiskām izmaiņām donora nierēs artērijās ir tendence uz biežāku atliktas transplantāta funkcijas attīstību (8.att.);
- transplantātu trīs gadu dzīvildze statistiski neatšķiras starp abām grupām (9.att.):



7. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 3 un 36 mēnešiem pacientiem ar arteriosklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).



8. attēls. AF un AR gadījumu skaits pacientiem ar arteriosklerozes pazīmēm donora nierē (2. grupa) un bez tām (1. grupa).



9. attēls. Transplantātu trīs gadu dzīvildze pacientiem ar sklerotiskām izmaiņām donora nierēs artērijās (2. grupa) un bez tām (1. grupa).

Kopsavilkums.

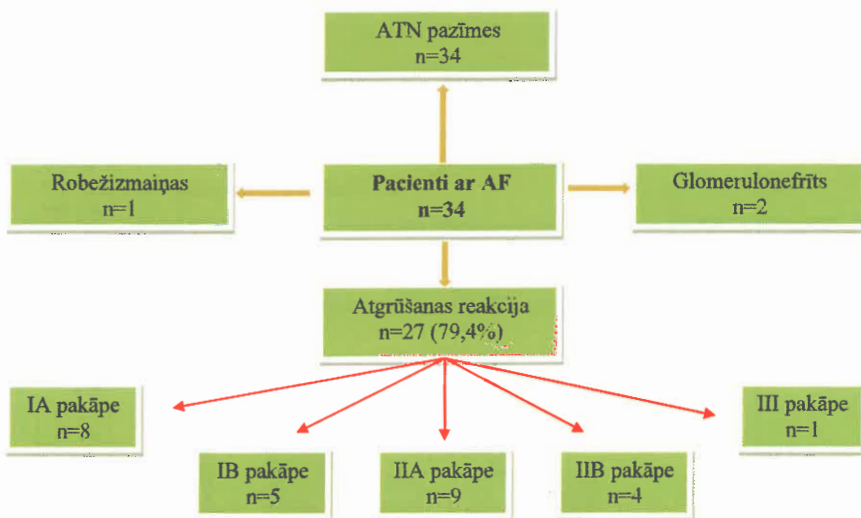
1. 0-biopsijas rezultātu analīze parādīja, ka sklerotiskas izmaiņas donora nierēs glomerulos un interstīcijā ir cieši saistītas ar turpmāku transplantāta funkciju, bet arteriālas sklerozes ietekme nav tik nozīmīga.

2. Ar 0-biopsijas palīdzību tika atklāti pirms tam nezināmi 3 donora nierēs glomerulonefrīta gadījumi un 6 intersticiāla nefrīta gadījumi.

5.2. Protokola biopsijas rezultātu analīze

5.2.1. Protokola biopsijas atliktas transplantāta funkcijas gadījumā

Biopsijas materiāla histoloģiskas izmeklēšanas rezultāti bija šādi (10. att.):



10. attēls. Punkcijas biopsijas rezultāti pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju.

Šīs atgrūšanas reakcijas pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju var nosaukt par “slēptām”, jo tās neizpaužas ar parastiem klīniskiem simptomiem, un diagnosticēt tās ir iespējams tikai ar punkcijas biopsijas palīdzību.

21 pacientam „slēpta” atgrūšanas reakcija tika konstatēta jau pēc pirmās biopsijas, bet 6 recipientiem ar AF atgrūšanas reakcija tika atklāta ar otro protokola biopsiju, lai gan pirmās biopsijas materiālā atgrūšanas reakcijas pazīmju nebija.

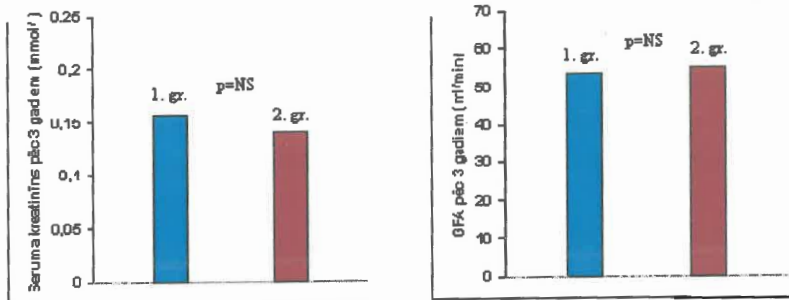
Salīdzinot pacientu grupas ar primāru nierēs transplantāta funkciju (n=215) un grupas ar atliktu transplantāta funkciju un punkcijas biopsiju atklātām atgrūšanas reakcijām (n=27), rezultāti bija šādi:

- donoru un recipientu vecums un aukstuma išēmijas laiks bija statistiski ticami lielāki pacientiem ar atliktu funkciju (6. tab.):

6. tabula. Klīnisko datu un transplantāta funkcijas rādītāju salīdzinājums pacientiem ar primāru (1. grupa) un atliktu (2. grupa) nierēs transplantāta funkciju.

