



Aleksandrs Maļcevs

**NIERU TRANSPLANTĀCIJA  
NO DONORIEM  
PĒC SIRDSDARBĪBAS APSTĀŠANĀS**

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai  
Specialitāte – transplantoloģija

Rīga, 2016

Aleksandrs Maļcevs

NIERU TRANSPLANTĀCIJA  
NO DONORIEM  
PĒC SIRDSDARBĪBAS APSTĀŠANĀS

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – transplantoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. habil. med. profesors* **Rafails Rozentāls**

*Dr. med.* **Jānis Jušinskis**



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)

Rīga, 2016

## ANOTĀCIJA

Promocijas darbs “Nieru transplantācija no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās” izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Transplantoloģijas laboratorijā un Latvijas Transplantācijas centrā.

Promocijas darba mērķis ir uzlabot nieru transplantācijas rezultātus no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Izmantojot nieres no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās, būtiski mainās vērtēšanas algoritms vairākiem faktoriem, kas ietekmē transplantāta funkciju pēctransplantācijas periodā. Rodas papildu grūtības, novērtējot siltuma išēmijas un aukstuma konservācijas laika ietekmi uz transplantāta funkcionālo pilnvērtību.

Darbā mēģināts atbildēt uz galveno jautājumu – cik lielā mērā transplantēto nieru funkcionālā pilnvērtība atšķiras, ja nieres iegūtas no donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves, kuras gadījumā saglabāta hemodinamika, vai no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās, kuras gadījumā orgāni tiek pakļauti siltuma išēmijai. Aplūkots arī jautājums, kādas ir iespējas izmantot klīniski bioķīmiskus un morfoloģiskus kritērijus transplantāta funkcionālas pilnvērtības noteikšanai no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Veikts funkcionālas pilnvērtības salīdzinājums nieru transplantātiem, kas iegūti no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un pēc diagnosticētas smadzeņu nāves, identificēta biomarkieru izmantošanas lietderība nieru transplantātu funkcionālas pilnvērtības vērtēšanā, pētīta pretransplantācijas biopsijas nozīme nieru transplantācijas rezultātu prognozēšanā, kā arī noteikti kritēriji nieru transplantātu funkcionāla stāvokļa prognozēšanai agrīnā pēctransplantācijas periodā.

## SUMMARY

The doctoral thesis “Kidney transplantation from donors after cardiocirculatory death” has been developed in Rīga Stradiņš University Transplant laboratory and Latvian Transplant Center.

The aim of thesis to improve kidney transplant results from donors after cardiac death.

The use of the kidneys from donors after cardiac arrest are associated with substantial changes in the algorithm in evaluation of some factors affecting graft function in post-transplant period. Additional difficulties appear also in assessing warm ischemia and cold preservation time and their impact on graft functionality.

This doctoral thesis try to answer the main question – which factor have the main effect on functionality of kidney grafts and how the functionality of transplanted kidneys vary depending on the presence or absence of hemodynamic during the organ procurement. Another important issue was to analyse the use of clinical, biochemical and morphological criteria for the determination of graft functional condition from donors after cardiac arrest, in order to improve the use of kidneys from donors after cardiocirculatory death.

In this thesis was performed analysis of functional efficiencies of kidney transplants retrieved from donors after cardiac arrest and donors after diagnosed brain death, the use of some biomarkers for evaluation of kidney transplant function, the role pre-transplantation biopsy in predictions of kidney transplantation outcomes. Detected risk factors and criteria were used to establish forecasting formula to predict early post-transplant outcomes.

# SATURS

Saīsinājumi un definīcijas .....	5
1. Ievads .....	7
Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes .....	9
Darba novitāte .....	10
Pētījumu rezultātu aprobācija.....	11
2. LITERATŪRAS APSKATS.....	13
2.1. Mirušo donoru izmantošanas vēsturiskie aspekti .....	13
2.2. Donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās iedalījums kategorijās.....	16
2.3. Nieru bojājums kardiopulmonālas reanimācijas un smadzeņu nāves laikā .....	17
2.4. Mirušo donoru izmantošanas likumiskie aspekti, izmeklēšana un donēšanas kontraindikācijas.....	18
2.5. Orgānu izmantošanas īpatnības no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.....	19
2.5.1. Orgānu konservācija un izmantošana donoru sirdsdarbības apstāšanās gadījumā .....	19
2.5.2. Nieru transplantātu uzglabāšanas iespējas .....	22
2.6. Nieru transplantācijas rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves .....	23
2.7. Biomarkieru izmantošana donora nieru kvalitātes noteikšanā.....	25
3. MATERIĀLS UN METODES .....	28
3.1. Pētījuma populācija .....	28
3.2. Pētījuma donoru un recipientu izmeklēšana .....	32
3.3. Orgānu eksplantācijas, konservācijas un transplantācijas tehnika.....	36
3.4. Datu statistiskā analīze.....	40
4. REZULTĀTI.....	41
4.1. Transplantācijas rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves .....	46
4.2. Atlikta transplantāta funkcija un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās .....	49
4.3. Agrīna treme un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās.....	56
4.4. Transplantāta funkcija 12. mēnesī pēc operācijas un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās.....	63
5. DISKUSIJA.....	69
6. SECINĀJUMI .....	75
Darba zinātniskā un praktiskā nozīme .....	76
Praktiskās rekomendācijas.....	77
Pateicības.....	78
Literatūras saraksts .....	79

## SAĪSINĀJUMI UN DEFINĪCIJAS

### Darbā lietotie saīsinājumi

AF – atlikta transplantāta funkcija

AIL – aukstuma išēmijas laiks

ALT – alanīnaminotransferāze (U/L)

ANB – akūts nieru bojājums

AST – aspartātaminotransferāze (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 – recipiens, kas saņēmis nieri no donora pēc sirdsdarbības apstāšanās

R-DPSN – recipiens, 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)

## **Darbā lietotas definīcijas**

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

Agrīnais pēctransplantācijas 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 (10, 131–154). Citos gadījumos transplantāta funkcija tiek uzskatīta par primāro transplantāta funkciju (PF).

*Back table* procedūra – nieru transplantāta sagatavošana tieši pirms transplantācijas sākšanas.

Donora orgāna alokācija – saderīga donora un recipienta pāra piemeklēšana.

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

Preemtīva nieru transplantācija – nieru transplantācija pirms ir uzsākta nieru aizstājterapija.

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

## 1. IEVADS

Orgānu transplantācija ir viena no augsti tehnoloģiskām ārstēšanas metodēm, ko var pielietot pacientu ārstēšanai ar neatgriezenisku pašu orgānu bojājumu. Viens no orgānu transplantācijas veidiem ir nieres transplantācija.

Nieres transplantācija ir vienīgā terminālas stadijas hroniskas nieru slimības (HNS) ārstēšanas metode, kas nodrošina labāku pacientu pēctransplantācijas dzīvildzi, salīdzinot ar jebkuru citu nieru aizstājterapijas metodi (99, 2093–2109). Tā nodrošina arī labāku pacientu dzīves kvalitāti pēc nieres transplantācijas, salīdzinot ar dialīzi (1, 235–243; 31, 370–378; 36, 553–563), kā arī ir lētāka ārstēšanas metode, salīdzinot ar citiem nieru aizstājterapijas veidiem (6, 213–233). Tas padara nieres transplantāciju par izvēles ārstēšanas metodi terminālas stadijas HNS gadījumā.

Nieres transplantācijā izmanto divu veidu donorus – dzīvu vai mirušu donoru. Nieres transplantācija no dzīva donora nodrošina labākus pēctransplantācijas rezultātus, nekā izmantojot mirušu donoru. Tai ir vairākas priekšrocības, tomēr pastāv arī ierobežojoši faktori, kuru dēļ ne visiem terminālas stadijas HNS pacientiem iespējams veikt nieres transplantāciju no dzīva donora (9, 77–84), joprojām turpinās diskusija par iespējamu risku dzīva donora veselībai. Tieši tāpēc ik gadu vairums nieru transplantāciju tiek veikta, izmantojot nieres no mirušiem donoriem. Eiropas Savienībā 2013. gadā tika veiktas 19 227 nieru transplantācijas, no kurām 78,2% gadījumu tika izmantotas nieres no mirušiem donoriem (49, 3–31).

Pie mirušiem donoriem pieder gan donori pēc diagnosticētas smadzeņu nāves (DPSN), gan donori pēc sirdsdarbības apstāšanās (DPSA) jeb bioloģiskās nāves. Par ideālu mirušu donoru tiek uzskatīts jauna gadagājuma donors pēc konstatētas smadzeņu nāves, bez blakusslimībām un ar ideālām orgānu funkcijām. Pieaugot starpībai starp donororgānu piedāvājumu un pieprasījumu, pieauga nepieciešamība pēc mirušiem donoriem, bija jāpaplašina atlases kritēriji, kas tika definēti 1990. gadu sākumā. Protams, nieres transplantācijas rezultāti, izmantojot donorus ar paplašinātiem atlases kritērijiem, ir sliktāki, salīdzinot ar “ideāliem” mirušiem donoriem, taču šo donoru izmantošana ļauj uzlabot pacientu dzīvildzi, ja to salīdzina ar dzīvildzi dialīzē (71, 463–468). Arī donoru izmantošana ar paplašinātiem atlases kritērijiem nespēja līdz galam atrisināt donororgānu trūkumu.

Lai rastu jaunus donororgānu resursus, lielāka uzmanība tika pievērsta donoru veidam, kas tika izmantots orgānu iegūšanai transplantoloģijas vēstures sākumā – donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās. Eiropā 2004. gadā DPSA visvairāk izmantoja Nīderlandē – 6,81 donors uz 1 miljonu iedzīvotāju. Lielbritānijā 2004. gadā DPSA bija 1,5, Beļģijā – 0,48, Čehijā – 0,19, Austrijā – 0,37 uz 1 miljonu iedzīvotāju (48, 23–38). Līdz 2014. gadam DPSA



skaitis Nīderlandē pieauga līdz 7,9, Lielbritānijā – līdz 8,0, Beļģijā – līdz 7,5, Čehijā – līdz 0,4, Austrijā līdz 0,5 uz 1 miljonu iedzīvotāju (50, 3–32). Latvijā DPSA tiek izmantoti kopš nieru transplantācijas pirmsākumiem – 1973. gada, un 2014. gadā šo donoru bija 4,5 uz 1 miljonu iedzīvotāju (50, 3–32).

Vērtējot nieru kvalitāti no DPSA, būtiski mainās vērtēšanas algoritms vairākiem faktoriem: agonālā perioda ilgums, kontrolēta sirdsdarbības apstāšanās, minimālā perioda noteikšana no sirdsdarbības apstāšanās līdz brīdim, kad var sākt orgānu eksplantāciju utt. Rodas grūtības, vērtējot siltuma išēmijas un aukstuma konservācijas laika ietekmi uz transplantāta funkcionālo pilnvērtību.

Savā darbā mēģināju atbildēt uz galveno jautājumu – cik lielā mērā transplantēto nieru funkcionālā pilnvērtība atšķiras, ja tās iegūtas no donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves vai pēc sirdsdarbības apstāšanās. Aplūkoju arī iespējas izmantot klīniski bioķīmiskus un morfoloģiskus kritērijus transplantāta funkcionālās pilnvērtības noteikšanai no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Transplantoloģijas laboratorijā un Latvijas Transplantācijas centrā. Autors izsaka lielu pateicību šo zinātniski praktisko vienību darbiniekiem par palīdzību un līdzdalību pētījuma veikšanā.

## **DARBA MĒRĶIS, 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 imunoreaktivitātes, iekaisuma un hemodinamiskā stāvokļa biomarkieru 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, kas iegūti 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 glomerulāras un intersticiālas 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., Ševeļovs 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 Latvijā 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, 24<sup>th</sup> International Congress of the Transplantation Society Vācijā, Berlīnē, 18.07.2012. (stenda referāts)

- Malcevs A., Jushinskis J., Trushkovs S., Amerika D., Rozentals R. Donor kidney “0” puncture biopsy results as a predicting factor for graft function. The 16<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Vīne, Austrija. 8.–11.09.2013. (stenda referāts)
- Jushinskis J., Malcevs A., Suhorukovs V., Ziedina I., Rozentals R. Delayed and immediate renal graft function – 5-year outcomes. The 16<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Vīne, Austrija. 8.–11.09.2013. (stenda referāts)
- 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. (stenda referāts)
- Jusinskis J., Trofimovicha A., Ziedina I., Rozental R., Suhorukov V., Malcev A. Kidney exchange program between Latvia and Estonia – 5-year outcomes. 17<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Beļģija, Brisele. 13.–16.09.2015. (stenda referāts)
- 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. (mutvārdu referāts)

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

### 2.1. Mirušo donoru izmantošanas vēsturiskie aspekti

Lai gan orgānu transplantācijas vēsture ir īsa, salīdzinot ar visas medicīnas vēsturi, nieres, tāpat kā citu orgānu transplantācija, mūsdienās kļuvusi par drošu un plaši izmantojamu ārstēšanas metodi. Tikai pagājušā gadsimta sākumā droša orgānu heterotransplantācija šķita neiespējama. Eksperimentālā nieru transplantācija ar dzīvniekiem pierādīja, ka nieres transplantācija ir tehniski iespējama un transplantāts ir dzīvotspējīgs, taču tikai autotransplantācijas gadījumā. Heterotransplantāti tika pakļauti tremes reakcijai un neizdzīvoja. Tika veikti arī nieru transplantācijas mēģinājumi cilvēkiem, izmantojot gan dzīvus, gan mirušus donorus, taču sākumā visi transplantāti vai nu nefunkcionēja vispār, vai arī funkcionēja īslaicīgi un tika atgrūsti (80, 315–317; 53, 1–6).

Pirmā veiksmīgā nieres transplantācija no cilvēka cilvēkam tika veikta 1954. gada 23. decembrī Bostonā, ASV. *Joseph Murray* un *Hartwell Harrison* veica nieres transplantāciju starp identiskiem dvīņiem, tādā veidā nepakļaujot transplantātu imunoloģiskai recipienta organisma agresijai (66, 118–119). Arī turpmāk nieru transplantācija starp identiskiem dvīņiem bija veiksmīga, taču visi mēģinājumi veikt nieres transplantāciju, neizmantojot identiskus dvīņus, bez imūnsupresīvas terapijas vai cita veida imunitāti nomācošas darbības beidzās ar agresīvu tremes reakciju un transplantāta zudumu (94, 431–446).

Lai pasargātu transplantātu no tremes reakcijas, 20. gadsimta 50.–70. gados sāka izmantot glikokortikoīdu un azatioprīna kombināciju. Šāda imūnsupresīva terapija spēja nodrošināt toreiz pieņemamu transplantāta dzīvildzi (5 gadu nieres transplantāta dzīvildze no miruša donora bija 30–50%), taču akūtas tremes reakcijas biežums pirmajā pēctransplantācijas gadā bija lielāks par 50%. Pēc Ciklosporīna A atklāšanas un ieviešanas pagājušā gadsimta 80. gados, krasi uzlabojās transplantācijas rezultāti un mazinājās akūtas tremes reakcijas biežums, padarot nieres transplantāciju par drošu un efektīvu ārstēšanas metodi (29, 785 – 788). Kopš tā laika transplantoloģijas imūnsupresija turpina attīstīties, uzlabojot transplantācijas rezultātus un novirzot imūnsupresīvās terapijas problēmu otrajā plānā.

Par galveno transplantoloģijas uzdevumu pēdējos 25 gados kļuvusi donororgānu trūkuma risināšana. Donoru orgānu trūkums ir universāla problēma un lai mazinātu starpību starp donororgānu pieprasījumu un piedāvājumu, radās nepieciešība izmantot donorus, kas neatbilda vispārpieņemtajiem standartatlasē kritērijiem un 1990. gadu sākumā tie tika

definēti kā donori ar paplašinātiem atlases kritērijiem. Šajā grupā ietilpa donori pēc 60 gadu vecuma, vai 50–59 gadu vecumā ar vismaz diviem šādiem raksturlielumiem: nāves cēlonis ir cerebrovaskulārs notikums, preeksistējoša hipertensija vai pēdējais kreatinīna līmenis sērumā ir augstāks par 1,5 mg/dl (71, 463–468).

Neraugoties uz aktīvu donoru atklāšanu un izmantošanu, kā arī nieru transplantāciju no donoriem ar paplašinātiem kritērijiem, recipientu skaits turpina augt daudz ātrāk par transplantāciju skaitu (12, 34–38). Donoru skaits, kuri atbilst donoru ar smadzeņu nāvi kritērijiem, paliek nemainīgs, un, sasniedzot maksimālo līmeni, to daudzums nespētu nodrošināt adekvātu orgānu daudzumu, pat ja tiktu identificēts un izmantots katrs donors pēc smadzeņu nāves. Lai palielinātu nieru transplantātu daudzumu, nepieciešams identificēt citus donororgānu resursus. Viens no tiem ir izmantot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Pirmās nieru transplantācijas tika veiktas no mirušiem donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās (53, 1–6). Sirdsdarbības apstāšanās bija vienīgais nāves cēlonis līdz brīdim, kad 1968. gadā Hārvardā tika ieviesta “neatgriezeniskās smadzeņu komas” definīcija, kas mūsdienās atbilst “galvas smadzeņu nāves” jēdzienam (16, 337–340). Taču bija nepieciešami vairāki gadi, līdz smadzeņu nāves jēdziens tika akceptēts mediķu un pēc tam arī pārējā sabiedrībā. Visu šo laiku nieru transplantācijai no mirušiem donoriem tika izmantoti DPSA.

Galvas smadzeņu nāves diagnostika atklāja vēl vienu mirušo donoru avotu. Saglabāta asinsrite un tātad trūkstoša siltuma išēmijas negatīva ietekme kļuva par iemeslu plašākai donoru izmantošanai pēc diagnosticētas smadzeņu nāves, novirzot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās otrajā plānā. Samērā lielā pieredze ar DPSA, transplantoloģijas tehnoloģiju attīstība un pastāvīgs donororgānu trūkums sekmēja arī turpmāku DPSA izmantošanu. Turpinot izmantot DPSA, kļuva nepieciešams unificēt dažādus kritērijus un jēdzienus. 1995. gadā Māstrihtā sanāca pirmā starptautiskā darba grupa, kuras mērķis bija risināt praktiskas un ētiskas dabas jautājumus saistībā ar DPSA izmantošanu. Tika izstrādāta DPSA klasifikācija četrās kategorijās, noteikts minimāli pieļaujamais laiks starp sirdsdarbības apstāšanos un orgānu eksplantācijas sākšanu, kas tika definēts kā nepieskāšanās periods, kā arī tika noteikti sirdsdarbības apstāšanās neatgriezeniskuma kritēriji (53, 1–6). Jāpiebilst, ka vienas un tās pašas donoru grupas nosaukšanai tiek izmantoti divi nosaukumi – *Non-heart-beating donors* (NHBD) jeb donors pēc sirdsdarbības apstāšanās un *Donor after cardiac death* (DCD) jeb donors pēc kardiālas / kardiocirkulāras nāves. DCD nosaukumu vairāk izmanto Kanādā un ASV (53, 1–6). Sakarā ar vārda “nāve” trūkumu NHBD nosaukumā arvien biežāk arī Eiropā izmanto DCD (šajā darbā DPSA) nosaukumu, jo tas skaidri definē, ka donēšana notiek pēc donora nāves.

*Daemen* ar līdzautoriem konstatēja, ka DPSA izmantošana var būtiski palielināt nieru transplantāciju skaitu, apstādinot gaidītāju saraksta pieaugumu un pat iespējams to samazinot (26, 149–154). Joprojām pastāv uzskats, ka transplantācija no DPSA nav droša un ja pacientam ir iespēja sagaidīt transplantātu no DPSN, atrodoties dialīzē, gan transplantācijas iznākums, gan recipienta dzīvildze būtu labāki. Snoeijs u.c. kohortas pētījumā pierāda, ka, veicot nieru transplantāciju no DPSA, mirstības risks samazinās par 56%, salīdzinot ar atrašanos hemodialīzē, gaidot transplantātu no DPSN (91, 1015–1021). Akceptējamie nieru transplantācijas rezultāti no DPSA un donororgānu trūkums ir galvenie iemesli, kāpēc šie donori tiek izmantoti arvien biežāk. Tā, piemēram, ASV nieru transplantāciju īpatsvars no DPSA, 1998. gadā bija 1,4% un līdz 2011. gadam pieauga līdz 15,8% (59, 11–46).

Lai precizētu DPSA izmantošanu Eiropas valstīs, aptaujā, kurā piedalījās 27 Eiropas Savienības valstis, tika analizētā DPSA izmantošana. No 27 valstīm 10 izmantoja DPSA orgānu iegūšanai un tikpat daudz plānoja šādas programmas ieviešanu. Jāatzīmē, ka 6 valstīs DPSA izmantošana aizliegta ar likumu, tās ir, Somija, Vācija, Grieķija, Polija, Portugāle un Luksemburga. Lielāka daļa orgānu no DPSA iegūti no III kategorijas donoriem, tikai divas valstis – Spānija un Francija – ziņoja par aktīvo nekontrolējamo DPSA izmantošanu. – DPSA īpatsvars sasniedz līdz pat 50% no visiem mirušiem donoriem, taču šo donoru orgāni ne vienmēr tiek akceptēti transplantācijai un donoru īpatsvars, no kuriem transplantācijai izmantots kaut viens orgāns, svārstās no 68% līdz 93%. Salīdzinot nieru transplantācijas rezultātus starp nekontrolētiem un kontrolētiem donoriem, primāri nefunkcionējošu transplantātu daudzums neatšķiras starp abām grupām. Atlikta transplantāta funkcijas attīstības risks ir trīs reizes augstāks recipipientiem, kas ieguvuši transplantātu no nekontrolētiem donoriem (OR = 3,09,  $p < 0,001$ ), taču viena gada transplantāta dzīvildze ir labāka tieši gadījumos, kad transplantācija veikta no nekontrolētiem donoriem (88,9% vs. 85,9%,  $p = 0,04$ ). Arī citu orgānu (aknas, plaušas) transplantācijas gadījumi uzradīja akceptējamus rezultātus (33, 676–686).

Var secināt, ka DPSA izmantošana kļuvusi par neatņemamu donoru avotu vairākās Eiropas valstīs. Vēl vairāk, pozitīva pieredze ar šīs grupas donoru izmantošanu un pastāvīgs donororgānu trūkums ir iemesli, kādēļ vairākās valstīs (Kipra, Igaunija, Luksemburga, Norvēģija, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovākija, Slovēnija un Zviedrija), kurās DPSA šobrīd netiek izmantoti, plāno šīs programmas ieviešanu.



## 2.2. Donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās iedalījums kategorijās

Viens no jautājumiem, kas 1995. gadā tika apspriests Māstrihtā, bija DPSA iedalījums kategorijās. Atbilstoši prognozējamam siltuma išēmijas ilgumam tika definētas četras donoru kategorijas (2.1. tabula) (52, 2893–2894).

2.1. tabula

**Māstrihtas darba grupas izstrādāts DPSA iedalījums**

Kategorija	Sirdsdarbības apstāšanās	Sirdsdarbības apstāšanās laiks	Darbība
I	Nekontrolējama	Nāve ārpus slimnīcas bez medicīnas personāla klātbūtnes un aculieciniekiem.	Audu transplantācija
II	Nekontrolējama	Nāve ārpus slimnīcas, medicīnas personāla klātbūtnē. Neveiksmīga kardiopulmonāla reanimācija.	Audu transplantācija
III	Kontrolējama	Dzīvības uzturošas terapijas atcelšana	Orgānu transplantācija
IV	Kontrolējama	Sirdsdarbības apstāšanās smadzeņu nāves laikā	Orgānu transplantācija

Pirmā un otrā kategorijā ietilpst donori pēc negaidītas sirdsdarbības apstāšanās ārpus medicīnas iestādes, tātad ar ilgāku prognozējamo siltuma išēmijas laiku. Šī donoru grupa tiek saukta arī par “nekontrolējamajiem” donoriem un sākumā tie netika uzskatīti par iespējamajiem orgānu donoriem, bet tikai par audu donoriem. Trešās kategorijas donoru grupā ietilpst pacienti ar smagu, neatgriezenisku un ar dzīvību nesavienojamu orgānu vai orgānu sistēmu bojājumu, kura gadījumā neatkarīgi no iespējamās orgānu donēšanas tiek pieņemts lēmums par dzīvības uzturošas terapijas pārtraukšanu. Ceturtās kategorijas donoriem sirdsdarbības apstāšanās notiek smadzeņu nāves diagnostikas laikā vai pēc tās. Gan trešās, gan ceturtās kategorijas donori tiek uzskatīti par “kontrolējamajiem”, jo sirdsdarbības apstāšanās laiks ir prognozējams un paredzams. Vēlāk DPSA iedalījumu kategorijās sāka saukt par “Māstrihtas klasifikāciju”.

Plašāka DPSA izmantošana lika veikt dažādas Māstrihtas klasifikācijas pārmaiņas. Tā, piemēram, otrās kategorijas donori, kas 1995. gadā tika atzīti par derīgiem tikai audu transplantācijai, šobrīd tiek uzskatīti par potenciālu resursu orgānu transplantācijai (78, 741–744; 81, 477–481) un dažās valstīs tiek izmantoti orgānu transplantācijai ar akceptējamiem rezultātiem (33, 676–686; 105, R217). Lai gan nekontrolējamie DPSA retāk tiek izmantoti orgānu iegūšanā, salīdzinot ar kontrolētiem DPSA, kas saistīts ar pagarinātu siltuma išēmijas laiku un līdz ar to lielāku orgānu išēmisko bojājumu, nepārsniedzot maksimāli pieļaujamo siltuma išēmijas laiku, orgānu transplantācija no šiem donoriem ir iespējama un droša.

Lai nodrošinātu sekmīgu DPSA izmantošanu, nepieciešama precīza procesa koordinācija no potenciāla donora transportēšanas no notikuma vietas uz slimnīcu, ja sirdsdarbības apstāšanās notikusi ārpus slimnīcas, līdz ātrai un precīzai orgānu konservācijas uzsākšanai. Viens no būtiskākajiem kritērijiem ir sirdsdarbības apstāšanās liecinieku klātienē, kas nodrošina precīzu siltuma išēmijas laika noteikšanu. Svarīgs faktors nekontrolējamu DPSA atlasē ir arī donora vecums un kardiopulmonālas reanimācijas laiks (47, 1427–1434).

Lielbritānijā standarta Māstrihtas klasifikācija papildināta ar piekto kategoriju – negaidīta sirdsdarbības apstāšanās, pacientam atrodoties stacionārā. Šis donoru veids paredz īsāku siltuma išēmijas laiku nekā pirmās un otrās kategorijas donoriem, bet ilgāku nekā trešās un ceturtās kategorijas donoru gadījumā (13, 265–270).

LTC tiek izmantoti DPSA, kuru sirdsdarbības apstāšanās notikusi intensīvas terapijas un/vai reanimācijas nodaļā, panākot minimālu laiku starp sirdsdarbības apstāšanos un kvalitatīvas kardiopulmonālas reanimācijas (KPR) uzsākšanu, ko veic profesionāli apmācīts personāls. Var secināt, ka LTC izmantotie donori visvairāk atbilst Māstrihtas trešās kategorijas donoriem, bet bez dzīvības uzturošas terapijas atcelšanas.

### **2.3. Nieru bojājums kardiopulmonālas reanimācijas un smadzeņu nāves laikā**

Donoru nieru išēmisks bojājums notiek gan sirdsdarbības apstāšanās laikā, gan smadzeņu nāves iespaidā. Lai gan DPSA gadījumā siltuma išēmijas radīts donororgānu bojājums ir izteiktāks, tas pastāv arī DPSN donoriem, kur tas tiek papildināts ar imunoloģisko aktivāciju.

Normālos apstākļos nieri apasiņo līdz 25% no sirds izviedes un lielākā daļa tiek novirzīta uz nieres garozas zonu, no kurienes asinis virzās uz serdes zonu. Tādā veidā garozas zona saņem asinis ar lielāku  $pO_2$  nekā serdes zona (54, 417–430). Išēmijas izraisīts nieru bojājums sākumā skar ārējas serdes reģionu, un izpaužas ar kanāliņu nekrozi. Glomerulārā zona parasti paliek neskarta. Jāatzīmē, ka, atjaunojoties normālai asinsritei garozā, serdes išēmija var turpināties samazinātās asinsrites un reducētas skābekļa koncentrācijas dēļ, sekmējot labāku apasiņošanu nefronu segmentam ar augstu enerģijas patēriņu (27, 1503–1520). Pēc išēmijas izraisītas tubulāras nekrozes proksimālie kanāliņi var reģenerēt pēc adekvātas asinsrites atjaunošanās (54, 417–430).

Kardiopulmonālas reanimācijas laikā tiek nodrošināta 30–40% no sirds izviedes (74, 1819–1823). Išēmisks bojājums, kas skar visus orgānus un orgānu sistēmas, atkarīgs no vairākiem faktoriem – gan no pacienta stāvokļa pirms sirdsdarbības apstāšanās (ilgstoša hipotensija, kardiopulmonāla mazspēja, hipohidrātācija, lielas devas vazopresoru lietošana u.

c.), gan no KPR kvalitātes (komandas spēja nodrošināt optimālu sirds netiešu masāžu visas KPR laikā, mākslīgās plaušu ventilācijas kvalitāte u. c.).

Pastāv vairāki riska faktori, kas nosaka akūtu nieru bojājumu (ANB) KPR laikā. *Tujjar* ar līdzautoriem konstatēja, ka neatkarīgi ANB noteicošie faktori pēc KPR ir lielāks pacientu vecums, lielāka epinefrīna deva KPR laikā, pozitīvs šķidrums līdzsvars, šoka stāvoklis, kura ārstēšanai lietoti vazopresori un hroniska nieru slimība. KPR ilgums netika identificēts kā neatkarīgais noteicošais ANB attīstības faktors (101). Arī *Domanovits* ar līdzautoriem secina, ka neatkarīgi akūtas nieru mazspējas noteicošie faktori pēc KPR ir hroniska sirds mazspēja, arteriāla hipertensija anamnēzē un kopēja epinefrīna deva KPR laikā. Arī šajā pētījumā sirdsdarbības apstāšanās ilgums nav noteicošais faktors nieru mazspējas attīstībai (32, 1194–1199).

Nedrīkst aizmirst arī negatīvo smadzeņu nāves ietekmi uz visiem orgāniem un orgānu sistēmām. Galvas smadzeņu nāves laikā sākumā tiek novērota hipertensija un bradikardija, ko izraisa smadzeņu stumbra kompresija tieši smadzeņu nāves brīdī. Šo stāvokli pēc 15 minūtēm, nomaina kateholamīnu “vētra”, kā arī hormonāla “vētra”, kuras dēļ rodas noturīga hipotonija un hemodinamiska nestabilitāte. Šie stāvokļi izraisa orgānu hipoperfūziju, nierēs izraisot tubulāru nekrozi. Smadzeņu nāve izraisa nespecifisku nieru endotēlija bojājumu, kā arī palielina orgānu imunogenitāti (44, 101–123). Izmantojot dzīvnieku modeli, tika pierādīta negatīva ilgstošas smadzeņu nāves ietekme uz nieru funkciju, kā arī imunoloģiska aktivācija. Abi šie faktori var negatīvi ietekmēt transplantācijas rezultātus, kā arī palielināt tremes attīstības iespējamību (102, 1874–1882).

Jāsecina, ka gan sirdsdarbības apstāšanās, gan smadzeņu nāves gadījumā donora nieru bojājums ir neizbēgams.

#### **2.4. Mirušo donoru izmantošanas likumiskie aspekti, izmeklēšana un donēšanas kontrindikācijas**

Latvijā mirušu donoru orgānu izmantošanu nosaka Latvijas Republikas likums “Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošana medicīnā” (2), ka arī spēkā esošie Ministru kabineta noteikumi un to grozījumi (5; 4). Donora nāve tiek diagnosticēta atbilstoši Ministru kabineta noteikumiem Nr. 215 “Kārtība, kādā veicama smadzeņu un bioloģiskās nāves fakta konstatēšana un miruša cilvēka nodošana apbedīšanai” (3).

Lai varētu garantēt drošu transplantācijas procesu, tiek veikta obligāta donoru klīniski laboratoriskā, imunoloģiskā un virusoloģiskā izmeklēšana (7, 39–46), kurā ietilpst:

- asins grupas noteikšana;
- HLA tipēšana;
- individuāla saderības raudze (*cross-match*);
- nieru funkcijas noteikšana (kreatinīns, urīnviela, kālijs, nātrijs);
- iekaisuma marķieris (CRO);
- HBsAg;
- antivielas pret HCV, HIV, CMV (IgG un IgM), EBV, sifilisu.

Nieru iegūšanai no mirušiem donoriem pastāv absolūtas kontrindikācijas, kas ir vienādas gan DPSSA, gan DPSSN (35, 135–168):

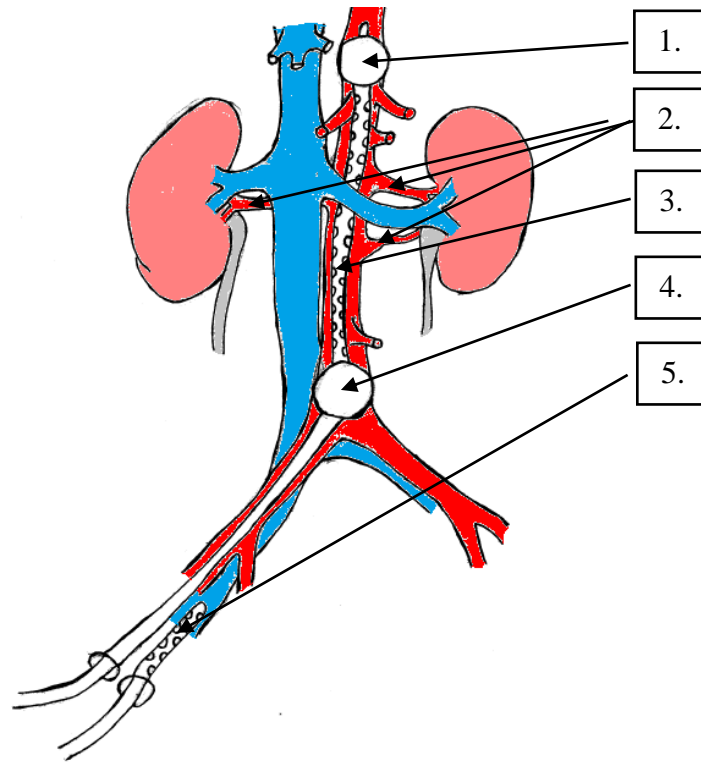
- ļaundabīgs audzējs (izņemot galvas smadzeņu audzēju bez invāzijas un metastazēšanās);
- antivielas pret HIV;
- aktīva infekcija un nekontrolējama septicēmija;
- izteiktas patoloģiskas pārmaiņas nierēs;
- izteiktas pārmaiņas nieru asinsvados;
- smaga arteriāla hipertensija;
- sistēmiskas slimības;

## **2.5. Orgānu izmantošanas īpatnības no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās**

### **2.5.1. Orgānu konservācija un izmantošana donoru sirdsdarbības apstāšanās gadījumā**

DPSSA izmantošanas gadījumā būtiskāka ir iespēja ātri uzsākt un nodrošināt augstā kvalitātē orgānu konservācijas procesu. Orgānu konservācijas laikā notiek asins aizstāšana ar speciāli izstrādātu konservējošu šķīdumu, kā arī orgānu temperatūras pazemināšana, samazinot šūnu metabolisko aktivitāti un audu tūsku, neitralizējot intracelulāro acidozi un novēršot aktīvu skābekļa molekulu veidošanos. Šobrīd orgānu konservācijai klīniskā praksē izmanto piecus konservējošo šķīdumu veidus(44, 101–123), Latvijā izmanto *histidine-triophane-ketoglutarat* (HTK) šķīdumu *Custodiol®* (7, 39–46).

1975. gadā *Garcia-Rinaldi* ar līdzautoriem, risinot problēmu ar orgānu konservāciju donora sirdsdarbības apstāšanās gadījumā, izstrādāja katetra dizainu, kas ļāva uzsākt orgānu konservāciju bez plašas operatīvas iejaukšanas. Katetrs tiek ievadīts vēdera aortā, izmantojot cirkšņa artērijas pieeju un nodrošinot konservējošā šķīduma plūsmu izolētā aortas daļā, kurā atrodas arī nieru artērijas (2.1. attēls) ( 40, 576–584).



2.1. att. Nieru konservācijas princips, izmantojot divbalonu trīslūmenu katetru  
(Dr. Viktora Šeļova zīmējums, LTC)

1. – katetra distālais balons; 2. – nieru artērijas; 3. – katetra daļa, caur kuru notiek konservējošā šķiduma plūsma;  
4. – katetra proksimālais balons; 5. – katetra venozās sistēmas drenāžai

Katetrs ar nelielām modifikācijām tiek izmantots arī tagad. Lai nodrošinātu venozās sistēmas drenāžu, izmanto Foliya katetru vai jebkuru citu drenāžas sistēmu, ko implantē *v. femoralis*. Šai tehnikai ir savas priekšrocības: konservāciju var uzsākt ķirurgs ar minimālu pieredzi orgānu konservēšanā un donēšanā; konservācijas uzsākšanai nav nepieciešama operācijas zāle, un to var uzsākt reanimācijas vai uzņemšanas nodaļā; dažās valstīs, kur orgānu donēšanai nepieciešama obligāta donora radnieku piekrišana, konservāciju var uzsākt bez legālas piekrišanas saņemšanas (47, 1427–1434). Taču pastāv arī trūkumi – konservējošā šķiduma plūsmas ātrums ir lēnāks, jo katetra diametrs ir mazāks, salīdzinot ar laparotomijas laikā lietojamo kanili. Jāuzsver arī lokālas aukstuma (kūstoša ledus) aplikācijas neiespējamība. Tāpēc donoru orgānu temperatūras mazināšanās nav adekvāta un siltuma išēmijas negatīva iedarbība turpinās arī pēc konservācijas uzsākšanas līdz brīdim, kad tiek veikta laparotomija un lokāla aukstuma aplikācija (14, 117–129). Lai risinātu šo problēmu Vašingtonā tika izstrādāta sistēma, kas ļauj veikt nepārtrauktu intraabdominālas telpas atdzēsēšanu, izmantojot divus laparoskopiskus troakārus, ievadītus vēdera dobumā un caur kuriem notiek auksta šķidruma cirkulācija. Šīs sistēmas izmantošana ļāva uzlabot nieru transplantācijas rezultātus no DPSA, veicot orgānu konservāciju ar divbalonu trīslūmenu katetra palīdzību (56, 188).

Cita iespēja veikt efektīvu orgānu konservāciju un atdzesēšanu ir ātra laparotomija, kam seko abdominālo asinsvadu kanilācija un konservējoša šķīduma ievade. Šī metode garantē labāku konservāciju, jo tiek izmantotas liela diametra kaniles, kas nodrošina ātru konservējoša šķīduma plūsmu. Jāatzīmē arī iespēju veikt intraabdominālu kūstoša ledus aplikāciju, kas paātrina orgānu atdzišanu un mazina siltuma išēmijas laiku. Protams, šī tehnika var tikt izmantota tikai gadījumos, kad ir legāla donora vai piederīgo piekrišana, ir pieejama īpaši apmācītu transplantologu brigāde un tikai operācijas zāles ietvaros. Snoeijs ar līdzautoriem, salīdzinot orgānu transplantācijas rezultātus no DPSA, konservācijai izmantojot divbalonu trīslūmenu katetru un ātru laparotomiju, secina, ka konservācija ar laparotomijas pieeju nodrošina labākus pēctransplantācijas rezultātus (90, 844–852). Jāatzīmē arī komplikāciju iztrūkums, kas var rasties divbalonu trīslūmenu katetra implantācijas laikā (neprecīza katetra lokalizācija, intraaortālu balonu plīsums).

Pielietojot modernas medicīnas tehnoloģijas, piemēram, ekstrakorporāla membrānas oksigenēšana (ECMO), kas primāri vērsta uz pacienta dzīvības saglabāšanu, iespējams var mazināt siltuma išēmijas izraisītu bojājumu un uzlabot orgānu transplantācijas rezultātus (44, 101–123). Tā kā ECMO primāri ir dzīvības uzturošas terapijas sastāvdaļa, orgānu donēšanas gadījumā procedūru sauc par “ekstrakorporālu atbalstu” (83, 328–334) vai “normotermisku reģionālu perfūziju” (72, 2846–2854).

Procedūras būtība ir nodrošināt oksigenēto asins cirkulāciju norobežotā donora organisma daļā pēc sirdsdarbības apstāšanās, tādā veidā mazinot siltuma išēmijas laiku, atjaunojot enerģētiskos resursus, kā arī izvadot toksiskus metabolītus no transplantācijai paredzētiem orgāniem. Izmantojot normotermisko reģionālo perfūziju, iespējams uzlabot orgānu kvalitāti un līdz ar to arī pēctransplantācijas rezultātus (83, 328–334). Šī metode tiek izmantota abdominālo orgānu funkcionalitātes saglabāšanai un tā kā šī nav orgānu konservācijas metode, procedūras beigās nepieciešams veikt orgānu perfūziju ar aukstu konservējošo šķīdumu.

Latvijas Transplantācijas centrā tiek izmantota ātrā laparotomija ar intraabdominālu asinsvadu kanilāciju un orgānu konservāciju, papildinot orgānu atdzesēšanu ar intraabdominālu kūstoša ledus aplikāciju.

Ir izstrādātas vairākas metodes, lai optimizētu un uzlabotu orgānu konservācijas kvalitāti. Orgānu konservācijas metodes izvēle atkarīga, gan no valsts likumiskiem aspektiem, gan transplantācijas centra iespējām.