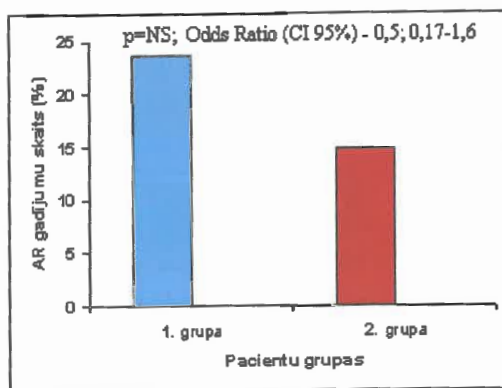
Rādītājs	1.grupa (n=215) pacienti ar PTF	2.grupa (n=27) pacienti ar AF	Fisher's Exact (p)
Recipienta vecums (gadi)	43,9 _{+14,5}	54,1 _{+8,7}	<0,05
Aukstuma išēmijas laiks (stundas)	16,0 _{+4,7}	18,3 _{+4,4}	<0,05
Donora vecums (gadi)	42,2 _{+13,6}	50,2 _{+12,5}	<0,05
Seruma kreatinīns pēc 3g (mmol/l)	0,157 _{+0,061}	0.140 _{+0,039}	NS
GFĀ pēc 3 gadiem (ml/min)	53,6 _{+15,7}	55,1 _{+13,2}	NS

- pēc trim gadiem gan kreatinīna līmenis asinīs, gan GFĀ bija līdzīgi abās grupās. Pacientiem ar atliktu funkciju un atklātām atgrūšanas reakcijām transplantātu funkcijas rādītāji bija pat nedaudz labāki nekā pacientiem ar primāru transplantāta funkciju, bet statistiski nenozīmīgi (11. att).



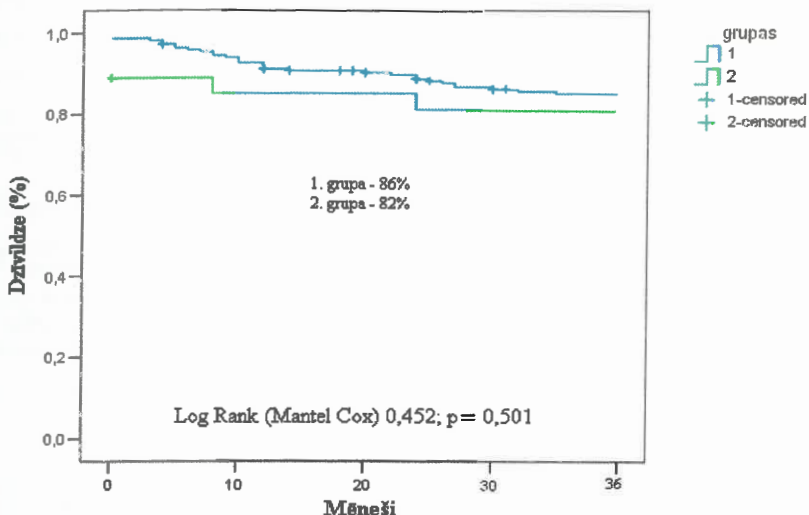
11. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 3 gadiem pacientiem ar primāru (1. grupa) un atliktu (2. grupa) nieres transplantāta funkciju.

- salīdzinājuma rezultātu analīze parādīja, ka akūtas atgrūšanas reakcijas biežums vēlīnajā pēcoperācijas perioda bija līdzīgs abās grupās (12. att.).



12. attēls. AR gadījumu skaits pacientiem ar primāru (1. grupa) un atliktu (2. grupa) nieres transplantāta funkciju.

- nieres transplantātu trīs gadu dzīvildze bija 86% pacientu ar primāru funkciju un 82% pacientu ar atliktu funkciju un „slēptām” atgrūšanas reakcijām (13. att.).



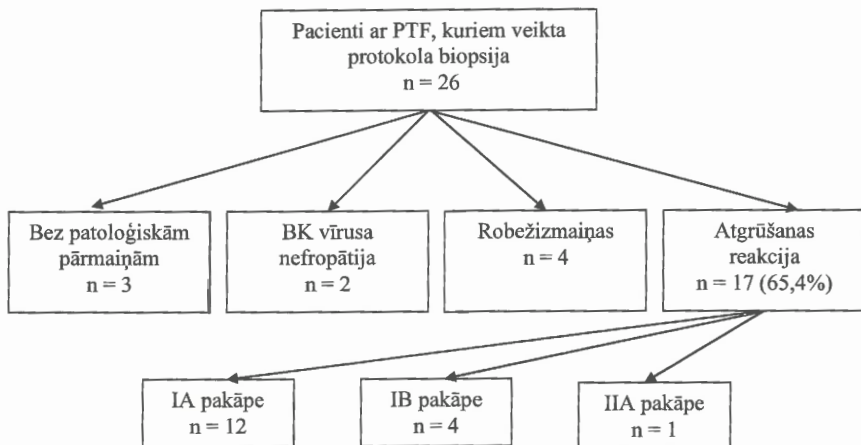
13. attēls. Transplantātu 3 gadu dzīvildze pacientiem ar AF un „slēptām” atgrūšanas reakcijām (2. grupa) un pacientiem ar primāru (1. grupa) transplantāta funkciju.

Kopsavilkums:

1. Protokola biopsijas 27 recipientiem ar AF (79,4%) atklāja „slēptas” atgrūšanas reakcijas.
2. Sešiem pacientiem atgrūšanas reakcija tika atklāta ar otro biopsiju, lai gan pirmās biopsijas materiālā atgrūšanas reakcijas pazīmes netika konstatētas.
3. Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju un diagnosticētām un ārstētām „slēptām” atgrūšanas reakcijām un pacientiem ar primāru transplantāta funkciju nieres funkcija pēc trim gadiem bija līdzīga.
4. Akūtas atgrūšanas reakcijas risks un transplantātu 3 gadu dzīvildze bija līdzīgas pacientiem ar AF un ārstētām „slēptām” atgrūšanas reakcijām un pacientiem ar primāru transplantāta funkciju.

5.2.2. Protokola biopsijas primāras transplantāta funkcijas gadījumā

Iegūta materiāla histoloģiskas izmeklēšanas rezultāti bija šādi (14. att.):



14. attēls. Protokola biopsijas rezultāti pacientiem ar primāru transplantāta funkciju.

Subklīniska atgrūšanas reakcija (SAR) tika ārstēta ar steroidiem 9 pacientiem - *Solu-Medrol* 3 dienas 500 mg x dienā. Astoņiem pacientiem subklīniska atgrūšanas reakcija netika ārstēta.

Grupās salīdzinājuma rezultāti bija šādi (7. tab.).

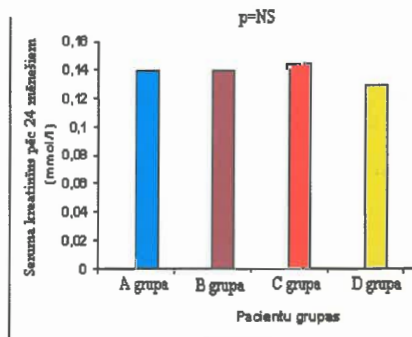
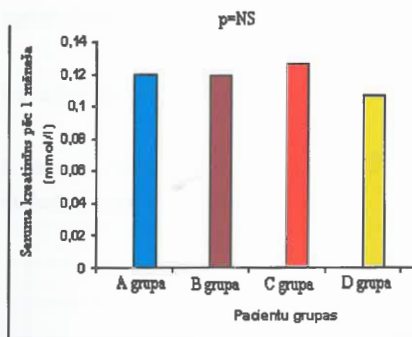
- donoru un recipientu vecums un aukstuma išērijas laiks bija līdzīgas visās grupās (p=NS);

7. tabula. Klīnisko datu un transplantāta funkcijas radītāju salīdzinājums pacientiem bez SAR pazīmēm biopsijas materiālā (A gr.), ar ārstētām SAR (B gr.), ar neārstētām SAR (C gr.) un kontroles grupas pacientiem (D gr.).

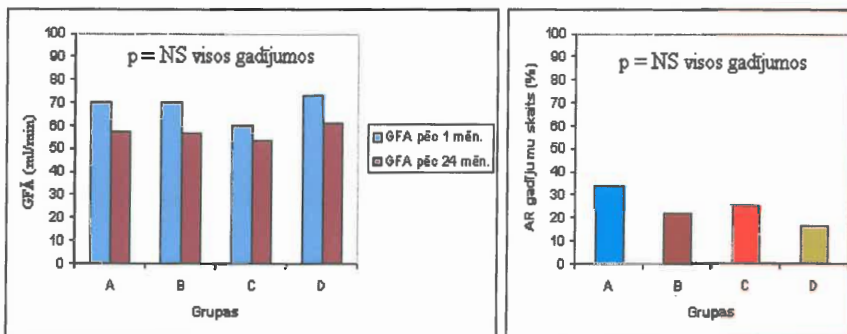
Rādītājs	A grupa (n=9)	B grupa (n=9)	C grupa (n=8)	D grupa (n=54)
Recipientu vecums (gadi)	52,0±11,5	46,0±15,1	49,0±7,5	46,1±16,0