## 2.5.2. Nieru transplantātu uzglabāšanas iespējas

Transplantoloģijas pirmsākumos kļuva skaidrs, ka nepieciešama orgānu uzglabāšana no eksplantācijas, līdz asinsrites atjaunošanai jau recipienta organismā. Mūsdienās plaši tiek lietotas divas donora nieru uzglabāšanas tehnikas – statistiska aukstuma konservācija un hipotermiska mašīnas perfūzija. Statiskās aukstuma konservācijas princips ir donororgāna asins aizstāšana ar konservējošu šķīdumu, temperatūras pazemināšana un turpmāka uzglabāšana aukstuma konteinerā līdz transplantācijas uzsākšanai (11, 67–76). Hipotermiskās mašīnas perfūzijas gadījumā orgāni arī tiek “atskaloti” ar konservējošu šķīdumu un atdesēti, bet atšķirībā no statiskās uzglabāšanas, donora nieres tiek ievietotas speciāli izveidotā ierīcē, kur tiek nodrošināta nepārtraukta auksta (1–10 °C) konservējoša šķīduma cirkulācija caur nieres asinsvadiem (93, 604–613).

Mašīnas perfūzija tika izmantota jau transplantoloģijas pirmsākumos. Sākumā statistiska aukstuma konservācija nenodrošināja labus rezultātus un drošu ilgstošu orgānu uzglabāšanu. Kļuva nepieciešams izveidot sistēmu, kas ļautu uzglabāt donoru orgānus ilgāk. *Belzer* izveidoja un ieviesa klīniskā praksē pirmo mašīnu nieru perfūzijai (62, 31–49). Mašīnas perfūzija plaši tika izmantota līdz 1960. gadu beigām, kad *Geoffrey Collins* radīja konservējošu šķīdumu, kas ļāva veikt drošu, līdz pat 30 stundām ilgu statisko orgānu aukstuma konservāciju (25, 1219–1222). Kopš tā laika mašīnas perfūzija tika novirzīta otrā plānā un statistiska aukstuma konservācija ātri ieguva atzinību un tika izmantota arvien biežāk, toreiz nodrošinot pat labākus transplantācijas rezultātus (73, 64–68).

Neapšaubāmi, statistiska aukstuma konservācija ir vienkāršākā donororgānu uzglabāšanas metode. Tā neprasa papildu aprīkojumu un finansiālu ieguldījumu, kā arī nav nepieciešams speciāli apmācīts personāls, kas uzrauga orgānus uzglabāšanas laikā. Taču tai ir arī savi trūkumi – ir noteikts maksimāli pieļaujamais laiks orgānu uzglabāšanai statiskajā aukstuma konservācijā, kas atkarīgs no konservējamā orgāna un pielietotā konservējošā šķīduma

(11, 67–76). Lietojot statisko aukstuma konservāciju, nav iespējams izsekot donororgāna funkcionālam stāvoklim uzglabāšanas laikā. Pieaugot orgānu izmantošanai no paplašināto kritēriju donoriem un DPSA, transplantācijas rezultāti pasliktinājās – pieauga atlikto transplantāta funkciju, kā arī primāri nefunkcionējošo transplantātu biežums. Mašīnas perfūziju atsāka lietot, ar mērķi uzlabot orgānu kvalitāti, samazināt komplikāciju biežumu, kā arī veikt orgānu funkcionālo rādītāju noteikšanu uzglabāšanas laikā, nosakot orgānu kvalitāti (19, 339–347).

## 2.6. Nieru transplantācijas rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves

Veikti daudzi pētījumi, lai noskaidrotu nieru transplantācijas rezultātus no DPSA. Šajā nodaļā sniegta informācija par dažiem pētījumiem, kas atspoguļo DPSA izmantošanas rezultātus dažādos transplantācijas centros.

Kohortas pētījumā, ko veica *Summers* un citi, tika analizēti 9134 nieru transplantācijas gadījumi – 8289 nieru transplantācijas no DPSN un 845 nieru transplantācijas no kontrolētiem DPSA. Dati iegūti no Lielbritānijas transplantācijas reģistra. Piecu gadu nieru transplantātu dzīvildze neatšķiras transplantātiem, kas iegūti no DPSN un DPSA (HR = 1,01, 95% CI = 0,83–1,19, p = 0,97). Faktori, kas negatīvi ietekmē nieru transplantātu dzīvildzi ir palielināts donora un recipienta vecums, aukstuma išēmijas laiks ilgāks par 12 stundām un atkārtota transplantācija. Atlikta transplantāta funkcija (AF) un siltuma išēmijas laiks neietekmē transplantācijas iznākumu (96, 1303–1311).

Citā kohortas pētījumā ar 6490 nieru transplantācijām no miruši donoriem veiktām 23 transplantācijas centros Lielbritānijā laika posmā no 2005. gada sākuma līdz 2010. gada novembrim *Summers* un citi konstatēja, ka transplantātu dzīvildze neatšķiras transplantātiem, kas iegūti no DPSN un DPSA (HR = 1,14, 95% CI = 0,95– 1,36, p = 0,16). Donoriem pēc 60 gadu vecuma, salīdzinot ar donoriem vecumā līdz 40 gadiem, bija vērojams lielāks transplantātu zudums gan DPSA, gan DPSN grupās (HR = 2,35, 95% CI = 1,85–3,00, p < 0,001), taču donoriem pēc 60 gadu vecuma DPSA grupā nebija sliktāka transplantāta dzīvildze, salīdzinot ar tā paša vecuma donoriem DPSN grupā (p = 0,30). Atlikta transplantāta funkcija biežāk tika novērota DPSA grupā, taču tā neietekmēja transplantāta funkciju vai dzīvildzi. Aukstuma išēmijas laiks, kas ilgāks par 24 stundām, salīdzinot ar aukstuma išēmijas laiku mazāku par 12 stundām, saistīts ar sliktāku transplantāta dzīvildzi DPSA grupā, salīdzinot ar DPSN grupu (HR = 2,36, 95% CI = 1,39– 4,02, p = 0,004). Jāatzīmē, ka Lielbritānijā tiek izmantoti kontrolējami Māstrihtas trešās kategorijas DPSA ar prognozējamu un īsāku siltuma išēmijas laiku nekā nekontrolējamu DPSA gadījumā, kas arī izskaidro labus DPSA izmantošanas rezultātus. Viena no svarīgākām problēmām DPSA izmantošanā ir aukstuma išēmijas laika mazināšana, kas būtiski var ietekmēt nieru transplantācijas rezultātus no DPSA (97, 727–734).

*Hoogland* un citi salīdzināja nieru transplantācijas rezultātus no kontrolētiem un nekontrolētiem DPSA. Tika veikta retrospektīva analīze par 535 nieru transplantācijas gadījumiem no DPSA donoriem (267 transplantācijas no nekontrolētiem un 268 no kontrolētiem donoriem). Agrīna transplantātu funkcija neatšķīrās starp grupām: primāri nefunkcionējoši transplantāti no nekontrolētiem DPSA bija 22%, salīdzinot ar 21% kontrolēto



DPSA gadījumā. Atlikta transplantāta funkcijas biežums arī neatšķirās nekontrolētiem un kontrolētiem DPSA (61% vs. 56% attiecīgi,  $p = 0,43$ ). Donora veids neietekmēja transplantāta funkciju, ka arī transplantāta un recipienta dzīvildzi. Orgānu neizmantošana transplantācijai biežāk tika novērota no nekontrolētiem DPSA un iemesli, kāpēc orgāni netika izmantoti, bieži bija multifaktoriāli, iekļaujot sliktu orgāna atskalošanu, anatomiskas īpatnības, nelabvēlīgi donora faktori, ka arī ķirurģisks orgānu bojājums un recipientu trūkums. Tika secināts, ka adekvāta orgānu atlase pēc eksplantācijas spēj nodrošināt pielīdzināmus transplantācijas rezultātus no kontrolētiem un nekontrolētiem DPSA (47, 1427–1434).

Wadei ar līdzautoriem, salīdzinot nieru transplantācijas rezultātus no DPSA un DPSN, konstatēja, ka nav atšķirību transplantātu funkcijā. Viens no riska faktoriem ir donora vecums pēc 45 gadiem, kas negatīvi ietekmē transplantāta funkciju (GFĀ), ja izmanto DPSA. Biežāk novērota AF attīstība nieru transplantācijas gadījumā no DPSA, taču tas neiespaido transplantāta funkciju vai dzīvildzi (103, 274–281).

Retrospektīvā viena centra kohortas pētījumā ar 112 nieru transplantācijām no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās (34 transplantācijas no donoriem ar paplašinātiem kritērijiem (ECD-DPSA) un 78 no standartkritēriju DPSA (SC-DPSA)) un 247 nieru transplantācijām no DPSN (93 transplantācijas no donoriem ar paplašinātiem kritērijiem (ECD-DPSN) un 154 no standartkritēriju DPSN (SC-DPSN)), Pramod Nagaraja ar līdzautoriem salīdzināja transplantācijas rezultātus starp transplantātiem iegūtiem no standarta un paplašinātu kritēriju donoriem. Statistiski ticami zemāks GFĀ bija transplantācijas gadījumos no paplašināto kritēriju DPSA, salīdzinot ar standartkritēriju DPSA (6 mēnešu GFĀ 40 vs. 53 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ; 12 mēnešu GFĀ 41 vs. 53 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ; 24 mēnešu GFĀ 33 vs. 54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), bet vienīgais GFĀ negatīvi ietekmējošais faktors bija donora vecums pēc 65 gadiem. Transplantāta un recipienta dzīvildze neatšķiras starp paplašināto kritēriju DPSA un standarta kritēriju DPSA grupām. Veicot salīdzinājumu starp paplašināto kritēriju DPSA un paplašināto kritēriju DPSN grupām atlikta transplantāta funkcija biežāk tika novērota ECD-DPSA grupā (72% vs. 35% ECD-DPSN,  $p < 0,001$ ). Viena gada transplantāta dzīvildze (90% vs. 85%) un paredzama divu gadu transplantātu dzīvildze (81% vs. 79%) neatšķiras SCD-DPSA un ECD-DPSN grupās, attiecīgi. Statistiski ticami neatšķiras arī GFĀ starp abām grupām pirmajā pēctransplantācijas gadā, taču otrajā gadā GFĀ bija zemāks ECD-DPSA grupā, salīdzinot ar SCD-DPSN (33 vs. 47 ml/min.,  $p = 0,007$ ) (68, 226-231). Vienīgais GFĀ negatīvi ietekmējošais faktors transplantāciju gadījumos no DPSA ir lielāks donora vecums.

Arī citos pētījumos secināts, ka atlikta transplantāta funkcija daudz biežāk novērota nieru transplantācijas gadījumos no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās, salīdzinot ar

transplantācijām no donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves, taču tā neietekmē transplantāta ilgtermiņa funkciju (21, 614–618; 89, 1106–1112).

Izveidoti vairāki riska aprēķināšanas modeļi, kas ļauj prognozēt nieru transplantācijas iznākumu no konkrēta donora. Bet ne vienmēr šie modeļi var tikt lietoti nelielos transplantācijas centros (45, 2444–2445). Plašāk izmantotais un visvairāk literatūrā analizētais ir KDPI (*Kidney Donor Profile Index*) modelis. KDPI ir atvasināts no cita modeļa – KDRI (*Kidney Donor Risk Index*) (55, 1285–1290). Šī sistēma, apkopojot desmit donoru raksturlielumus (vecums, augums, masa, rase, hipertensijas anamnēze, cukura diabēta anamnēze, nāves cēlonis, kreatinīna līmenis serumā, C hepatīta seroloģija, DPSA) nosaka nieru transplantāta mazspējas attīstības risku pēc transplantācijas (98, 206–212). Bet šis modelis apkopo tikai donoru faktorus, neveicot recipientu faktoru analīzi, kas var būtiski ietekmēt transplantācijas iznākumu.

Jāatzīmē arī tas, ka modelis ir universāls gan DPSA, gan DPSN vērtēšanai un DPSA ir tikai papildu riska faktors, kas netiek iedalīts sīkāk kategorijās. Lai veiktu nieru transplantācijas iznākumu prognozēšanu, jāņem vērā konkrētā transplantācijas centra donoru un recipientu atlases algoritmi, alokācijas īpatnības un citi faktori, kas var būt atšķirīgi dažādos transplantācijas centros. Veidojot modeli riska aprēķināšanai no DPSA, būtiska nozīmē ir donoru iedalījumam atbilstoši Māstrihtas klasifikācijai, ka arī konkrēta transplantācijas centra šī donoru veida izmantošanas algoritmiem. Tādēļ kļuva nepieciešams izveidot riska aprēķina modeli LTC izmantotiem DPSA.

## **2.7. Biomarkieru izmantošana donora nieru kvalitātes noteikšanā**

Biomarkieris ir jebkurš bioloģisks raksturlielums, kas var tikt izmērīts. Tas atspoguļo normālu bioloģisku procesu, patoloģisku procesu vai atbildes reakciju uz ārstēšanas procesu (69, 525–529). Jaunu biomarkieru ieviešanai medicīnā ir būtiska nozīme savlaicīgā patoloģisku procesu diagnostikā un ārstēšanas efektivitātes noteikšanā. Mūsdienās ātra diagnostika balstās uz biomarkieru noteikšanu, kas ļauj diagnosticēt patoloģisku procesu pirms ir novērojamas klīniskās izpausmes. Tas ļauj uzsākt savlaicīgo ārstēšanu un panākt labākus ārstēšanas rezultātus, kā arī prognozēt iznākumus (60, 182–188).

Transplantoloģijā biomarkierus izmanto galvenokārt, lai precizētu donororgāna bojājumu, pirms ir novērojamas klīniskās izpausmes, prognozēt transplantācijas iznākumu un attālos rezultātus, kā arī izvairīties no invazīvām diagnostikas metodēm (piemēram, donororgāna punkcijas biopsija). Biomarkieru noteikšanu var veikt pēc transplantācijas, lai noteiktu donororgāna bojājumu un to izraisošus faktorus (piemēram, akūtas tremes reakcijas un atliktas transplantāta funkcijas diferenciāldiagnostikā). Biomarkierus var noteikt arī pirms

orgānu eksplantācijas, lai precizētu to funkcionālo stāvokli un iespējamo bojājumu pirms orgāna transplantācijas, tādā veidā izvairoties no sliktas kvalitātes orgānu transplantācijas, kā arī veikt orgāna precīzāku alokāciju, ja tas ir akceptējams transplantācijai.

Ir veikti vairāki pētījumi un identificēti liels daudzums biomarķieru, ko var izmantot nieru transplantācijā, bet joprojām tie nav iekļauti ikdienas donora vai recipienta izmeklēšanā (82). Jāatzīmē, ka ir identificēti daudzi biomarķieri gan dzīvu donoru, gan donoru ar diagnosticētu smadzeņu nāvi izmeklēšanai, bet joprojām pastāv nepieciešamība identificēt biomarķierus donoru pēc sirdsdarbības apstāšanās izmeklēšanai (41, 187–191).

Šajā darbā, lai precizētu donora nieru stāvokli, tika izvēlēti četri biomarķieri, ar kuru palīdzību var noteikt donororgāna akūto bojājumu, funkcionālo stāvokli, kā arī paša donora imunoloģisko reaktivitāti un hemodinamisko stāvokli KPR laikā.

Lai noteiktu donora nieru akūto bojājumu, tika izraudzīta neitrofilās želatināzes asociēta lipokalīna (NGAL) noteikšana urīnā. NGAL ir proteīns, kas atrodas neitrofilos leukocītos un cilvēka epitēlijā. Tas piedalās dzelzs pārnēsē, regulē šūnu augšanu un diferenciāciju, kā arī ir iedzimtas imunitātes sastāvdaļa. Pastāv divas NGAL izdalīšanas lokalizācijas – sistēmiskais NGAL un nieru NGAL. Sistēmiskais NGAL atbrīvojas no aknām, liesas un aktivētiem neitrofiliem leukocītiem. Tas tiek filtrēts caur nieru kamoliņiem un reabsorbēts proksimālos izlocītos kanāliņos (51, 10425–10432). Akūta nieru bojājuma gadījumā NGAL ātri producējas Henles cilpā un distālos kanāliņos un tiek secernēts urīnā. Tā kā nieru išēmiska bojājuma gadījumā, pirmās struktūras, kur notiek bojājums, ir distālie kanāliņi, nosakot urīna NGAL līmeni, iespējams noteikt nieru išēmiska bojājuma izteiktību. Urīnā NGAL ir rezistents pret proteolītisko sabrukumu, un ir iespējama tā noteikšana (61, 2534–2543). Šis marķieris tiek izmantots daudzās medicīnas nozarēs, lai diagnosticētu akūto nieru bojājumu (58, 79–82; 17, 665–673; 85, 745–752). Šajā darbā tas izraudzīts, jo atspoguļo akūto išēmisko nieru bojājumu, kas ir būtiski nieru donēšanā no DPSA, kā arī tā noteikšana iespējama LTC laboratorijā.

Lai noteiktu donora nieru funkcionālo stāvokli, LTC klasiski tiek izmantota kreatinīna līmeņa noteikšana serumā. Ir zināms, ka nieru bojājuma gadījumā kreatinīna līmeņa pieaugums sērumā notiek lēnāk nekā Cistatīna C līmeņa pieaugums (84, 1115–1122), kas ir būtiski nieru donēšanas gadījumā. Cistatīns C ir proteīns ar mazu molekulāro masu, kas tiek sintezēts visās kodolu saturošās šūnās konstantā daudzumā. Tas tiek filtrēts nieru kamoliņos un katabolizēts nieru kanāliņos (77, 585–592). Ir pierādīts, ka seruma Cistatīns C ir labāks marķieris nieru funkcijas noteikšanai, salīdzinot ar seruma kreatinīnu (28, 221–226; 88, 932–943), kas arī bija galvenais iemesls šī biomarķiera izvēlei DPSA papildus izmeklēšanai šajā darbā.

Donora imunoloģiskās reaktivitātes noteikšanai tika izvēlēta FoxP3 līmeņa noteikšana serumā. Jau ir pierādīta FoxP3 saistība ar nieru transplantāta akūto tremi (22, 1423–1433; 39). FoxP3 ir proteīns, kas piedalās imunoloģisko procesu regulācijā, ietekmējot T-regulatoro limfocītu darbību (38, 329–341; 24, 148–153). Nosakot FoxP3 līmeni donora serumā, var noteikt donora imunoloģisko stāvokli un tā ietekmi uz transplantācijas rezultātiem. Šis biomarķieris tika izvēlēts, jo ir pierādīta tā saistība ar akūtu tremi tieši nieru transplantācijas gadījumā, kā arī ir iespējama tā noteikšana RSU Transplantoloģijas laboratorijā, izmantojot ELISA metodi.

Lai noteiktu donora hemodinamisko stāvokli KPR laikā, tika izvēlēta donora seruma bradikinīna līmeņa noteikšana. Bradikinīns piedalās asins spiediena regulācijā un iekaisuma reakcijās. Tas pieder pie kinīnu sistēmas, kas sastāv no kininogēniem un plazmas un audu kallikreīniem, kas ir specifiskie vazoaktīvo peptīdu bradikinīna un kallidīna aktivētāji (43, 124–128). Kinīnu sistēma ir iesaistīta asinsspiediena regulācijā, sāpju izjūtā un šūnu augšanā (18, 17–23), kā arī nieru hemodinamikas regulācijā (79, 544–549). Nosakot donora seruma bradikinīna līmeni var spriest par donora hemodinamisko stāvokli, kā arī nieru perfūziju KPR laikā, kas ir galvenais iemesls, šī biomarķiera izvēlei šajā darbā.

### 3. MATERIĀLS UN METODEDES

#### 3.1. Pētījuma populācija

Pētījumā tika iekļauti visi donori vecāki par 18 gadiem, no kuriem tika veiktas nieru eksplantācijas Latvijas Republikā laika periodā no 2012. gada 1. septembra līdz 2014. gada 31. augustam un tika veikta vismaz vienas iegūtas nieres transplantācija Latvijas Transplantācijas Centrā, izņemot gadījumus, kad viena donora abas nieres tika transplantētas vienam recipientam, kā arī tad ja tika iegūta pakavveida niere. Donori tika iedalīti divās grupās atbilstoši nāves cēlonim – donori pēc sirdsdarbības apstāšanās un donori pēc diagnosticētas smadzeņu nāves.

Recipienti pētījumā tika iekļauti atbilstoši sekojošiem iekļaušanas kritērijiem: pētījumā tika iekļauti visi recipienti vecāki par 18 gadiem, kuriem tika veikta pirmā vai otrā nieres transplantācija Latvijas Transplantācijas centrā, izmantojot nieres no pētījumā iekļautiem donoriem.

#### *Recipientu izslēgšanas kritēriji*

1. Recipienti, kuri ieguva nieres transplantātu ar sarežģītu asinsvadu arhitektoniku (trīs un vairāk nieres artērijas un/vai trīs un vairāk nieres vēnas) un/vai vairākiem urīnvadiem, kas var ietekmēt transplantāta funkciju un komplikāciju attīstību neatkarīgi no transplantāta primārā funkcionālā stāvokļa.

2. Recipienti ar primāri nefunkcionējošu transplantātu. Tika novēroti divi primāri nefunkcionējoši transplantāti, kas tika iegūti no DPSA. Neliels gadījumu skaits neļauj veikt statistiski ticamu gadījumu analīzi.

3. Recipienti, kas zaudēja transplantātu tehnisku sarežģītumu dēļ pirmās nedēļas laikā pēc transplantācijas.

4. Recipienti, kuru PAR titrs bija augstāks par 20%.

5. Recipienti, kuriem nebija iespējams izsekot vismaz 12 mēnešus pēc transplantācijas.

#### **Donoru un recipientu atlase atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem**

Laika periodā no 2012. gada 1. septembra līdz 2014. gada 31. augustam P. Stradiņa KUS Balttransplant Latvijas nodaļa saņēma informāciju par 123 potenciāliem mirušiem donoriem. No tiem par aktuāliem donoriem kļuva 69 (56%) donori, bet 54 donori netika akceptēti orgānu iegūšanai.