Aukstuma išēimijas laiks (stundas)	17,9±1,7	16,7±2,1	16,3±2,8	16,7±5,0
Donora vecums (gadi)	42,1±12,9	51,1±13,5	48,6±8,4	44,9±16,2
Seruma kreatinīns pēc 1 mēneša (mmol/l)	0,119±0,022	0,118±0,027	0,125±0,035	0,106±0,021
Seruma kreatinīns pēc 24 mēnešiem (mmol/l)	0,139±0,022	0,139±0,022	0,145±0,057	0,130±0,052
GFĀ pēc 1 mēneša(ml/min)	69,8±17,5	70,1±22,5	59,8±11,6	73,1±15,2
GFĀ pēc 24 mēnešiem (ml/min)	57,6±16,1	57,1±14,9	53,5±14,3	61,6±16,5
AR novērošanas periodā (%)	33,3% (3)	22,2% (2)	25% (2)	16,7% (9)

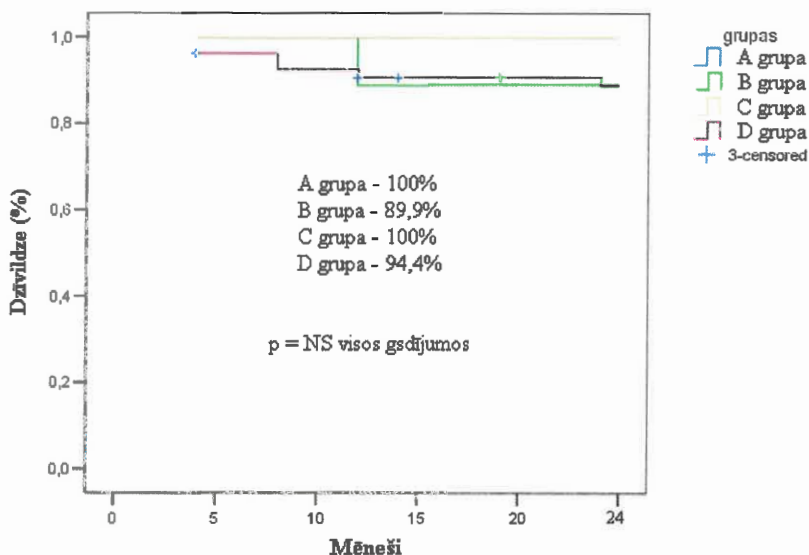
- kreatinīna līmenis asinīs un GFĀ gan pēc 1 mēneša, gan pēc 24 mēnešiem pēc transplantācijas statistiski neatšķiras visās grupās, tajā skaitā arī grupā, kurai subklīniska AR netika ārstēta (15, 16 att.);
- arī klīniskas AR gadījumu biežums bija līdzīgs visās grupās (16. att.);
- nierēs transplantātu 2 gadu dzīvildze statistiski neatšķiras visās grupās (17. att.).



15. attēls. Seruma kreatinīna līmenis pēc 1 un pēc 24 mēnešiem pacientiem bez SAR pazīmēm biopsijas materiālā (A gr.), ar ārstētām SAR (B gr.), ar neārstētām SAR (C gr) un kontroles grupas pacientiem (D gr.).



16. attēls. GFĀ pēc 1 un pēc 24 mēnešiem un klīniskas AR gadījumu skaits novērošanas periodā pacientiem bez SAR pazīmēm biopsijas materiālā (A gr.), ar ārstētām SAR (B gr.), ar neārstētām SAR (C gr) un kontroles grupas pacientiem (D gr.).



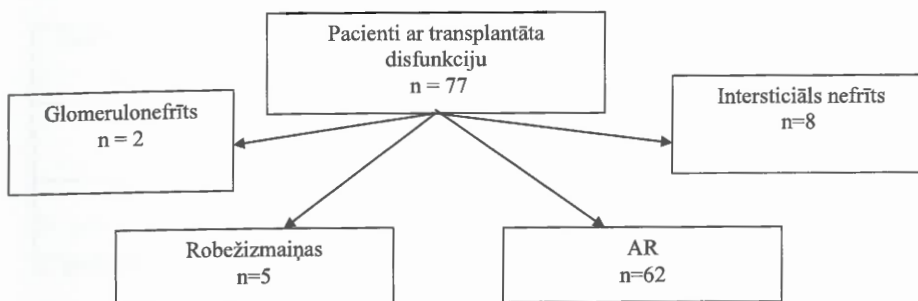
17. attēls. Transplantātu 2 gadu dzīvildze pacientiem bez SAR pazīmēm biopsijas materiālā (A gr.), ar ārstētām SAR (B gr.), ar neārstētām SAR (C gr) un kontroles grupas pacientiem (D gr.).

Kopsavilkums.

1. Ar protokola biopsijām dažādas pakāpes subklīniska atgrūšanas reakcija tika atklāta 65,4% pētījuma pacientiem ar primāru un stabilu nieres transplantāta funkciju.
2. Divu gadu laikā transplantātu funkcija, transplantātu dzīvildze un klīniskās AR biežums statistiski neatšķirās pacientiem ar subklīniskām atgrūšanas reakcijām un bez tām, pat ja SAR netika ārstēta.