Donoru neakceptēšanas iemesli:

- 21 (38,9%) donors netika akceptēts medicīnisku kontrindikāciju dēļ (atbilstoši absolūtām medicīniskām kontrindikācijām orgānu donēšanai no miruša donora [42]).
- 12 (22,2%) donori netika akceptēti sakarā ar donora piederīgo izteiktu aizliegumu orgānu donēšanai.
- 12 (22,2%) donori netika akceptēti donora sirdsdarbības apstāšanās dēļ gadījumos, kad donororgānu iegūšanas brigāde nevarēja ierasties donorslimnīcā un uzsākt orgānu konservāciju agrāk par 60 minūtēm pēc sirdsdarbības apstāšanās.

9 (16,7%) donori netika akceptēti orgānu eksplantācijai recipientu trūkuma dēļ. No 69 aktuāliem donoriem 9 netika iekļauti pētījumā sekojošo iemeslu dēļ:

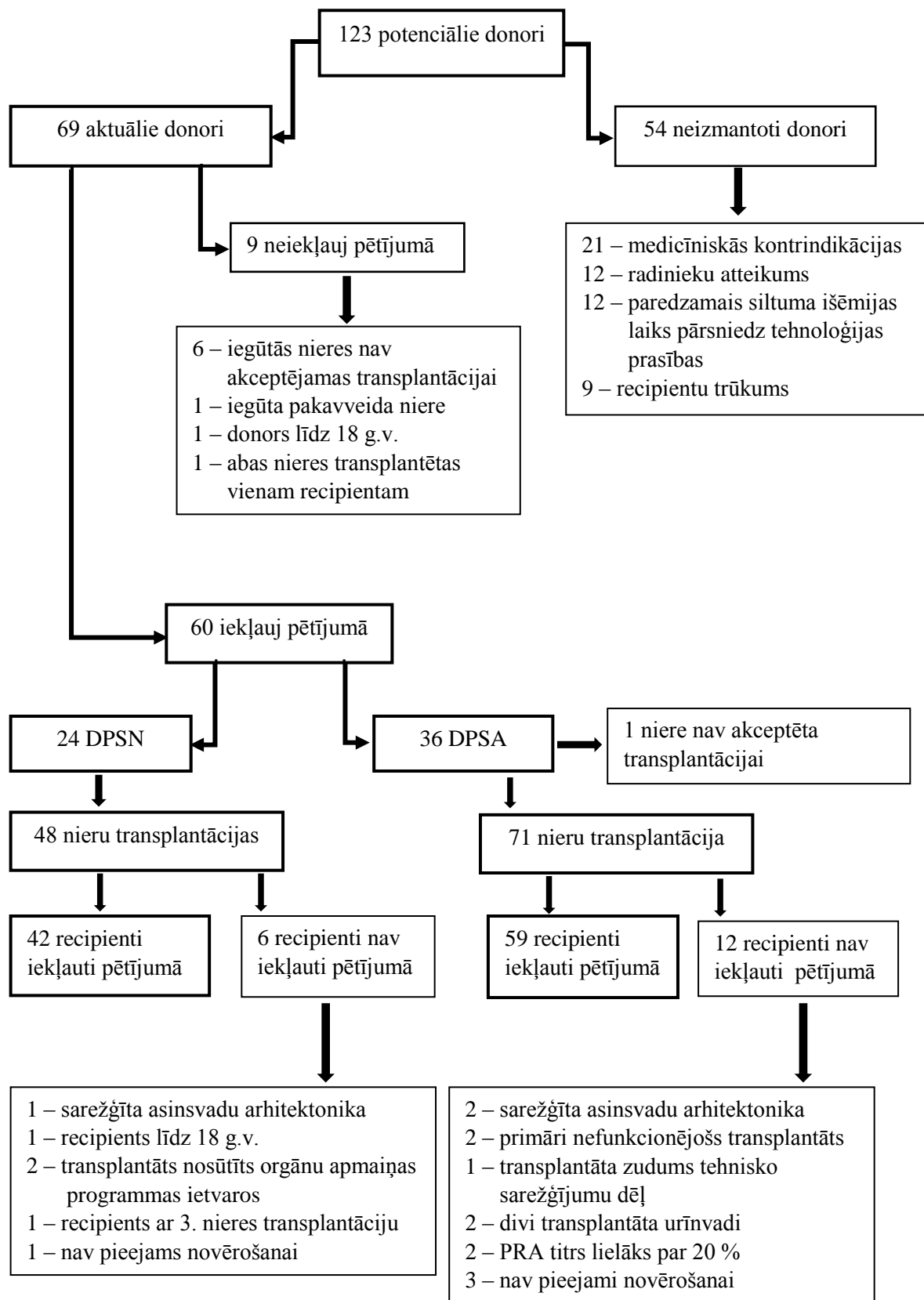
- 6 donori, no kuriem iegūtie nieru transplantāti netika izmantoti transplantācijai (slikta konservējošā šķīduma perfūzijas kvalitāte, makroskopiski konstatēta patoloģija u.c.);
  - 1 donors ar pakavveida nieri;
  - 1 donors jaunāks par 18 gadiem;
  - 1 donors, no kura abas nieres tika transplantētas vienam recipientam.

No pētījumā iekļautiem 60 donoriem 36 (60,0%) donori atbilda DPSA definīcijai un 24 (40,0%) donori – DPSN definīcijai.

No 36 DPSA tika veikta nieru transplantācija 71 recipientam. Viena niere netika akceptēta transplantācijai sliktas konservējošā šķīduma perfūzijas kvalitātes dēļ. No 71 recipienta pētījumā atbilstoši atlases kritērijiem tika iekļauti 59 recipienti.

No 24 DPSN tika veikta nieru transplantācija 48 recipientiem, pētījumā atbilstoši atlases kritērijiem tika iekļauti 42 recipienti (3.1. attēls).

Kopsavilkums: pētījuma laikā no visiem aktuāliem mirušiem donoriem vairums (60%) bija donori pēc sirdsdarbības apstāšanās, no kuriem tika veikta 71 nieres transplantācija, kas ir 60% no visām veiktām nieru transplantācijām no mirušiem donoriem.



3.1. att. Pētījumā iekļauto donoru un recipientu atlase

### **Pētījumā iekļauto donoru raksturojums:**

Pētījumā tika iekļauti 60 donori (37 vīrieši un 23 sievietes). Visu pētījumā iekļauto donoru vidējais vecums bija  $50,7 \pm 9,7$  gadi. Donoru vecums svārstījās no 24 līdz 68 gadiem. Spontāns intrakraniāls notikums kā nāves cēlonis tika konstatēts 35 donoriem, 26 donoru nāves cēlonis bija traumatisks vai anoksisks galvas smadzeņu bojājums. Donoru vidējais atrašanās laiks reanimācijas nodaļā bija  $3,6 \pm 4,1$  dienas. Vidējais hipoperfūzijas laiks DPSA bija  $41,4 \pm 8,7$  minūtes un svārstījās no 31 līdz 57 minūtēm.

Donoru vidējais vecums DPSA grupā bija  $52,6 \pm 8,9$  gadi, donoru iedalījums atbilstoši dzimumam – 19 vīrieši un 17 sievietes. Vidējais vecums DPSN grupā –  $47,8 \pm 10,3$  gadi, donoru iedalījums atbilstoši dzimumam – 18 vīrieši un 6 sievietes. Vidējais donoru atrašanās laiks reanimācijas un/vai intensīvās terapijas nodaļā DPSA grupai bija  $3,4 \pm 4,4$  dienas, DPSN grupai –  $3,9 \pm 3,7$  dienas. DPSA grupā no 36 donoriem spontāns intrakraniāls notikums kā nāves cēlonis tika konstatēts 18 donoriem (50%), DPSN grupā no 24 donoriem 17 (71%) donoru nāves cēlonis bija spontāns intrakraniāls notikums (3.1. tabulā).

3.1. tabula

### **Donoru grupu demogrāfiskais raksturojums**

Faktori	DPSA grupa (36)	DPSN grupa (24)
Donoru vecums, gadi $\pm$ st.dev.	$52,6 \pm 8,9$	$47,8 \pm 10,3$
Donoru dzimums, vīrieši/sievietes	19/17	18/6
Donoru atrašanās laiks reanimācijas nodaļā, dienas $\pm$ st.dev.	$3,4 \pm 4,4$	$3,9 \pm 3,7$
Spontāns intrakraniāls notikums, kā donora nāves cēlonis, n (%)	18 (50%)	17 (71%)

No 60 donoriem pretransplantācijas donora nieru biopsijas tika veiktas 55 donoriem. No šīm biopsijām par informatīvām tika atzītas 39. Tātad pretransplantācijas biopsiju informativitāte šajā pētījumā bija 71%. No visām informatīvām pretransplantācijas biopsijām tubulāra nekroze konstatēta 37 biopsiju paraugos (95%). Glomerulāra skleroze svārstījās no 0% līdz 18% (no 0% līdz 15% DPSA grupā, un no 0% līdz 18% DPSN grupā). Vidējais glomerulosklerozes rādītājs DPSA grupā bija  $4,9 \pm 6,5\%$ , DPSN grupā –  $3,9 \pm 6,3\%$ . Intersticiāla skleroze svārstījās no 0% līdz 25% (no 0% līdz 25% DPSA grupā, un no 0% līdz 20% DPSN grupā). Vidējais intersticiālas sklerozes rādītājs DPSA grupā bija  $8,0 \pm 6,8\%$ , DPSN grupā –  $6,7 \pm 5,7\%$ .

### **Pētījumā iekļauto recipientu raksturojums:**

Pētījumā tika iekļauts 101 recipients (59 recipienti, kuri ieguva transplantātu no DPSA (R-DPSA), un 42 recipienti, kuri ieguva transplantātu no DPSN (R-DPSN)). Visu pētījumā



iekļauto recipientu vidējais vecums bija  $48,8 \pm 15,5$  gadi. Recipientu vecums svārstījās no 18 līdz 80 gadiem. Vidējais aukstuma išēmijas laiks bija  $15,7 \pm 4,9$  stundas un svārstījās no 5 līdz 28 stundām (DPSA grupā no 5 līdz 23 stundām, DPSN grupā no 6 līdz 28 stundām). Biežāk sastopamas recipientu diagnozes DPSA un DPSN grupā bija hronisks glomerulonefrīts, nieru policistoze, hronisks intersticiāls nefrīts un hipertensīva nefropātija. Pārējie recipientu grupu klīniski-demogrāfiskie raksturlielumi norādīti 3.2. tabulā.

3.2. tabula

### Recipientu grupu klīniski-demogrāfiskais raksturojums

Faktori	R-DPSA (59)	R-DPSN (42)
Recipientu vecums, gadi $\pm$ st. dev.	$50,59 \pm 16,2$	$46,33 \pm 14,2$
AIL, stundas $\pm$ st. dev.	$15,66 \pm 4,1$	$15,7 \pm 5,9$
Transplantācijas ilgums, minūtes $\pm$ st.dev.	$173 \pm 30$	$163 \pm 36$
Transplantāta masa, gramu $\pm$ st. dev.	$182,95 \pm 46,8$	$194,0 \pm 36,3$
Recipienta masa, kg $\pm$ st. dev.	$76,6 \pm 10,4$	$74,3 \pm 16,0$
Recipientu dzimums, vīrieši/sievietes	31/28	25/17
Atkārtota transplantācija, n (%)	13 (22,0%)	10 (23,8%)
Labās nierēs transplantācija, n (%)	30 (50,8%)	20 (47,6%)
Preemtīva transplantācija, n (%)	3 (5,0%)	1 (2,4%)
Dialīzes veids pirms transplantācijas HD, n (%)	44 (78,6%)	33 (80,5%)
Indukcija ar ATG, n (%)	10 (19,9%)	8 (19,0%)
Diagnozes, n (%)		
hronisks glomerulonefrīts	18 (30,5%)	10 (23,8%)
nieru policistoze	9 (15,3%)	7 (16,7%)
hronisks intersticiāls nefrīts	8 (13,6%)	4 (9,5%)
hipertensīvā nefropātija	7 (11,9%)	4 (9,5%)
obstruktīvā nefropātija	5 (8,5%)	3 (7,1%)
diabētiskā nefropātija	2 (3,4%)	3 (7,1%)
ANCA vaskulīts	2 (3,4%)	1 (2,4%)
atviļņa nefropātija	2 (3,4%)	3 (7,1%)
Citi	6 (10,2%)	7 (16,7%)

\* Recipientu skaits R-DPSA grupā – 56, R-DPSN grupā – 41, četri recipienti saņēma transplantātu predialīzē.

### 3.2. Pētījuma donoru un recipientu izmeklēšana

Pētījumā iekļauto donoru izmeklēšana tika veikta, balstoties uz LTC akceptēta algoritma (7, 39–46), papildinot to ar urīna un asins paraugu iegūšanu biomarkieru noteikšanai. Bioloģiskā materiāla iegūšana notiek pirms orgānu eksplantācijas 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 neutrofilās želatināzes asociēta lipokalīna (NGAL) līmenis (mg/ml), leukocītu 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).

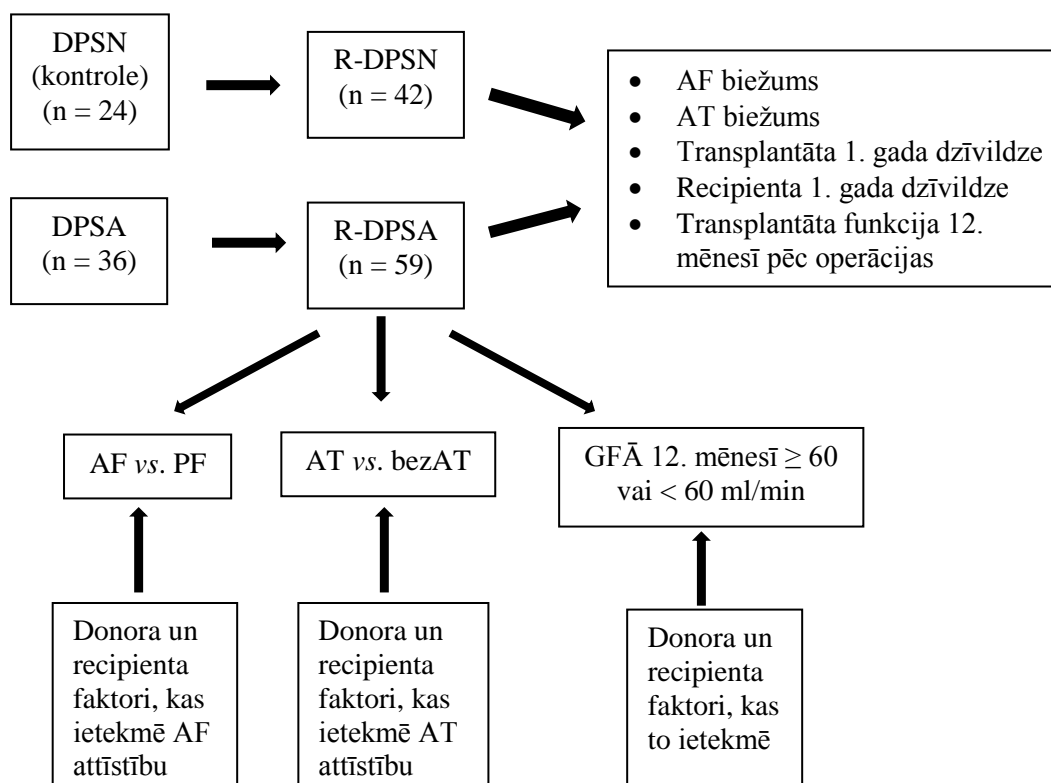
Visiem recipientiem tika noteikti šādi raksturlielumi: vecums (gadi), AIL (stundas), transplantācijas ilgums (minūtes), transplantāta masa (grami), recipienta ķermeņa masa (kilogrami), recipienta/transplantāta masas attiecība (g/g), dzimums, pirmā vai atkārtota transplantācija, labās vai kreisās nieres 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 (3.2. attēls):

- 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.



3.2. att. Pētījuma algoritms

Urīna NGAL līmenis tika noteikts pēdējā donora urīna paraugā, pielietojot ARCHITECT aparātu (*Abbott Laboratories*). Urīna NGAL analīze ir hemiluminiscences

mikrodaļiņu imūnķīmiska analīze (CMIA) kvantitatīvai neitrofilās želatināzes 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.

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

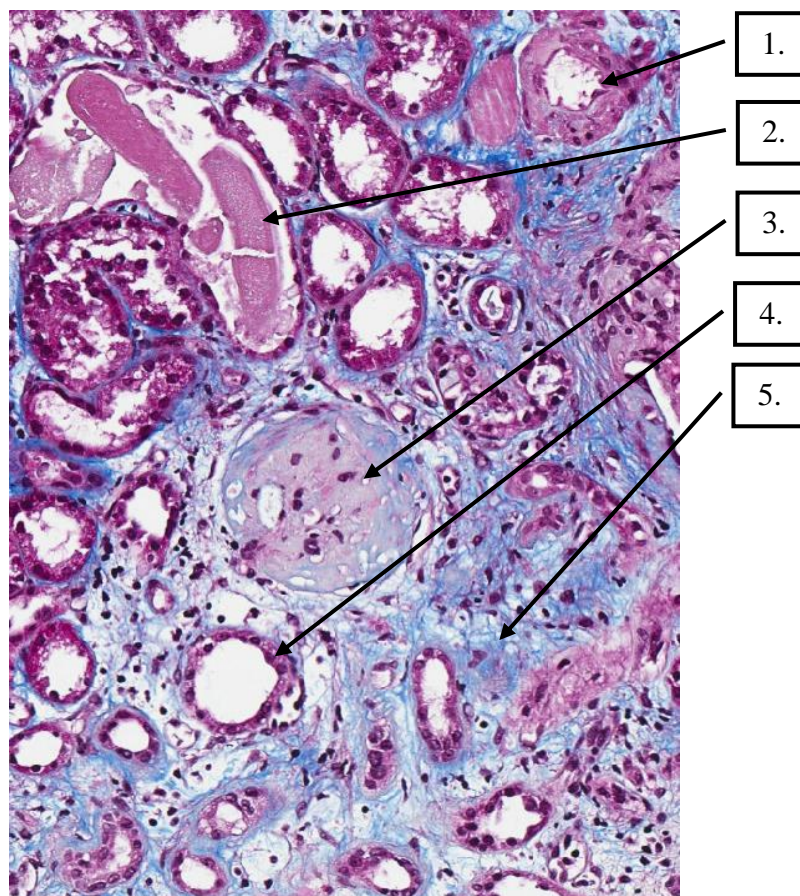
$$GF\bar{A} = \frac{(140 - \text{vecums}) * \text{ķermeņa masa}(kg)}{\text{Seruma kreatinīns } (\mu\text{mol/l}) * 0,81}$$

Sievietēm iegūtais rezultāts tiek reizināts ar 0,85.

Lai izteiktu seruma kreatinīna līmeni vienībās  $\mu\text{mol/l}$ , rezultāts, kas ir izteikts  $\text{mmol/l}$  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-Core™ 18 ga*. Iegūtais histoloģiskais materiāls pēc fiksācijas 4% formalīna šķīdumā tika krāsots, izmantojot hematoksilīnu-eozīnu vai Massona (trihroma) krāsojumu, un izmeklēts, pielietojot gaismas mikroskopiju (3.3. attēls). 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.



3.3. att. **Donornieres punkcijas biopsija (Massona (trihroma) krāsojums), palielinājums 200 reižu**

1. – arteriosklerotiskās izmaiņas; 2. – nieru kanāliņi ar hialīna līdzīgām olbaltumvielu struktūrām;  
3. – globāla glomeruloskleroze; 4. – nieru kanāliņu atrofija; 5. – intersticiāla skleroze.

**Akūta treme** tika 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  $\pm 1$  grams. Pirms katras donora nieres svēršanas procedūras tika veikta kontrole ar 100 gramu kontrolsvaru.

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

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

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

### 3.3. Orgānu eksplantācijas, konservācijas un transplantācijas tehnika

Latvijas Transplantācijas centrā pārsvarā tiek izmantoti DPSA, kuru sirdsdarbības apstāšanās notikusi nekontrolēti, taču intensīvās terapijas vai reanimācijas nodaļas ietvaros ar minimālo laiku starp asistoliju un adekvātas kardiopulmonālas reanimācijas uzsākšanu, tādā veidā mazinot absolūtas siltuma išēmijas laiku un tā izraisītu bojājumu. Visi potenciālie donori ir ar smagiem spontāniem, vai traumatiskiem galvas smadzeņu bojājumiem, un bieži vien tiem jau ir uzsākta smadzeņu nāves diagnostika.