5.3. Neatliekamas biopsijas rezultātu analīze

Neatliekamas biopsijas materiāla izmeklēšanas rezultāti bija šādi (18. att.):



18. attēls. Punkciju biopsijas atradnes pacientiem ar pēkšņu nieres transplantāta disfunkciju agrīnā pēcoperācijas periodā.

Par akūtu atgrūšanas reakciju mēs uzskatām histoloģiskas izmaiņas sākot ar IA pakāpi (8. tab.).

8. tabula. Akūto atgrūšanas reakciju pakāpes pacientiem ar pēkšņu nieres transplantāta disfunkciju agrīnā pēcoperācijas periodā.

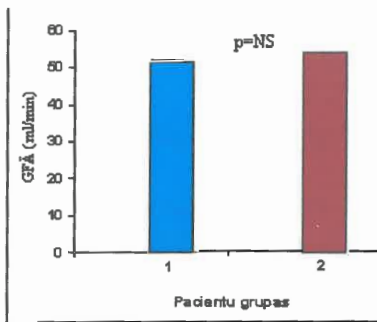
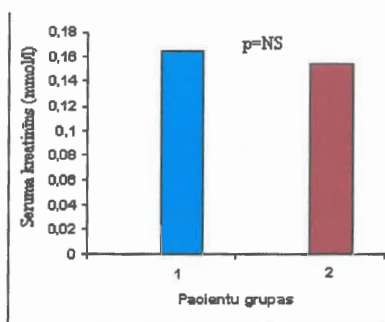
AR pakāpe	Pacientu skaits
IA pakāpe	19
IB pakāpe	13
IIA pakāpe	21
IIB pakāpe	4
III pakāpe	4
Humorāla atgrūšanas reakcija	4

Diviem pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju humorāla atgrūšanas reakcija tika atklāta retrospektīvi, kad preparāta morfoloģiskā izmeklēšanā konstatēja C4d depozītus peritubulārajos kapilāros.

Analizējot agrīnas akūtas atgrūšanas reakcijas ietekmi uz vēlīnu transplantāta funkciju (9. tab.), tika konstatēts, ka pēc trim gadiem seruma kreatinīna līmenis bija nedaudz augstāks, bet GFĀ nedaudz zemāks pacientiem, kuriem agrīnajā pēcoperācijas periodā tika diagnosticēta akūta atgrūšanas reakcija, bet atšķirība bija statistiski nenozīmīga (19. att.).

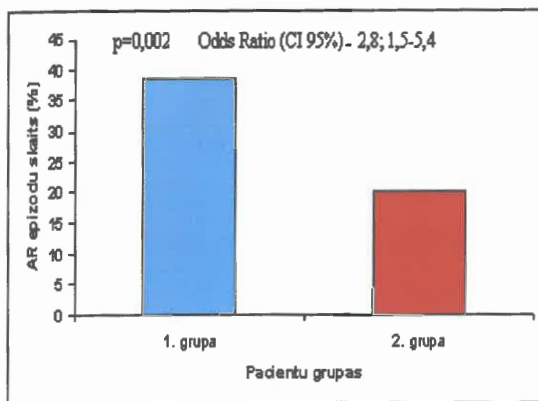
9. tabula. Transplantātu funkcijas salīdzinājums pēc trim gadiem pacientiem ar AR agrīnā pēcoperācijas periodā (1. grupa) un bez tām (2. grupa).

Parametri	1. grupa (n=62)	2. grupa (n=158)	Fisher's Exact (p)
Seruma kreatinīns pēc 3 gadiem (mmol/l)	0,165±0,058	0.155±0,062	NS
GFĀ pēc 3 gadiem (ml/min)	51,6±16,0	54,2±15,6	NS



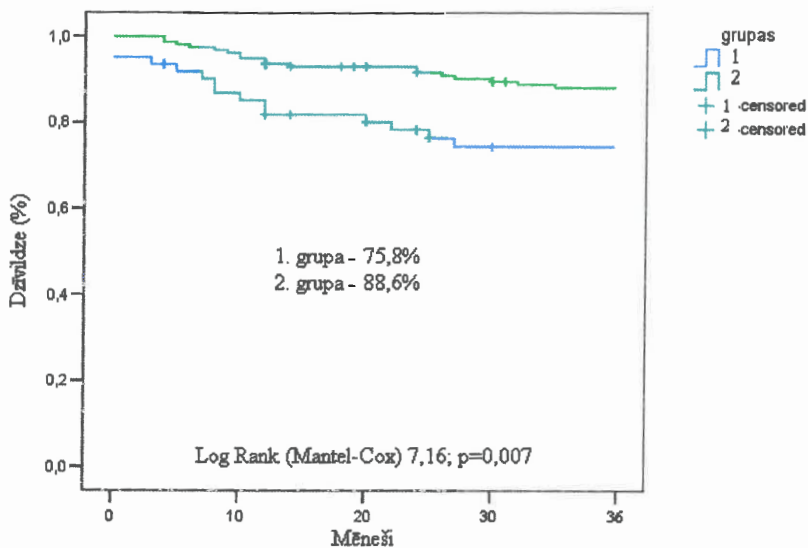
19. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 36 mēnešiem pacientiem ar AR agrīnajā pēcoperācijas periodā (1. grupa) un bez tām (2. grupa).