Maksimāli pieļaujama kardiopulmonālas reanimācijas laiks ir 60 minūtes, kas ir noteicošais faktors potenciāla donora akceptēšanā. Ja transplantologu brigādes paredzamais nokļūšanas laiks līdz donorslimnīcai pārsniedz 60 minūtes, donēšanas iespēja tiek noraidīta. Šāda situācija ir gadījumos, kad donorbrigāde atrodas citā donora izsaukumā vai tās dalībnieki ir iesaistīti orgānu transplantācijas procesā un nav iespējams nodrošināt adekvātu donorbrigādes sastāvu, kā arī reanimācijas nodaļas darbinieki nespēj nodrošināt kvalitatīvu kardiopulmonālu reanimāciju 60 minūtes ilgi (limitēts personāla daudzums, izteikta potenciālā donora adipozitāte utt.). Visos citos gadījumos, ja nav identificētas absolūtas donēšanas kontraindikācijas, ka arī ja nav ziņu par aizliegumu orgānu eksplantācijai, DPSA tiek akceptēts kā potenciālais donors.

Potenciālā donora nāvi konstatē ārsts-reanimatologs atbilstoši Ministru kabineta noteikumiem Nr. 215 (3).

Pēc potenciālā donora nāves laika paziņošanas tiek veikta asins un urīna paraugu iegūšana tālākai izmeklēšanai, pēc kā intravenozi tiek ievadīts *Sol. Heparini* 25 000 DV, *Sol. Solumedroli* 1000 mg, *Sol. Cefasolini* 2000 mg, kā arī tiek uzsākta *Sol. Ringeri* vai *Sol. NaCl 0,9%* 3000 ml ievade maksimālā ātrumā. Minētie preparāti tiek ievadīti, izmantojot centrālo venozo pieeju. Ja tāda nav izveidota, centrālais venozais katetrs tiek ievadīts, izmantojot labās vai kreisās puses zematslēgkaula vēnu. Tam seko 5 minūšu netieša sirds masāža un MPV, kas nodrošina ievadīto preparātu izplatību no centrālās venozās sistēmas perifēriskos asinsvados. Šim seko 5 minūšu nepieskaršanās periods. Šajā laikā parasti notiek donora transportēšana no reanimācijas nodaļas uz operāciju zāli vai speciāli aprīkotu reanimācijas nodaļas palātu, kur iespējams nodrošināt orgānu ieguves procedūru. No sirdsdarbības apstāšanās un līdz brīdim, kad tiek uzsākta orgānu konservācija, notiek nepārtraukta sirds elektriskās aktivitātes monitorēšana, ka arī netieša asinsspiediena noteikšana.

**Orgānu eksplantācija un konservācija.** Lai uzsāktu konservāciju, tiek veikts vidus laparotomijas grieziens no *processus xyphoideus* līdz simfīzei. Mobilizējot *colon ascendens* un tievo zarnu, tiek izdalīta un kanilēta *a. iliaca communis dextra*, caur kuru nekavējoties tiek

uzsākta konservējošā šķīduma (*Custodiol*®) ievade arteriālajā sistēmā. Tam seko *v. cava inferior* distālās daļas izdalīšana un kanilēšana venozo asiņu noplūdes nodrošināšanai, kā arī *a. iliaca communis sinistra* un abdominālās aortas sākumdaļas liģēšana, lai mazinātu konservējošā šķīduma patēriņu. Procesa beigās vēdera dobums tiek piepildīts ar fizioloģisko šķidrumu un kūstošu ledu, kas strauji pazemina intraabdominālo orgānu temperatūru, mazinot siltuma išēmijas laiku un to izraisītu bojājumu.

Visu laiku, kas nepieciešams pieejas nodrošināšanai konservācijas uzsākšanai, tiek veikta netieša sirds masāža un mākslīga plaušu ventilācija, kas retos gadījumos pārsniedz 5 minūtes. Pēc orgānu konservācijas pabeigšanas, izmantojot ~ 4 litrus konservējošā šķīduma, notiek nieru artēriju, vēnu, kā arī urīnvalu identifikācija. Nieru artērijas tiek izdalītas ar aortas laukumu, kas nodrošina plašākas anastomozes izveidošanas iespēju recipienta organismā. Kreisās nieres vēna tiek pārdalīta tieši pie tās ieplūšanas apakšējā dobā vēnā. Labās nieres vēna tiek izdalīta kopā ar apakšējās dobās vēnas fragmentu, kas nodrošina iespēju veikt vēnas pagarināšanu *back table* procedūras laikā.

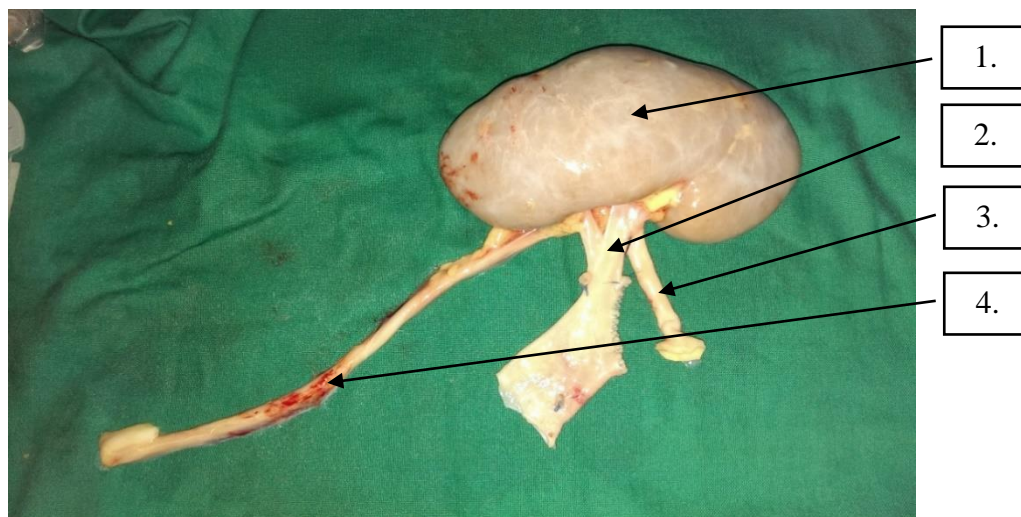
Pēc nieru urīnvalu izdalīšanas un pārdalīšanas pēc iespējas tuvāk to ieplūšanas vietai urīnpūslī nieres tiek izdalītas no apkārtesošiem audiem un makroskopiski izvērtētas. Izvērtējot donornieres, tiek pievērsta uzmanība nieru atskalošanās kvalitātei (labi atskalota niere ir viegli pelēcīga, bez redzamiem asinsizplūdumiem vai cianotiskiem apvidiem), asinsvalu anatomiskām variācijām vai citām anatomiskām īpatnībām (cistas, sklerotiskie apvidi u.c.). Pēc izvērtēšanas donora nieres tiek ievietotas speciālos konteineros ar konservējošu šķīdumu. Konteineri tiek ievietoti sterilos maisos ar kūstošu ledu.

**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 masa. HLA saderība netiek ievērota.

**Cross-match reakcija, PRA titra noteikšana** 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 antivielu skrīningu, izmantojot 20 nejaušinātu donoru paneli.

**Back table** procedūra tiek veikta tieši pirms nieres transplantācijas operācijas uzsākšanas. Donorniere tiek izņemta no konteineru un ievietota traukā ar konservējošu šķīdumu un kūstošu ledu. Tiek veikta donornieres atbrīvošana no palikušiem taukaudiem un atkārtota asinsvalu anatomijas izvērtēšana. Nepieciešamības gadījumā tiek veikta asinsvalu rekonstrukcija. Labās nieres vēna vienmēr tiek pagarināta, izmantojot donora apakšējās dobās

vēnas fragmentu, panākot, lai nieres vēna un artērija ir vienādā garumā, kas mazina iespēju veidoties nieres artērijas cilpām un pārliekumiem recipienta organismā (3.4. attēls). Procedūra notiek sterilos apstākļos. Procedūras beigās niere tiek atstāta traukā ar konservējošu šķīdumu un kūstošu ledu.



3.4. att. **Donorniere pēc sagatavošanas procedūras**

1. – donorniere; 2. – donornieres vēna pagarināta ar apakšējās dobās vēnas fragmentu;  
3. – donornieres artērija; 4. – donornieres urīnvads

**Nieres transplantācijas operācija** notiek, recipientam atrodoties vispārējā intubācijas anestēzijā guļus uz muguras. Pēc operācijas lauka apstrādes ar antiseptisko līdzekli, tiek veikts pararektāls grieziens labajā vai kreisajā hipogastrijā. Pārdalot audus, nonāk līdz vēderplēvei, ko atpreparē un atbīda mediāli, nodrošinot piekļuvi iegurņa asinsvadiem. Izdala *v. iliaca externa* no tās bifurkācijas (proksimāli) līdz *lig. inguinale* (distāli). Tālāk seko *v. iliaca externa* izdalīšana. Asinsvadu izdalīšanas laikā cenšas pēc iespējas mazāk traumēt apkārtējos audus, lai izvairītos no limfvadu bojājuma. Nepieciešamības gadījumā veic limfvadu ligēšanu, lai mazinātu limfocēles attīstības iespēju.

Pēc asinsvadu izdalīšanas donornieres asinsvadi tiek piemēroti recipienta asinsvadiem, lai noteiktu labāko anastomožu atrašanās vietu. Biežāk pirmo asinsvadu anastomozi veic starp *v. iliaca externa* un donornieres vēnu. Uz *v. iliaca externa* tiek uzlikta mīksta asinsvadu spaiļe, nodrošinot asinsplūsmas pārtraukšanu anastomozes izveidošanai izvēlētajā posmā. Atver vēnas lūmenu ar garengriezienu un izskalo ar izotonisku *NaCl* šķīdumu. Grieziens tiek veikts atbilstoši donornieres vēnas diametram. Anastomoze starp recipienta un donora nieres vēnām tiek veikta, izmantojot evertējošu nepārtrauktu asinsvadu šuvi ar *Prolene 5-0* vai *6-0* diegu. Pēc anastomozes izveidošanas ar mīksto asinsvadu spaili aizspiež donornieres vēnu ~1 cm no anastomozes zonas un atjauno asinsriti *v. iliaca externa*. Izvērtē anastomozes hermētiskumu, nepieciešamības gadījumā uzliek papildu hemostatiskās šuves.



Seko arteriālās anastomozes izveidošana. *A. iliaca externa* aizspiež ar mīksto asinsvadu spaili atbilstoši paredzētai anastomozes vietai un atver to gareniski, izskalo ar izotonisko *NaCl* šķīdumu. Grieziena garums atbilst donornieres artērijas aortas laukuma diametram. Anastomozes izveidošanai izmanto evertējošu nepārtrauktu asinsvadu šuvi, pielietojot *Prolene* 5–0 vai 6–0 diegu. Aizspiež donornieres artēriju ~ 1–2 cm attālumā no anastomozes vietas ar mīksto asinsvadu spaili un atjauno asinsriti *a. iliaca externa*. Izvērtē anastomozes hermētiskumu un nepieciešamības gadījumā uzliek papildu šuves. Secīgi noņem asinsvadu spaiļes no donornieres vēnas un artērijas, atjaunojot asinsriti transplantātā. Pārbauda hemostāzi donornieres vārtos, kā arī izvērtē transplantāta perfūzijas kvalitāti (optimāli transplantāts nokrāsojas vienmērīgi, iegūst normālas apasiņotas nieres krāsu). Ja hemostāze un transplantāta perfūzija ir optimāla, donornieri ievieto iepriekš izveidotā retroperitoneālā “kabatā”.

Pēdējā anastomoze tiek veidota starp recipienta urīnpūsli un donornieres urīnvadu. Urīnpūslis tiek atpreparēts retroperitoneāli. Donornieres urīnvads tiek izvadīts zem *funiculus spermaticus* vai *lig. teres uteri*, lai izvairīties no tā pārliekuma. Pielāgojot urīnvadū, tiek atrasta anastomozes optimāla lokalizācija un tiek atvērts urīnpūslis. Parasti izmanto ekstravezikālo neoureterocistostomiju, iepriekš ievietojot stentu donornieres urīnvadā. Anastomozi veic ar 4–0 *PDS* nepārtrauktu šuvi. Pēc anastomozes pabeigšanas tiek uzliktas 3–4 pretatviļņa šuves. Atkārtoti tiek pārbaudīta transplantāta apasiņošana, un nepieciešamības gadījumā veikta pozīcijas korekcija, nodrošinot optimālu asinsplūsmu donornierē. Operāciju pabeidz, drenējot retroperitoneālo telpu ar mīksto aktīvās aspirācijas drenu un slēdzot brūci pa kārtām.

**Imūnsupresīva terapija** tiek iedalīta divās kategorijās – indukcijas imūnsupresīva terapija un uzturoša imūnsupresīva terapija.

Indukcijas imūnsupresīva terapija tiek sākta tieši pirms nieres transplantācijas operācijas, vai tās laikā. LTC tiek izmantoti divi indukcijas imūnsupresijas varianti:

1. preparāts, kas satur interleikīna-2 receptoru antagonistu – *Basiliximab* (*Simulect*, *Novartis*) 20 mg i/v operācijas dienā un ceturta pēcoperācijas dienā.
2. 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 imūnsupresīvā terapijā lieto šādu medikamentu kombināciju:

- kalcineirīna inhibitori (ciklosporīns vai takrolīms), kontrolējot to koncentrāciju serumā;
- mikofenolāts (mikofenolāta mofetils vai mikofenolskābe);
- kortikosteroīdi (prednizolons vai metilprednizolons).



Akūtas tremes reakcijas gadījumā ārstēšana tiek sākota ar 500 mg metilprednizolona i/v 3–5 dienas pēc kārtas. Ja iepriekš minētā ārstēšana nav efektīva un transplantāta funkcija neuzlabojas, akūta teremes reakcija tiek uzskatīta par steroīdrezistentu, un terapija turpināta ar anti-T limfocītu globulīnu 1,5–3 mg/kg dienā i/v 10–14 dienas.

### 3.4. Datu statistiskā analīze

Iegūto datu datubāzes veidošanai tika izmantota programma *Microsoft Excel 2013*, datu statistiskai 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 – *Pearson Chi-square test* (Pīrsona Hī kvadrāta tests).

Tika veikta varbūtību attiecības noteikšana (angl. *odds ratio*; OR), kas ir viena notikuma iestāšanās vienā grupā pret šā paša notikuma 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. Dati tika cenzēti brīdī, kad pacients bija sasniedzis pētāmā perioda beigas.

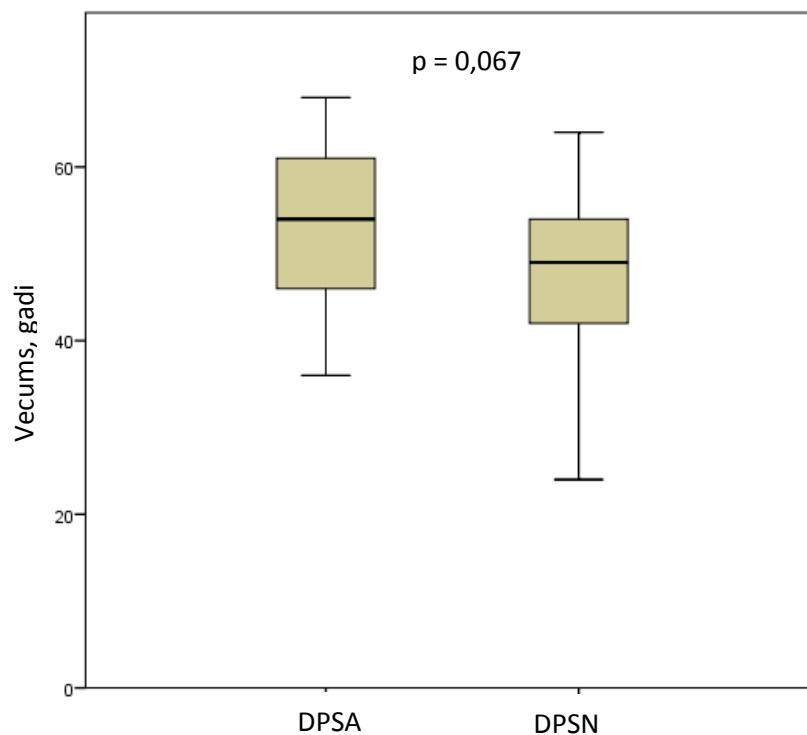
Lai paredzētu transplantācijas iznākuma iestāšanas iespēju, tika pielietota loģistiskās regresijas analīze (*binary logistic regression*).

Rezultātu statistiskā ticamība tika noteikta, ja  $p < 0,05$ ,  $p$  vērtība no 0,05 līdz 0,1 tika uzskatīta par statistisko tendenci testa raksturošanā.

## 4. REZULTĀTI

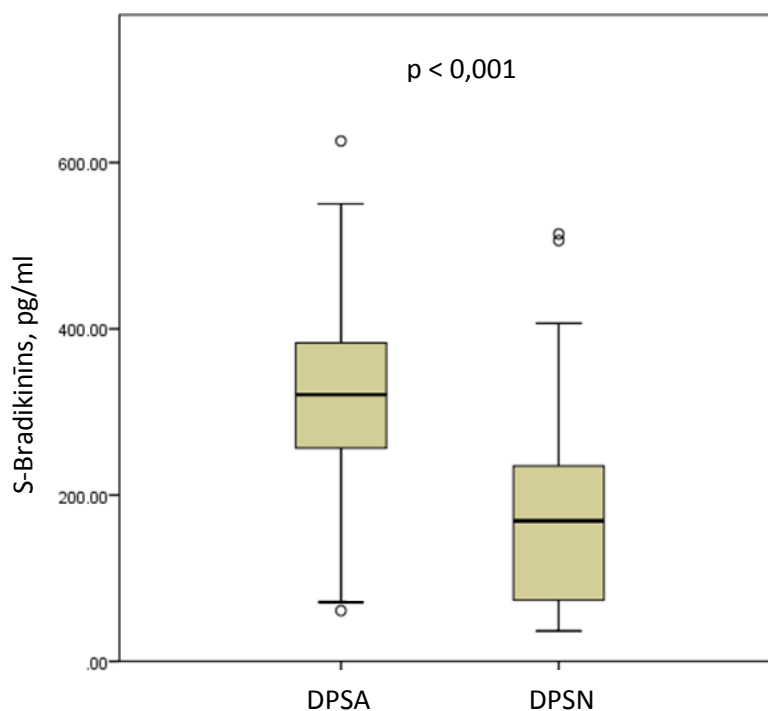
### Donoru iedalījums grupās un to raksturojums

Donoru vidējais vecums DPSA grupā bija  $52,6 \pm 8,9$  gadi, bet DPSN grupā –  $47,8 \pm 10,3$  gadi,  $p = 0,067$  (4.1. attēls).



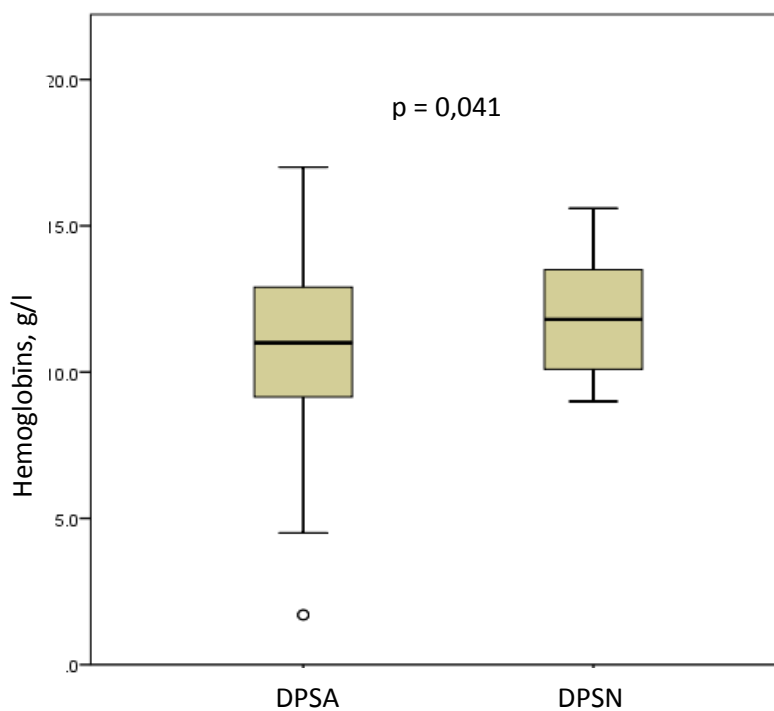
4.1. att. Donoru vecums DPSA un DPSN grupā  
( $52,6 \pm 8,9$  gadi vs.  $47,8 \pm 10,3$  gadi,  $p = 0,067$ )

Tika novērots statistiski ticami augstāks seruma bradikinīna līmenis DPSA grupā, salīdzinot ar DPSN grupu ( $322,8 \pm 134,2$  pg/ml un  $170,8 \pm 120,9$  pg/ml attiecīgi,  $p < 0,001$ ), (4.2. attēls).