Salīdzinot akūtas atgrūšanas reakcijas biežumu vēlīnājā pēcoperācijas periodā, tika konstatēts, ka tās iespēja ir lielāka pacientiem, kuriem AR jau bija agrīnā pēc transplantācijas periodā (20. att.).



20. attēls. Vēlīnas AR epizodu skaits pacientiem ar AR agrīnā pēcoperācijas periodā (1. grupa) un bez tām (2. grupa).

Arī transplantātu dzīvildze šiem pacientiem salīdzinājumā ar 2. grupu bija īsāka (21.att.).

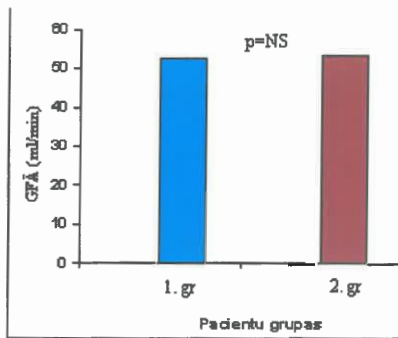
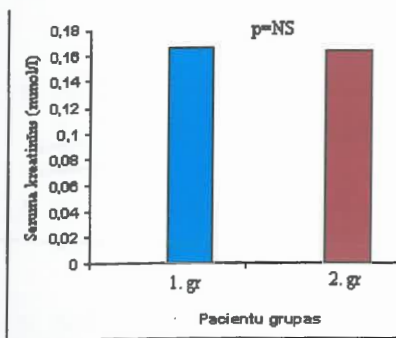


21. attēls. Transplantātu 3 gadu dzīvildze pacientiem ar AR agrīnajā pēcoperācijas periodā (1. grupa) un bez tām (2. grupa).

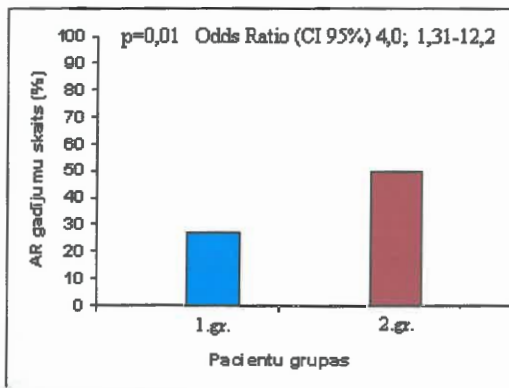
Salīdzinot transplantātu funkciju pēc trim gadiem pacientiem ar dažādām atgrūšanas reakcijas pakāpēm (10. tab.), tika konstatēts, ka tā ir līdzīga abās grupās (22. att), bet recipienti ar smagāku atgrūšanas reakcijas pakāpi vēlīnajā pēctransplantācijas periodā ir tendence uz biežāku atgrūšanas reakcijas attīstību (23. att).

10. tabula. Nieres transplantātu funkcija pēc 36 mēnešiem pacientiem ar dažādām atgrūšanas reakcijas pakāpēm.

Parametri	1.grupa (n=30) I pakāpe AR	2.grupa (n=32) Humorāla, II un III pakāpe AR	Fisher's Exact (p)
Seruma kreatinīns līmenis pēc 3 gadiem, (mmol/l)	0,166±0,062	0,164±0,054	NS
GFA pēc 3 gadiem, (ml/min)	52,4±16,9	53,3±17,3	NS

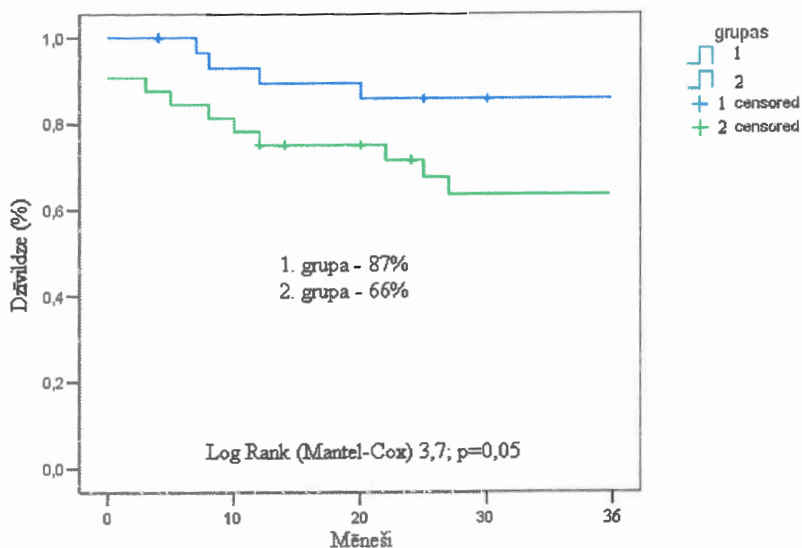


22. attēls. Seruma kreatinīna līmenis un GFĀ pēc 36 mēnešiem pacientiem ar dažādām AR pakāpēm.



23. attēls. Vēlmas AR epizodu skaits pacientiem ar dažādām AR pakāpēm.

Arī transplantātu dzīvildze viņiem ir īsāka (24. att.).



24. attēls. Transplantātu trīs gadu dzīvildze pacientiem ar dažādām AR pakāpēm.

Kopsavilkums.

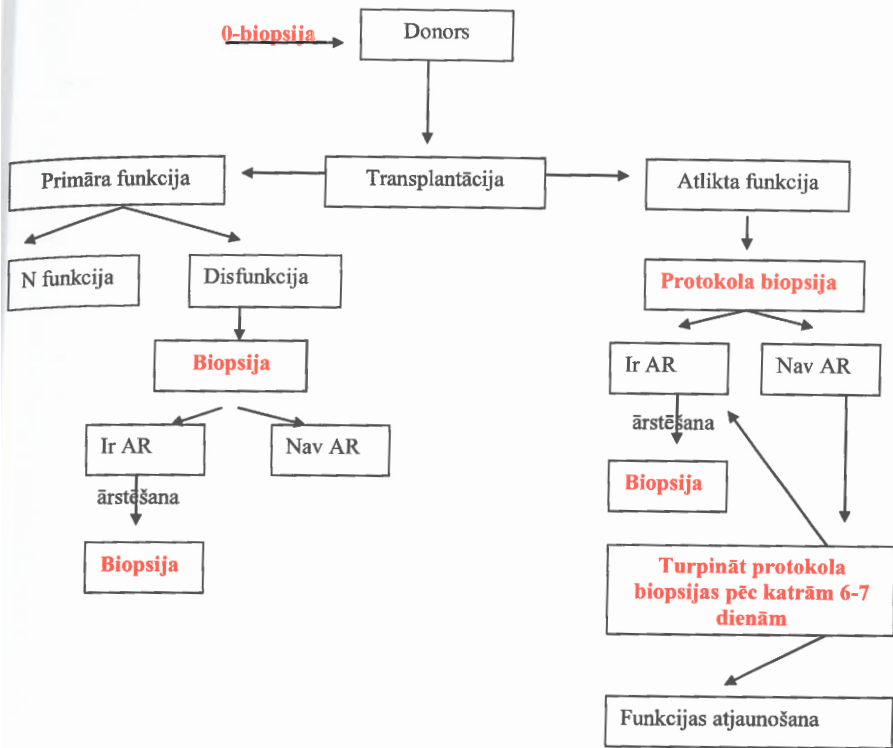
1. Punkcijas biopsija nierēs transplantāta disfunkcijas gadījumā (neatliekamā biopsija) palīdz precīzi noteikt disfunkcijas iemeslu.
2. No 77 pacientiem ar pēkšņu nierēs transplantāta funkcijas pasliktināšanos sešdesmit diviem (80,5%) disfunkcijas iemesls bija akūta atgrūšanas reakcija.
3. Akūta klīniska atgrūšanas reakcija agrīnā pēcoperācijas periodā paaugstina atgrūšanas risku arī vēlīnā pēcoperācijas periodā, kā arī saīsina transplantātu dzīvildzi.
4. Pacientiem ar smagāku atgrūšanas reakcijas pakāpi ir tendence uz īsāku nierēs transplantātu dzīvildzi un lielāku AR risku vēlīnā periodā.

6. SECINĀJUMI

1. Punkcijas biopsija ir droša un informatīva nieres transplantāta patoloģisku stāvokļu diagnostikas metode ar minimālu komplikācijas risku.
2. 0-biopsijas materiāls dod iespēju prognozēt nieres transplantāta funkciju agrīnā un vēlīnā pēcoperācijas periodā un izvēlēties optimālu terapijas veidu.
3. Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju „slēptas” atgrūšanas reakcijas tika atklātas 79,4% gadījumos. Savlaicīgi (izmantojot protokola biopsiju) diagnosticējot un ārstējot „slēptas” atgrūšanas reakcijas, iespējams samazināt atliktās funkcijas ietekmi uz transplantācijas rezultātiem.
4. Izdarot protokola punkcijas biopsiju pacientiem ar primāru nieres transplantāta funkciju
 1. 65,4% gadījumos tika diagnosticētas subklīniskas atgrūšanas reakcijas. Divu gadu novērošanas
 2. rezultāti liecina, ka arī neārstētas, subklīniskas atgrūšanas reakcijas neietekmē transplantāta funkciju.
5. Izdarot neatliekamu punkcijas biopsiju agrīnā pēcoperācijas periodā pacientiem ar pēkšņu pārstādītas nieres funkcijas pasliktināšanos tika konstatēts, ka pārsvarā (80,5% gadījumu) nieres transplantāta disfunkcijas iemesls ir akūta atgrūšanas reakcija.
6. Akūta klīniska atgrūšanas reakcija agrīnā pēcoperācijas periodā paaugstina atgrūšanas reakcijas risku vēlīnā periodā. Jo atgrūšanas reakcijas pakāpe ir smagāka, jo risks ir lielāks.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