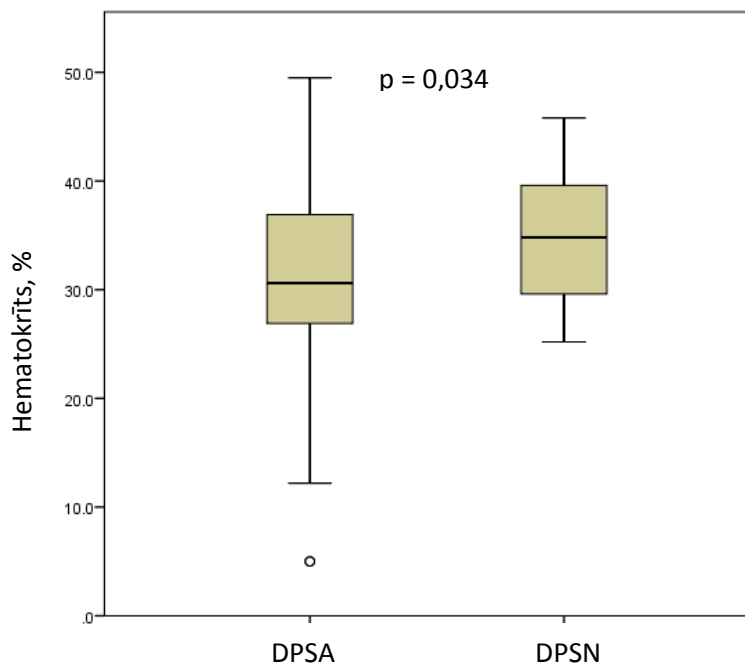
4.2. att. **Seruma Bradikinīna līmenis DPSA un DPSN grupā**  
( $322,8 \pm 134,2$  pg/ml vs.  $170,8 \pm 120,9$  pg/ml,  $p < 0,001$ )

Statistiski ticama atšķirība tika konstatēta arī hemoglobīna koncentrācijā, tā bija mazāka DPSA grupā, salīdzinot ar DPSN grupu ( $10,8 \pm 3,0$  g/l un  $11,9 \pm 2,1$  g/l attiecīgi,  $p = 0,041$ ), (4.3. attēls).



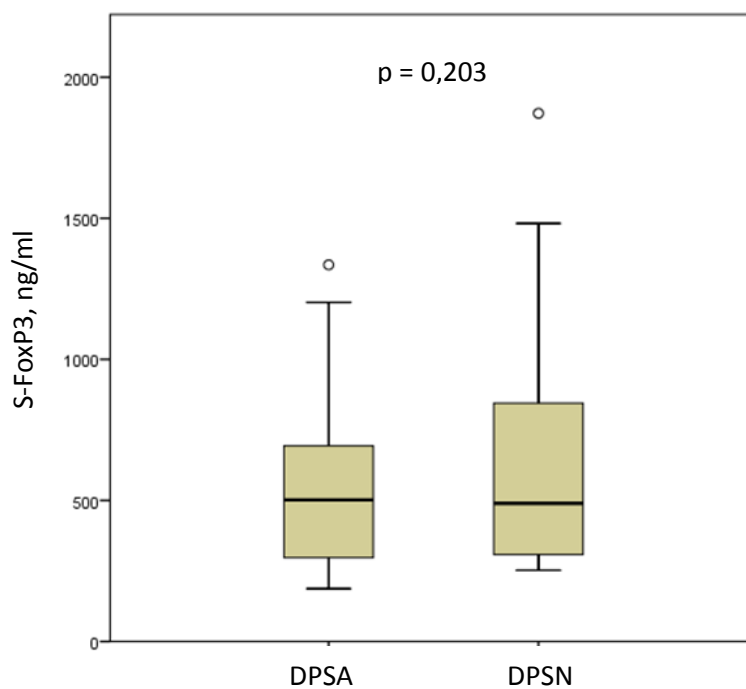
4.3. att. **Hemoglobīna koncentrācija DPSA un DPSN grupā**  
( $10,8 \pm 3,0$  g/l vs.  $11,9 \pm 2,1$  g/l,  $p = 0,041$ )

Arī hematokrīts DPSA grupā bija statistiski ticami zemāks, salīdzinot ar DPSN grupu ( $31,1 \pm 8,8\%$  un  $34,5 \pm 6,3\%$  attiecīgi,  $p = 0,034$ ), (4.4. attēls).



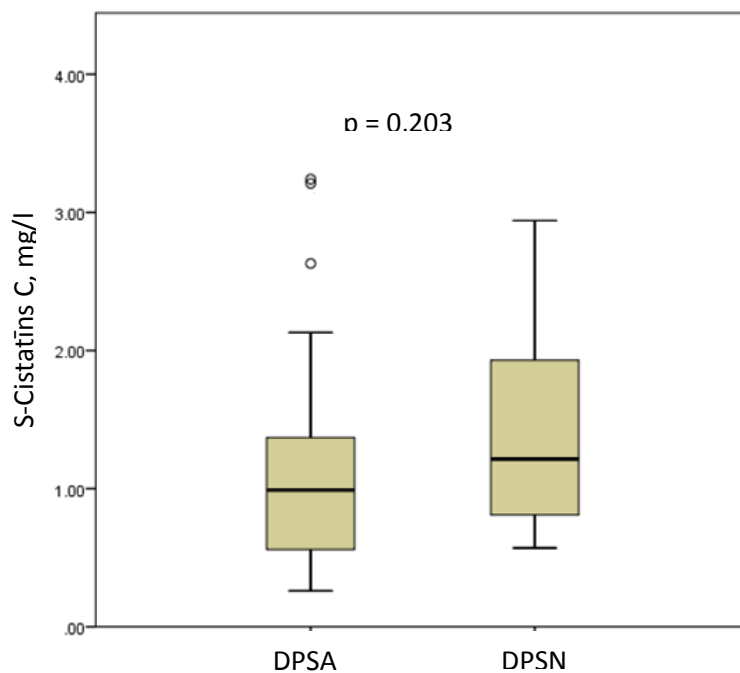
4.4. att. **Hematokrīts DPSA un DPSN grupā**  
( $31,1 \pm 8,8\%$  vs.  $34,5 \pm 6,3\%$ ,  $p = 0,034$ )

Seruma FoxP3 līmenis statistiski ticami neatšķiras DPSA un DPSN grupā ( $568,76 \pm 299,71$  pg/ml un  $643,79 \pm 421,94$  pg/ml attiecīgi,  $p = 0,545$ ), (4.5. attēls).



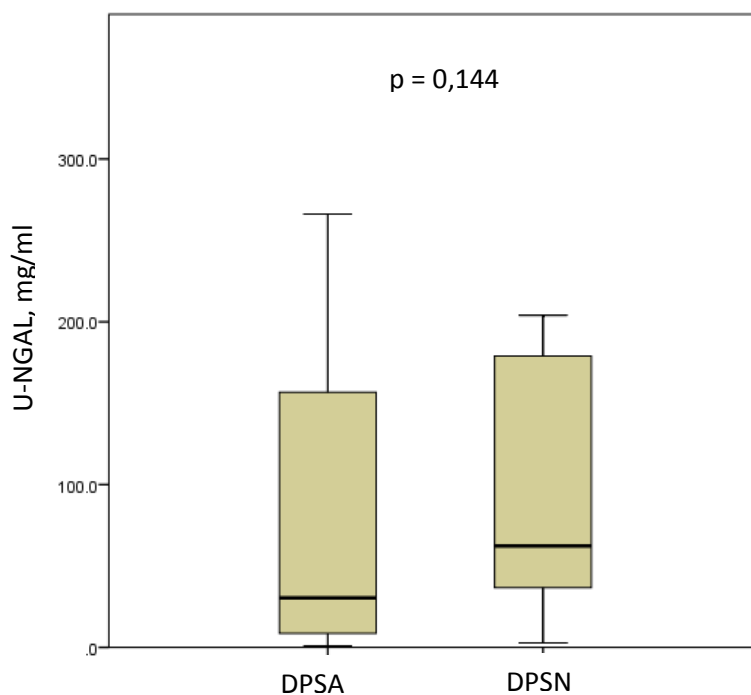
4.5. att. **Seruma FoxP3 līmenis DPSA un DPSN grupā**  
( $568,76 \pm 299,71$  pg/ml vs.  $643,79 \pm 421,94$  pg/ml,  $p = 0,545$ )

Atšķirība netika konstatēta arī seruma Cistatīna C līmenī DPSA un DPSN grupā ( $1,13 \pm 0,75$  mg/l un  $1,37 \pm 0,66$  mg/l attiecīgi,  $p = 0,203$ ), (4.6 attēls).



4.6. att. Seruma Cistatīna C līmenis DPSA un DPSN grupā ( $1,13 \pm 0,75$  mg/l vs.  $1,37 \pm 0,66$  mg/l,  $p = 0,203$ )

Arī urīna NGAL līmenis neatšķirās DPSA un DPSN grupā ( $121,26 \pm 200,64$  mg/ml un  $232,32 \pm 383,32$  mg/ml attiecīgi,  $p = 0,144$ ), (4.7. attēls).



4.7. att. Urīna NGAL līmenis DPSA un DPSN grupā ( $121,26 \pm 200,64$  mg/ml vs.  $232,32 \pm 383,32$  mg/ml,  $p = 0,144$ )

Arī citi donoru faktori statistiski ticami neatšķiras DPSA un DPSN grupā (4.1 tabula).

4.1. tabula

#### Donoru grupu klīniski-demogrāfiskais raksturojums

Faktori	DPSA grupa (36)	DPSN grupa (24)	p
Donoru dzimums, vīrieši/sievietes	19/17	18/6	0,083
S-kreatinīns, mmol/l ± st. dev.	0,13 ± 0,09	0,14 ± 0,07	0,524
S-FoxP3, pg/ml ± st. dev.	568,76 ± 299,71	643,79 ± 421,94	0,545
S-cistatīns C, mg/l ± st. dev.	1,13 ± 0,75	1,37 ± 0,66	0,203
U-NGAL, mg/ml ± st. dev.	121,26 ± 200,64	232,32 ± 383,01	0,144
Leikocītu skaits, tūkst./l ± st. dev.	13,4 ± 6,2	12,6 ± 4,1	0,479
Eritrocītu skaits, milj./l ± st. dev.	3,4 ± 1,0	3,7 ± 0,7	0,105
Trombocītu skaits, tūkst./l ± st. dev.	184,5 ± 76,2	185,4 ± 124,3	0,964
Donoru atrašanas laiks reanimācijas nodaļā, dienas ± st. dev.	3,4 ± 4,4	3,9 ± 3,7	0,675
Spontāns intrakraniāls notikums kā donora nāves cēlonis, n (%)	18 (50%)	17 (71%)	0,115

#### Recipientu iedalījums grupās un to raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 59 recipienti, kas saņēma transplantātu no DPSA, un 42 recipienti, kas saņēma transplantātu no DPSN. Grupas savstarpēji statistiski ticami neatšķiras pēc vecuma, aukstuma išēmijas laika, transplantāta masas, recipienta masas, kā arī citiem raksturlielumiem ( $p < 0,05$  visos gadījumos) (4.2. tabula).

4.2. tabula

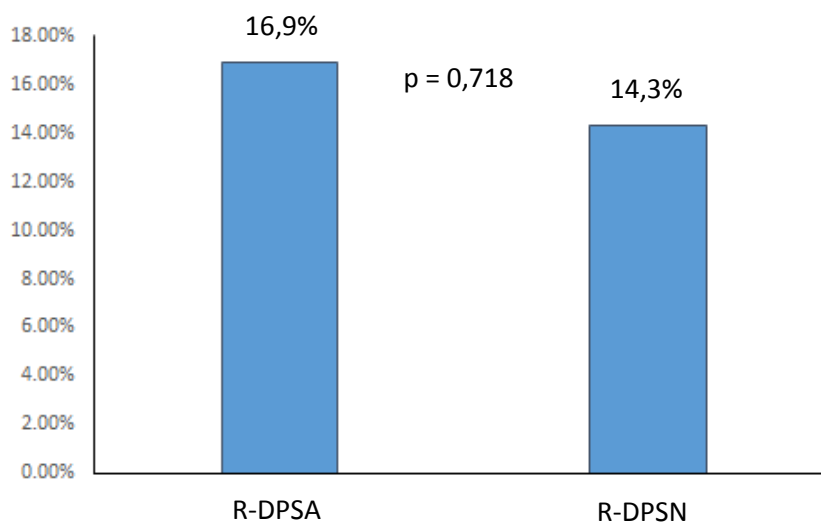
#### Recipientu faktoru analīze R-DPSA un R-DPSN grupās

Faktori	R-DPSA (59)	R-DPSN (42)	p
Recipientu vecums, gadi ± st. dev.	50,59 ± 16,2	46,33 ± 14,2	0,165
AIL, stundas ± st. dev.	15,66 ± 4,1	15,7 ± 5,9	0,958
Transplantācijas operācijas ilgums, minūtes ± st. dev.	173 ± 30	163 ± 36	0,164
Transplantāta masa, gramu ± st. dev.	182,95 ± 46,8	194,0 ± 36,3	0,185
Recipienta masa, kg ± st. dev.	76,6 ± 10,4	74,3 ± 16,0	0,322
Recipientu dzimums, vīrieši/sievietes	31/28	25/17	0,487
Atkārtota transplantācija, n (%)	13 (22,0%)	10 (23,8%)	0,834
Labās nieres transplantācija, n (%)	30 (50,8%)	20 (47,6%)	0,749
Preemtīva transplantācija, n (%)	3 (5,0%)	1 (2,4%)	0,492
Dialīzes veids pirms transplantācijas HD, n* (%)	44 (78,6%)	33 (80,5%)	0,818
Indukcija ar ATG, n (%)	10 (19,9%)	8 (19,0%)	0,786

\* Recipientu skaits R-DPSA grupā – 56, R-DPSN grupā – 41, četri recipienti saņēma transplantātu predialīzē.

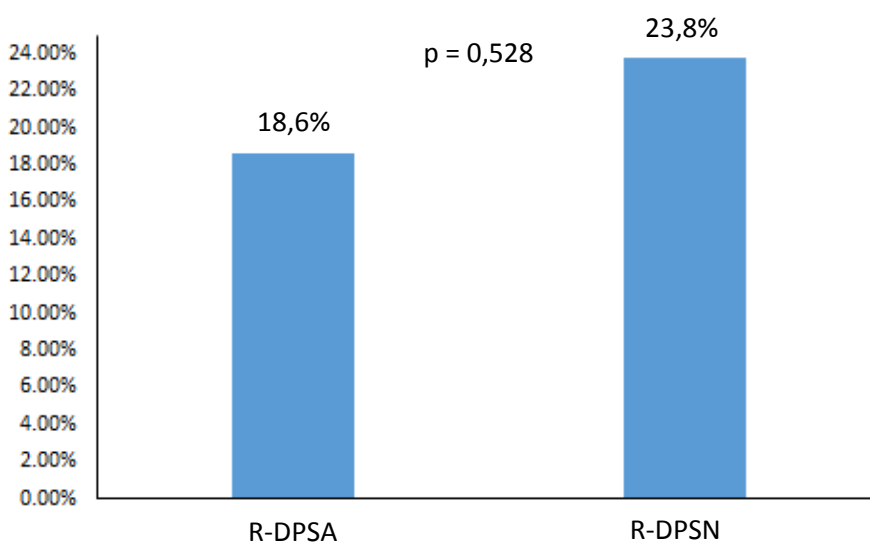
#### 4.1. Transplantācijas rezultātu salīdzinājums no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās un donoriem pēc diagnosticētas smadzeņu nāves

Recipientiem, kas saņēma donornieri no DPSA (R-DPSA) atlikta transplantāta funkcija tika novērota 10 (16,9%) gadījumos, kas statistiski ticami neatšķiras no recipientiem, kuri saņēma transplantātu no DPSN (R-DPSN), kur atlikta transplantāta funkcija tika novērota 6 (14,3%) gadījumos (4.8. attēls)



4.8. att. Atlikta transplantāta funkcija

Arī agrīnas tremes biežums nebija statistiski ticami atšķirīgs R-DPSA un R-DPSN grupā (18,6% un 23,8% attiecīgi,  $p = 0,528$ ), (4.9. attēls)



4.9. att. Agrīna treme

Seruma kreatinīna līmenis statistiski ticami atšķiras vienu mēnesi un deviņus mēnešus pēc transplantācijas,  $p < 0,05$ . Citos pirmā pēctransplantācijas gada periodos seruma kreatinīna līmeņi statistiski ticami neatšķiras abās grupās (4.3. tabula).

4.3. tabula

**Pirmā pēctransplantācijas gada seruma kreatinīna līmenis R-DPSA un R-DPSN grupās**

Kreatinīna līmenis mmol/l $\pm$ st. dev.	R-DPSA	R-DPSN	p
7. dienā	0,24 $\pm$ 0,20	0,21 $\pm$ 0,15	0,676
14. dienā	0,20 $\pm$ 0,14	0,16 $\pm$ 0,08	0,223
30. dienā	0,17 $\pm$ 0,09	0,14 $\pm$ 0,04	0,022
2. mēnesī	0,14 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,04	0,248
3. mēnesī	0,15 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,04	0,261
6. mēnesī	0,14 $\pm$ 0,06	0,14 $\pm$ 0,07	0,605
9. mēnesī	0,16 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,05	0,009
12. mēnesī	0,15 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,04	0,127

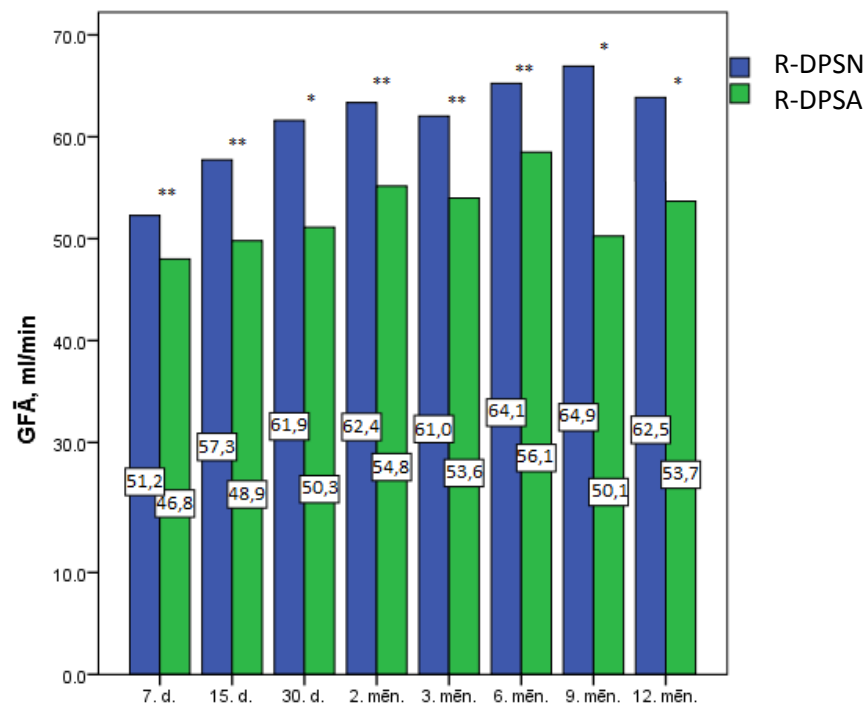
Salīdzinot transplantātu GFĀ dažādos periodos pēc transplantācijas, statistiski ticami mazāks GFĀ novērots R-DPSA grupā 1., 9. un 12. mēnesī pēc transplantācijas, salīdzinot ar R-DPSN grupu,  $p < 0,05$  visos gadījumos. Novērota tendence uz mazāku GFĀ R-DPSA grupā 14. dienā, kā arī 2. un 3. mēnesī pēc transplantācijas. (4.4. tabula; 4.10. attēls).