- Ņemot vērā punkcijas biopsijas drošību un informatīvo vērtību, jāpaplašina šīs manipulācijas pielietojums nieres transplantātu stāvokļa izvērtēšanai.
- No 0-biopsijām iegūto informāciju jāizmanto, izvēloties taktiku un terapijas plānu pēctransplantācijas periodā.
- Visiem pacientiem ar atliktu nieres transplantāta funkciju, sākot ar 5-7 pēcoperācijas dienu, veikt protokola biopsiju, atkārtot to katras 6-7 dienas līdz funkcija atjaunojas. Ja ir atklāta „slēpta” atgrūšanas reakcija, pēc ārstēšanas kursa punkcijas biopsiju jāatkārto.
- Pacientiem ar primāru transplantāta funkciju, bez klīniskām disfunkcijas izpausmēm un bez iepriekšējas donora nieres patoloģijas protokola biopsija nav nepieciešama, jo, pēc mūsu datiem, tādā veidā atklātās subklīniskās atgrūšanas reakcijas neietekmē transplantāta funkciju.
- Ārstējot klīniskas akūtas atgrūšanas reakcijas, visiem pacientiem pēc ārstēšanas kursa jāatkārto punkcijas biopsiju, lai izvērtētu terapijas efektivitāti.
- Lai optimizētu nieres transplantātu patoloģisko stāvokļu diagnostiku agrīnā pēcoperācijas periodā, izstrādāts punkcijas biopsijas algoritms (25.att.).



25. attēls. Nieres transplantāta punkciju biopsijas algoritms agrīnajā pēcoperācijas periodā.

8. PROMOCIJAS DARBU ATSPUGUĻOJŠĀS PUBLIKĀCIJAS

- V.Suhorukovs, T.Tihomirova. The role of biopsy in differential diagnostics of kidney graft pathology. *Acta Chirurgica Latviensis* 2009 (9):21-23.
- J. Jushinskis, S. Trushkov, J. Bicans, V. Suhorukov, V. Shevelev, I. Ziedina, R. Rozental. Risk Factors for the Development of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplant. *Transplantation Proceedings*, 2009; 41:746-748.
- V.Suhorukovs. Atlikta nieres transplantāta funkcija un „slēpta” atgrūšana. *RSU Zinātniskie raksti*, 2009:163-165.
- Suhorukov V.A, Yushinskis Y.L, Shtrumfa I, Rozental R.L. The role of protocol biopsies in early period after kidney transplantation. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2010; 2:33-36.
- Suhorukovs V, Jushinskis J, Rozental R. Impact of subclinical rejection on kidney graft function during first year after transplantation. *Acta Chirurgica Latviensis* 2010 (10):21-23.

11. ZIŅOJUMI PAR DARBA REZULTĀTIEM

- Suhorukovs V, Tihomirova T, Rozentāls R. Protokola biopsijas un subklīniskas tremes pēc nieres allotransplantācijas. RSU Zinātniskā konference 2008, Tēzes 205. lpp.
- Suhorukovs V, Tihomirova T. Atlikta nieres transplantāta funkcija un “slēpta” treme. RSU Zinātniskā konference 2009, Tēzes 240. lpp.
- Suhorukov V, Tihomirova T, Jushinskis J, Ziedina I, Rozental R. “Silent” rejection during delayed kidney graft function. Abstracts of 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 2009, P-378.
- Suhorukov V, Jushinskis J, Ziedina I, Rozental R The effect of induction immunosuppression to development of “silent” rejection in patient with delayed kidney graft function. Abstracts of 9th International Conference on New Trends in Immunosuppression & Immunotherapy 2010, P-77, Abstract book: 45.
- Suhorukovs V. Indukcijas imūnosupresijas ietekme uz nieres transplantāta subklīniskas atgrūšanas reakcijas attīstību. RSU Zinātniskā konference 2010, Tēzes 148. lpp.
- Suhorukovs V, Jushinskis J. Impact of subclinical rejection on kidney graft function during the first year after transplantation. Abstracts of the Scandinavian Transplantation Society XXV Congress, 2010, O-19, Abstracts book: 43.