4.4. tabula

**Pirmā pēc transplantācijas gada GFĀ R-DPSA un R-DPSN grupās**

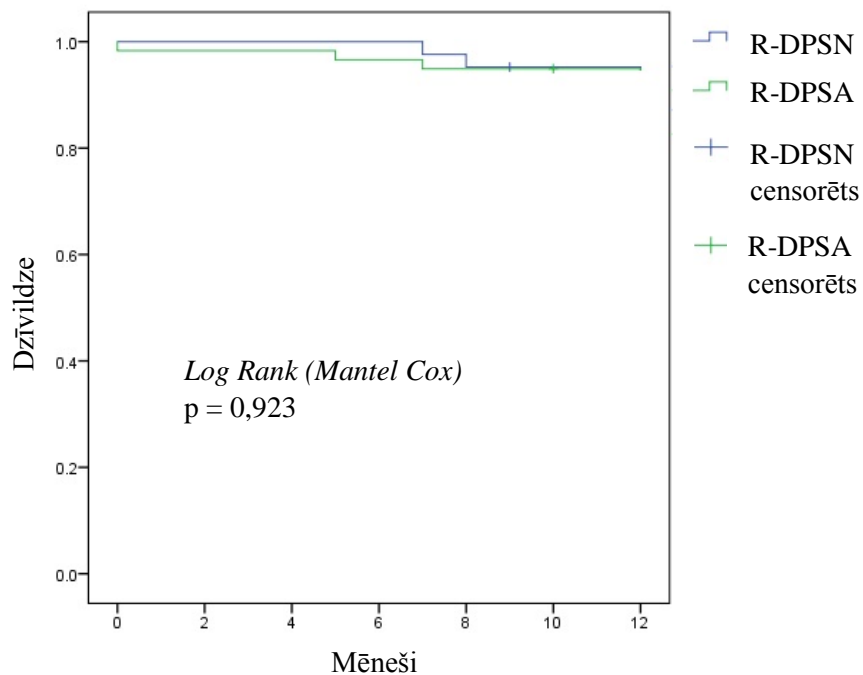
GFĀ ml/min $\pm$ st. dev.	R-DPSA	R-DPSN	p
7. dienā	46,8 $\pm$ 26,2	51,2 $\pm$ 23,8	0,390
14. dienā	48,9 $\pm$ 22,6	57,3 $\pm$ 20,8	0,055
30. dienā	50,3 $\pm$ 20,2	61,9 $\pm$ 19,2	0,005
2. mēnesī	54,8 $\pm$ 19,5	62,4 $\pm$ 19,9	0,063
3. mēnesī	53,6 $\pm$ 17,4	61,0 $\pm$ 18,9	0,050
6. mēnesī	56,1 $\pm$ 21,1	64,1 $\pm$ 22,9	0,126
9. mēnesī	50,1 $\pm$ 16,7	64,9 $\pm$ 22,4	0,001
12. mēnesī	53,7 $\pm$ 19,4	62,5 $\pm$ 18,9	0,031





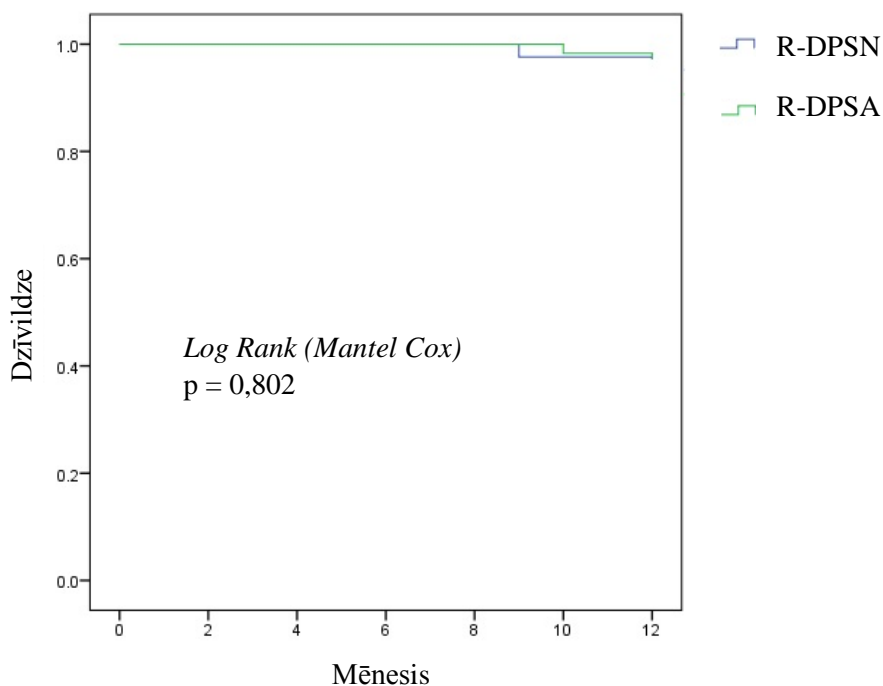
4.10. att. Vidējais GFĀ dažādos laikposmos R-DPSA un R-DPSN grupā  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \geq 0,05$

Nāves censorēta 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,  $p=0,923$ ), (4.11. attēls).



4.11. att. Nāves censorēta 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,  $p = 0,802$ ), (4.12. attēls).



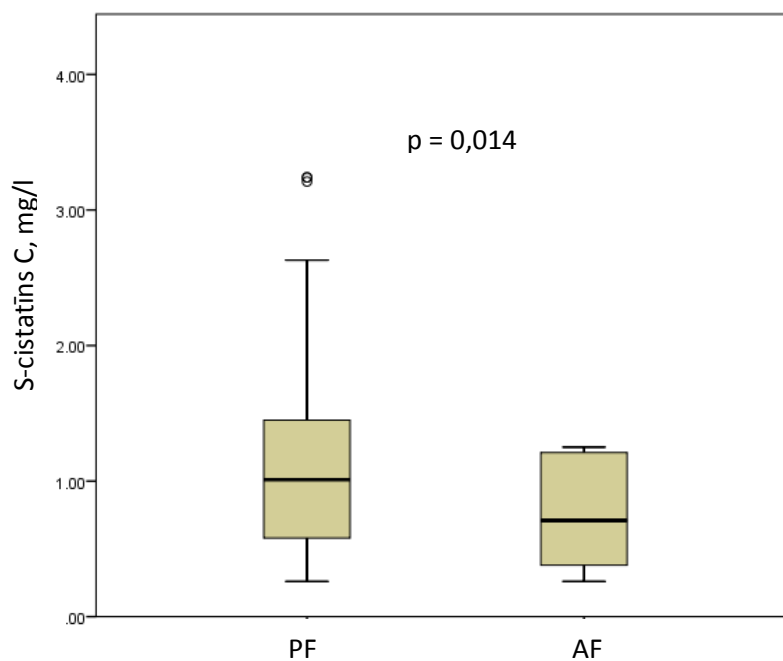
4.12. att. Recipientu viena gada dzīvildze

### 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.

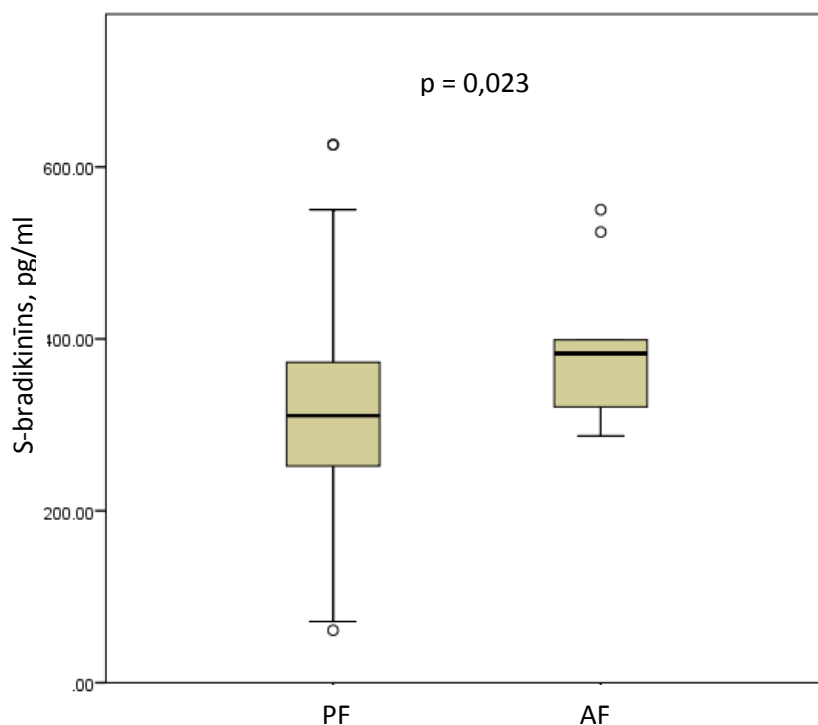
### 4.2. Atlikta transplantāta funkcija un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās

Analizējot R-DPSA atlikta transplantāta funkcijas (AF) un primāras transplantāta funkcijas (PF) attīstību, konstatēts, ka AF grupa saņēma nieri no donoriem ar statistiski ticami zemāko seruma cistatīna C līmeni, salīdzinot ar PF grupu ( $0,76 \pm 0,4$  mg/l un  $1,2 \pm 0,8$  mg/l attiecīgi,  $p = 0,014$ ), (4.13. attēls).



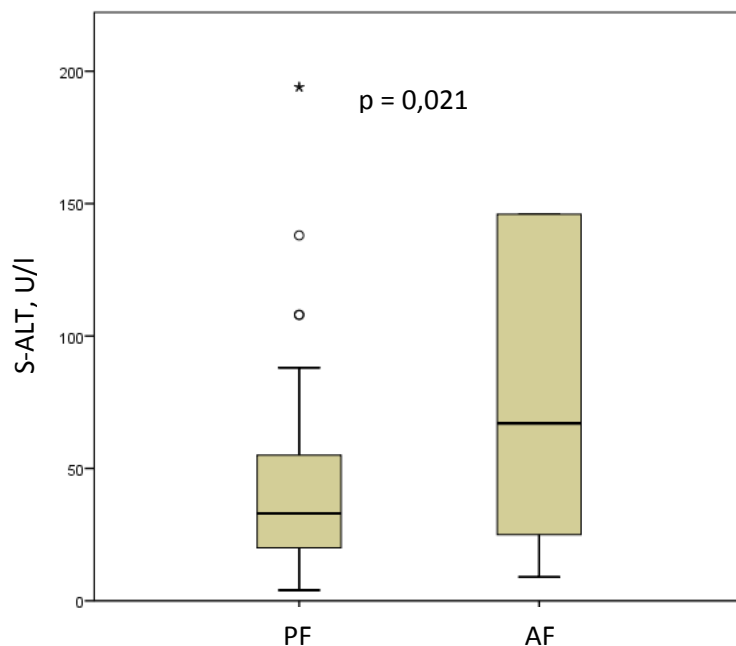
4.13. att. Donoru seruma cistatīna C līmenis PF un AF gadījumā  
( $1,2 \pm 0,8$  mg/l vs.  $0,76 \pm 0,4$  mg/l,  $p = 0,014$ )

Tika novērots augstāks donora seruma bradikinīna līmenis AF grupā, salīdzinot ar PF grupu ( $391,31 \pm 86,1$  pg/ml un  $308,75 \pm 138,5$  pg/ml,  $p = 0,023$ ), (4.14. attēls).



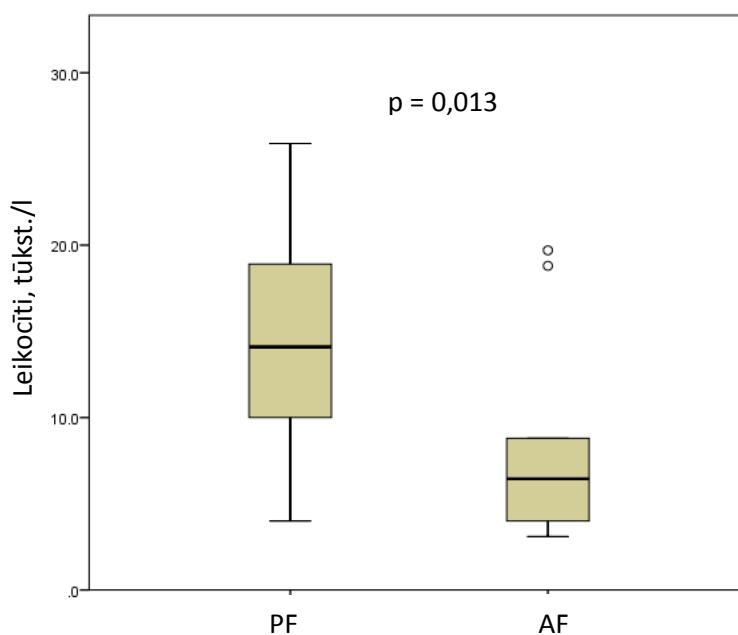
4.14. att. Donoru seruma bradikinīna līmenis PF un AF grupā  
( $308,75 \pm 138,5$  pg/ml vs.  $391,31 \pm 86,1$  pg/ml,  $p = 0,023$ )

Arī donora seruma ALT līmenis bija ievērojami augstāks AF grupā, salīdzinot ar PF grupu ( $147,6 \pm 178,0$  U/l un  $60,9 \pm 85,1$  U/l attiecīgi,  $p = 0,021$ ), (4.15. attēls).



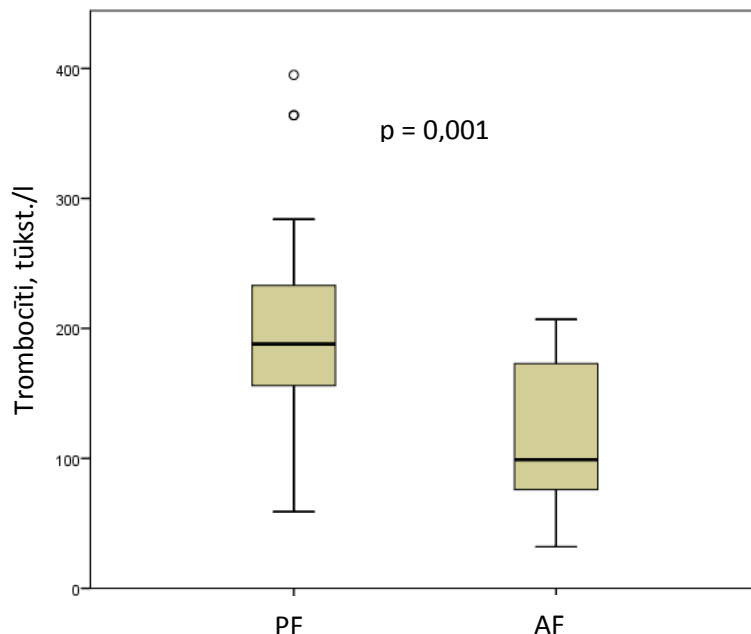
4.15. att. Donoru seruma ALT līmenis PF un AF grupā ( $60,9 \pm 85,1$  U/l vs.  $147,6 \pm 178,0$  U/l,  $p = 0,021$ )

Donoru leikocītu skaits bija statistiski ticami zemāks AF grupā, salīdzinot ar PF grupu ( $8,4 \pm 6,1$  tūkst./l un  $14,5 \pm 5,8$  tūkst./l attiecīgi,  $p = 0,013$ ), (4.16. attēls).



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

Arī donoru trombocītu skaits ievērojami atšķirās starp AF un PF grupu ( $112,7 \pm 59,9$  tūkst./l un  $199,1 \pm 71,7$  tūkst./l attiecīgi,  $p = 0,001$ ), (4.17. attēls).



4.17. att. Donora trombocītu skaits PF un AF grupā ( $199,1 \pm 71,7$  tūkst./l vs.  $112,7 \pm 59,9$  tūkst./l,  $p = 0,001$ )

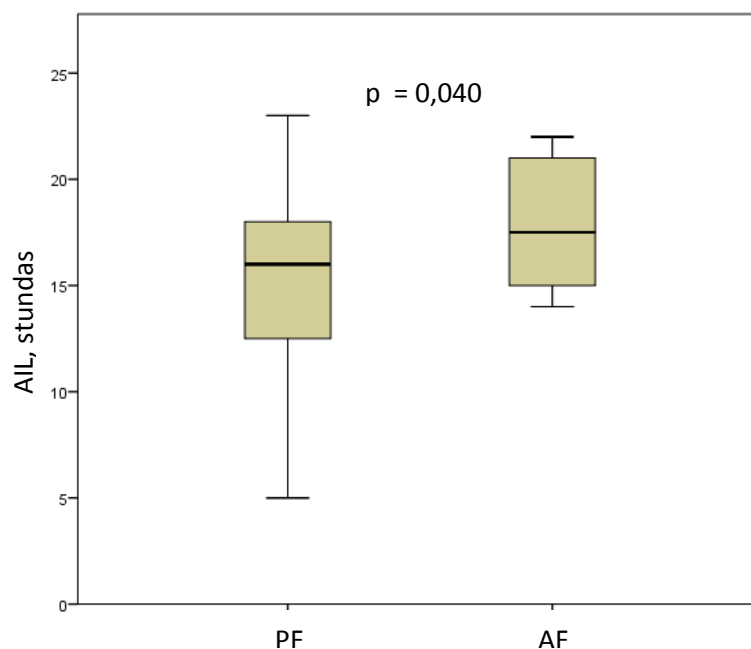
Novērota tendence uz zemāko donoru seruma kreatinīna līmeni, kā arī zemāko donoru seruma FoxP3 līmeni recipientu grupā, kurā attīstījās atlikta transplantāta funkcija. Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķirās recipientu grupās ar atliktu vai primāru transplantāta funkciju ( $p > 0,05$  visos gadījumos), (4.5. tabula).

4.5. tabula

#### Donoru faktori atliktas un primāras transplantāta funkcijas gadījumā

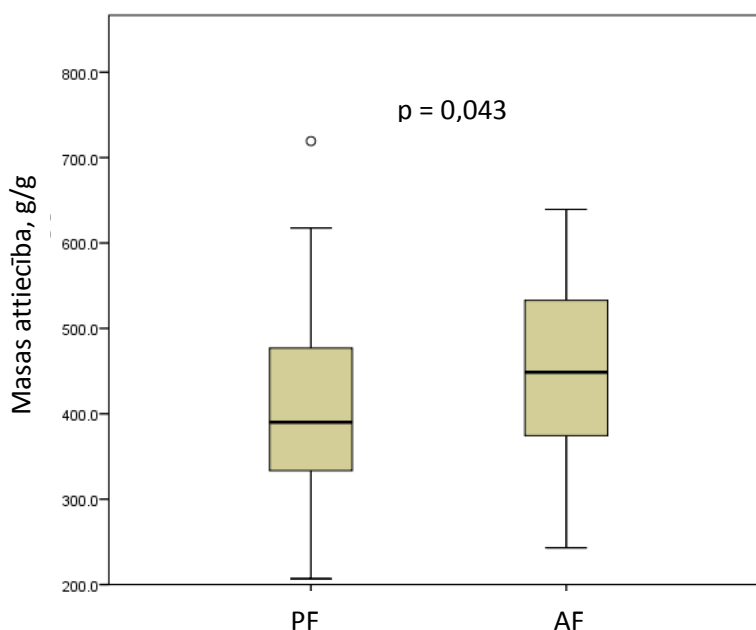
Faktors	AF, n = 10	PF, n = 49	p
S-Kreatinīns, mmol/l ± st. dev.	$0,10 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,09$	0,088
S-FoxP3, pg/ml ± st. dev.	$444,8 \pm 220,2$	$614,1 \pm 322,1$	0,058
U-NGAL, mg/ml ± st. dev.	$135,5 \pm 198,7$	$134,8 \pm 222,5$	0,993
Donora vecums, gadi ± st. dev.	$51,2 \pm 9,3$	$52,7 \pm 8,6$	0,652
Donora hospitalizācijas ilgums, dienas ± st. dev.	$1,6 \pm 1,4$	$3,7 \pm 4,8$	0,187
Hipoperfūzijas laiks, min. ± st. dev.	$40,9 \pm 9,1$	$41,6 \pm 8,8$	0,819
Eritrocītu skaits, milj./l ± st. dev.	$3,0 \pm 1,4$	$3,5 \pm 0,9$	0,362
Hemoglobīna koncentrācija, g/l ± st. dev.	$10,0 \pm 4,7$	$11,0 \pm 2,6$	0,337
Hematokrīts, % ± st. dev.	$28,9 \pm 13,5$	$31,8 \pm 7,6$	0,519
AST, U/l ± st. dev.	$82,3 \pm 40,0$	$62,2 \pm 48,4$	0,185
Glomerulāra skleroze, % ± st. dev.	$8,3 \pm 14,4$	$4,6 \pm 5,6$	0,348
Intersticiāla skleroze, % ± st. dev.	$12,2 \pm 14,7$	$7,4 \pm 5,0$	0,114

Analizējot recipientu faktorus, tika konstatēts, ka AF grupā aukstuma išēmijas laiks (AIL) bija statistiski ticami ilgāks, salīdzinot ar PF grupu ( $17,8 \pm 3,1$  stundas un  $15,2 \pm 4,2$  stundas attiecīgi,  $p = 0,040$ ), (4.18. attēls)



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

Arī recipienta/transplantāta masas attiecība ievērojami lielāka bija AF grupā, salīdzinot ar PF grupu ( $504,5 \pm 145,9$  g/g un  $402,8 \pm 111,6$  g/g attiecīgi,  $p = 0,043$ ), (4.19. attēls).



4.19. att. **Recipienta/transplantāta masas attiecība 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 neatšķirās atliktas vai primāras transplantāta funkcijas gadījumā (p > 0,05 visos gadījumos), (4.6. tabula).

4.6. tabula

#### Recipientu faktori atliktas un primāras transplantāta funkcijas gadījumā

Faktors	AF, n = 10	PF, n = 49	p
Recipientu vecums, gadi ± st. dev.	54,6 ± 15,2	49,8 ± 16,4	0,384
Transplantācijas ilgums, minūtes ± st. dev.	178,0 ± 28,9	172,0 ± 31,2	0,567
Transplantāta masa, gramī ± st. dev.	167,6 ± 55,4	186,1 ± 44,8	0,343
Recipienta masa, kg ± st. dev.	74,6 ± 11,0	71,0 ± 10,2	0,990
Recipientu dzimums, vīrieši/sievietes (%)	4/6 (40/60%)	27/22 (55/45%)	0,383
Atkārtota transplantācija, n (%)	1 (10%)	12 (24%)	0,432
Labās nieres transplantācija, n (%)	5 (50%)	25 (51%)	0,953
Dialīzes veids pirms transplantācijas – HD, n* (%)	8 (89%)	36 (77%)	0,410
Indukcija ar ATG, n (%)	2 (20%)	8 (16%)	0,673

\* Recipientu skaits grupā ar atliktu transplantāta funkciju – 9, grupā ar primāru transplantāta funkciju – 47, trīs recipienti saņēma transplantātu predialīzē.

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu atliktas transplantāta funkcijas attīstības iespējamību, ieguva vienādojumu ar 4.7. tabulā dotiem rādītājiem.

4.7. tabula

#### Loģistiskās 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.

Loģistiskās regresijas analīzes laikā modelī tika iekļauti arī sekojošie rādītāji: S-Kreatinīns, S-Cistatīns, S-FoxP3, U-NGAL, donora vecums, donora hospitalizācijas ilgums, hipoperfūzijas laiks, leikocītu skaits, eritrocītu skaits, hemoglobīna koncentrācija, hematokrīts, trombocītu skaits, AST līmenis, glomerulāra skleroze, intersticiāla skleroze, recipienta vecums un dzimums, transplantācijas operācijas ilgums, transplantāta masa, recipienta masa, atkārtota nieres transplantācija, dialīzes veids pirms transplantācijas, kā arī agrīnas tremes reakcijas attīstība. 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 bradikinīna līmenis (pg/ml);

RTM – 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 (4.8. tabula).

4.8. tabula

#### Pīrsona Hī kvadrāta tests atliktas transplantāta funkcijas attīstībai

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

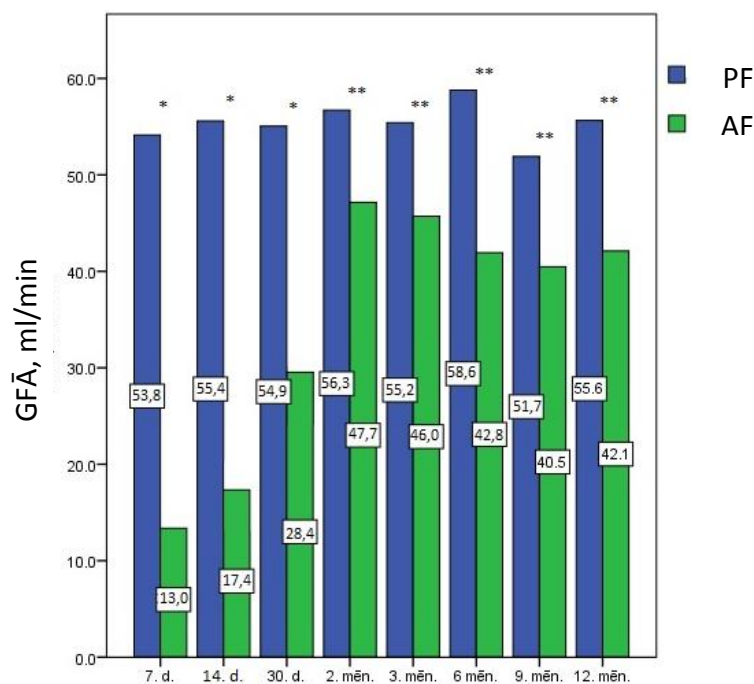
Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju GFĀ bija statistiski ticami mazāks pirmajā mēnesī pēc transplantācijas, vēlāk GFĀ atšķirībās netika sasniegta statistiska ticamība (4.9. tabula; 4.20. attēls).

4.9. tabula

#### Pirmā pēctransplantācijas gada GFĀ primāras un atliktas transplantāta funkcijas gadījumā

GFĀ ml/min $\pm$ st. dev.	PF	AF	p
7. dienā	53,8 $\pm$ 23,0	13,0 $\pm$ 7,5	0,000
14. dienā	55,4 $\pm$ 18,7	17,4 $\pm$ 8,3	0,000
30. dienā	54,9 $\pm$ 18,2	28,4 $\pm$ 14,7	0,000
2. mēnesī	56,3 $\pm$ 19,4	47,7 $\pm$ 19,4	0,225
3. mēnesī	55,2 $\pm$ 17,1	46,0 $\pm$ 17,7	0,153
6. mēnesī	58,6 $\pm$ 19,4	42,8 $\pm$ 26,1	0,114
9. mēnesī	51,7 $\pm$ 16,0	40,5 $\pm$ 18,8	0,145
12. mēnesī	55,6 $\pm$ 18,4	42,1 $\pm$ 21,9	0,134





4.20. att. Pirmā pēctransplantācijas gada GFĀ primāras un atliktas transplantāta funkcijas gadījumā

\*  $p < 0,05$   
 \*\*  $p \geq 0,05$

### 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.

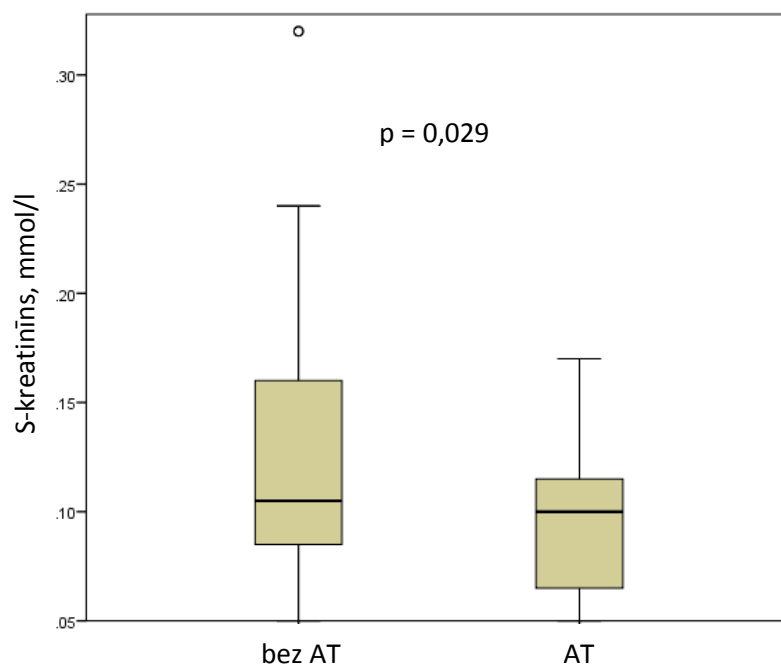
2. Atliktas transplantāta funkcijas attīstība statistiski ticami pasliktināja transplantāta funkciju pirmā mēneša laikā pēc transplantācijas, vēlāk statistiska ticamība netika novērota.

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.

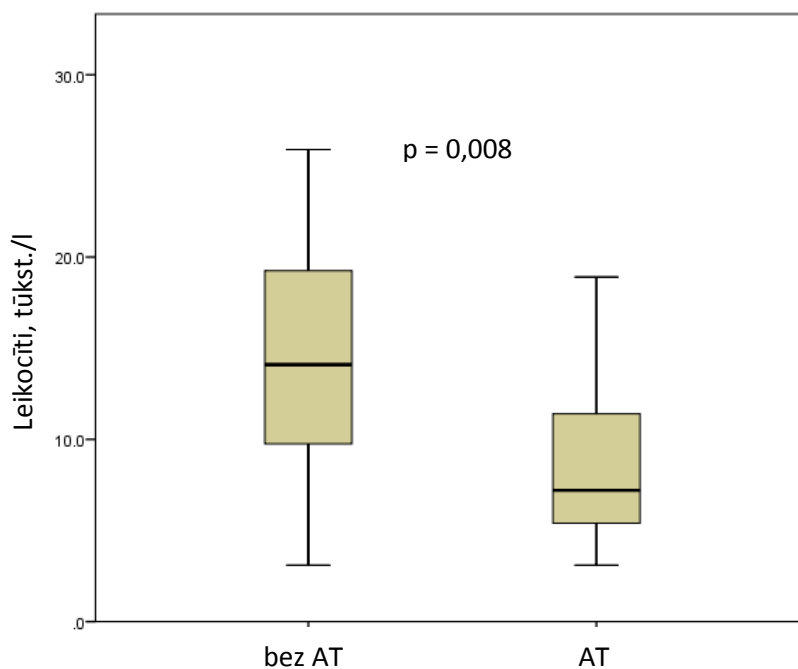
### 4.3. Agrīna treme un to ietekmējošie faktori, izmantojot donorus pēc sirds darbības apstāšanās

Veico donoru faktoru salīdzinošu analīzi recipienti ar agrīnu tremi (AT) un bez agrīnas tremes (bez AT), tika konstatēts, ka AT grupa saņēma orgānus no donoriem ar statistiski ticami zemāko sēruma kreatinīna līmeni, salīdzinot ar grupu bez-AT ( $0,09 \pm 0,04$  mmol/l vs.  $0,13 \pm 0,08$  mmol/l attiecīgi,  $p = 0,029$ ), (4.21. attēls).



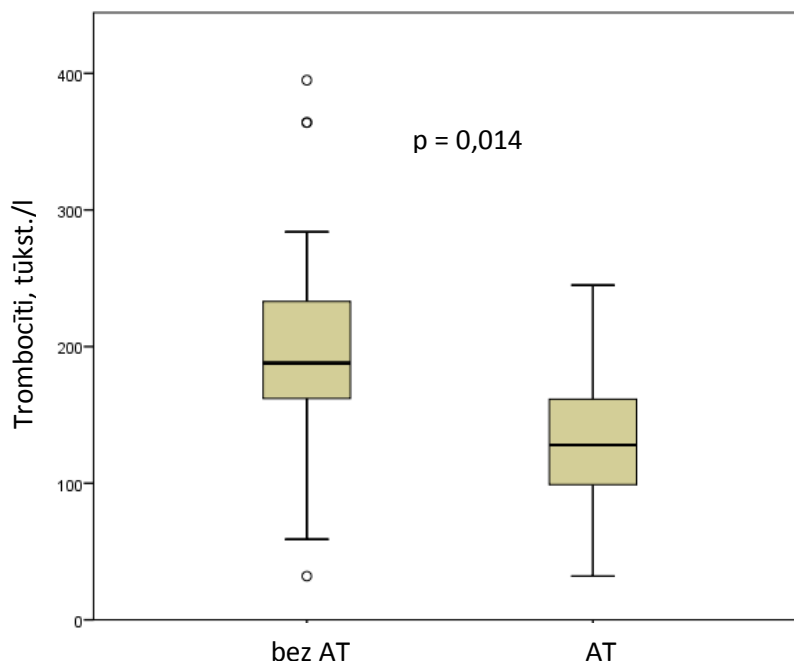
4.21. att. Donoru S-kreatinīna līmenis bez-AT un AT grupā  
( $0,13 \pm 0,08$  mmol/l vs.  $0,09 \pm 0,04$  mmol/l,  $p = 0,029$ )

Tika konstatēts arī nozīmīgi mazāks donoru leikocītu skaits AT grupā, salīdzinot ar grupu bez-AT ( $8,9 \pm 5,4$  tūkst./l un  $14,5 \pm 6,0$  tūkst./l attiecīgi,  $p = 0,008$ ), (4.22. attēls).



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

Arī donoru trombocītu skaits bija ievērojami zemāks AT grupā, salīdzinot ar grupu bez-AT ( $134,8 \pm 64,3$  tūkst./l un  $195,8 \pm 74,7$  tūkst./l attiecīgi,  $p = 0,014$ ), (4.23. attēls).



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

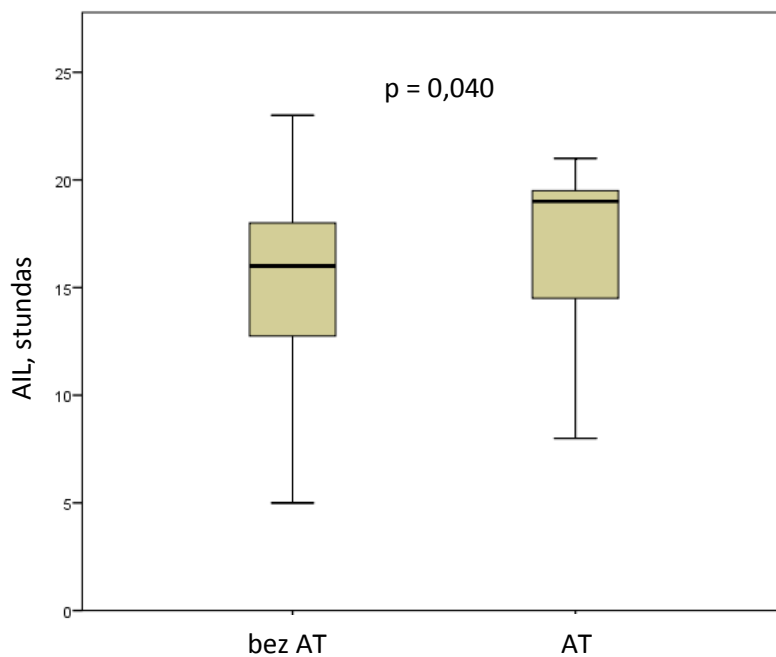
Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķīrās starp grupu, kurā attīstījās agrīna treme un grupu, kurā agrīna treme netika konstatēta ( $p > 0,05$  visos gadījumos), (4.10. tabula).

4.10. tabula

#### Donoru faktori AT un bez-AT grupā

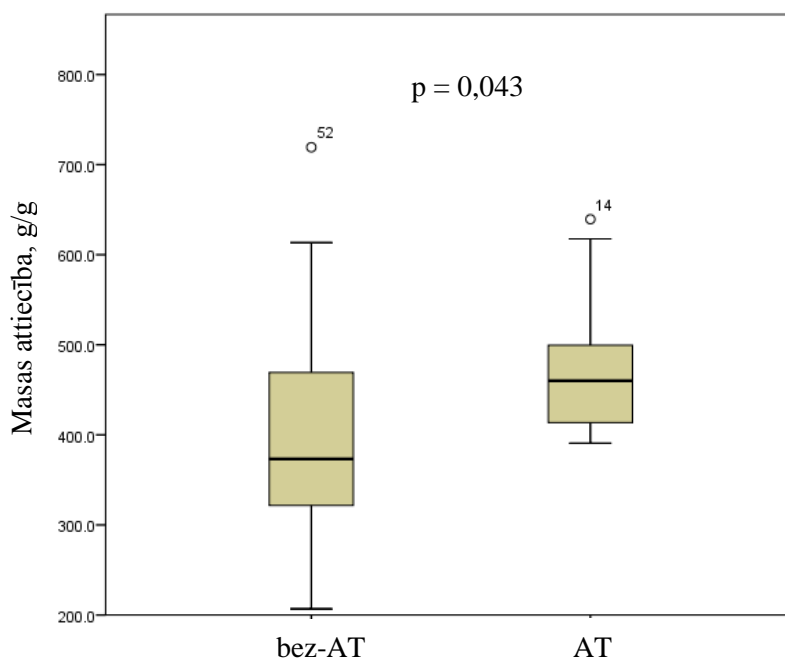
Faktors	AT, n = 11	bez-AT, n = 48	p
S-Cistatīns, mg/l ± st. dev.	$1,16 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,7$	0,879
S-FoxP3, pg/ml ± st. dev.	$505,1 \pm 224,9$	$603,8 \pm 328,2$	0,246
S-Bradikinīns, pg/ml ± st. dev.	$284,95 \pm 120,4$	$331,4 \pm 136,9$	0,277
U-NGAL, mg/ml ± st. dev.	$179,7 \pm 240,1$	$124,7 \pm 212,8$	0,495
Donora vecums, gadi ± st. dev.	$51,5 \pm 10,6$	$52,7 \pm 8,3$	0,733
Donora hospitalizācijas ilgums, dienas ± st. dev.	$1,7 \pm 1,3$	$3,7 \pm 4,8$	0,196
Eritrocītu skaits, milj./l ± st. dev.	$3,1 \pm 1,2$	$3,5 \pm 1,0$	0,294
Hemoglobīna koncentrācija, g/l ± st. dev.	$9,6 \pm 3,5$	$11,1 \pm 2,9$	0,211
Hematokrīts, % ± st. dev.	$27,9 \pm 10,2$	$32,1 \pm 8,4$	0,221
Hipoperfūzijas laiks, min ± st. dev.	$41,3 \pm 10,1$	$41,6 \pm 8,5$	0,931
ALT, U/l ± st. dev.	$110,2 \pm 135,7$	$67,7 \pm 102,6$	0,347
AST, U/l ± st. dev.	$91,2 \pm 59,7$	$59,8 \pm 42,8$	0,124
Glomerulāra skleroze, % ± st. dev.	$2,9 \pm 4,2$	$5,3 \pm 6,8$	0,319
Intersticiāla skleroze, % ± st. dev.	$5,7 \pm 3,0$	$8,4 \pm 7,2$	0,109

Veicot recipientu faktoru analīzi, secināts, ka AT grupā bija statistiski ticami ilgāks AIL, salīdzinot ar grupu bez-AT ( $17,0 \pm 4,0$  stundas un  $15,4 \pm 4,1$  stundas attiecīgi,  $p = 0,040$ ), (4.24. attēls).



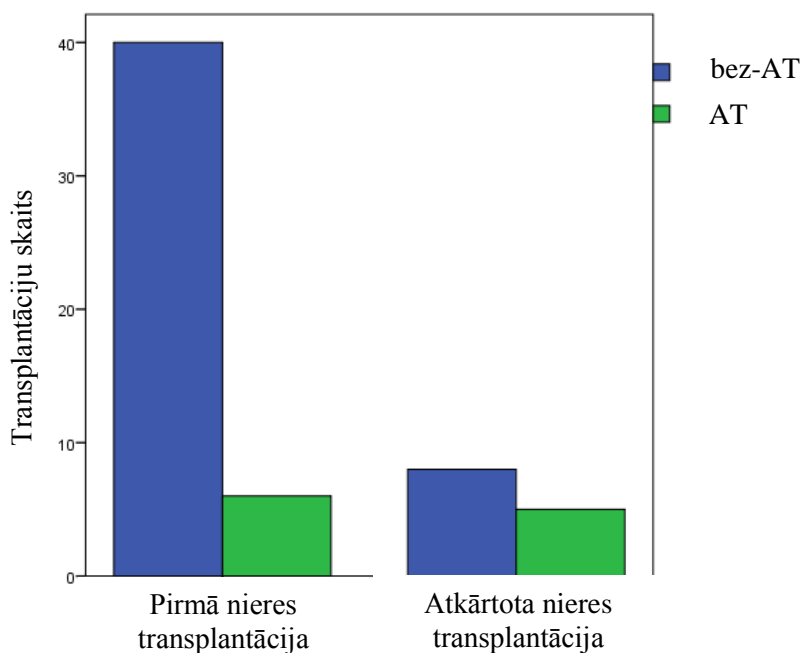
4.24. att. **AIL bez-AT un AT grupā**  
( $15,4 \pm 4,1$  stundas vs.  $17,0 \pm 4,0$  stundas,  $p = 0,040$ )

Arī recipienta/transplantāta masas attiecība bija nozīmīgi lielāka AT grupā, salīdzinot ar grupu bez-AT ( $476,2 \pm 84,5$  g/g un  $407,2 \pm 153,9$  g/g attiecīgi,  $p = 0,043$ ), (4.25. attēls).



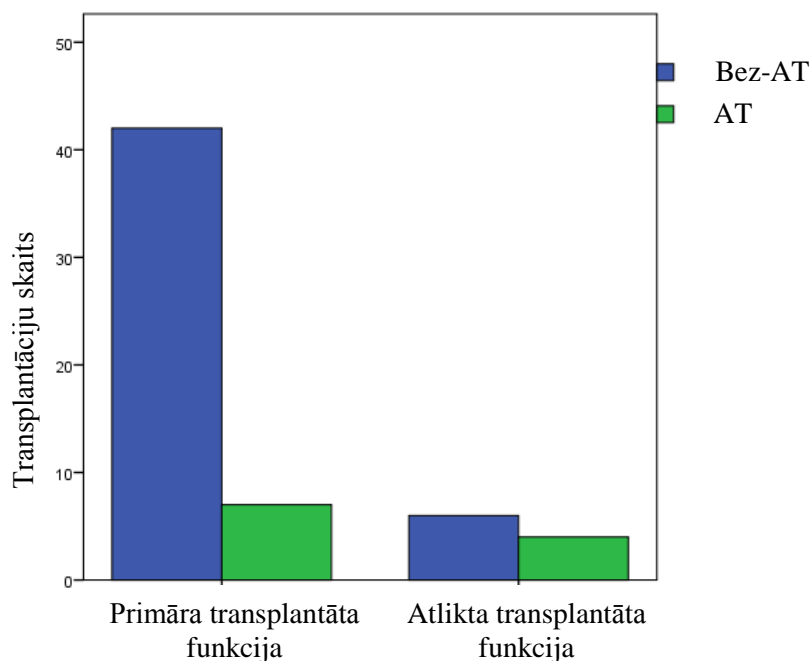
4.25. att. **Recipienta/transplantāta masas attiecība bez-AT un AT grupā**  
( $407,2 \pm 153,9$  g/g vs.  $476,2 \pm 84,5$  g/g,  $p = 0,043$ )

Veicot Pīrsona Hī kvadrāta testu, tika konstatēts, ka agrīna treme biežāk attīstījās atkārtotas transplantācijas gadījumā ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,038$ ), (4.26. attēls).



4.26. att. **AT pirmās un atkārtotas transplantācijas gadījumā**  
( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,038$ )

Pīrsona Hī kvadrāta tests uzrādīja arī tendenci uz biežāku agrīnu tremi recipientiem ar atliktu transplantāta funkciju ( $\chi^2 = 3,62$ ,  $p = 0,057$ ), (4.27. attēls)



4.27. att. **AT atliktas un primāras transplantāta funkcijas gadījumā**  
( $\chi^2 = 3,62$ ,  $p = 0,057$ )

Pārējie recipientu faktori statistiski ticami neatšķirās grupās ar agrīnu tremi un bez tās (4.11. tabula).

4.11. tabula

**Recipientu faktori AT un bez-AT grupā**

Faktors	AT, n = 11	Bez-AT, n = 48	p
Recipientu vecums, gadi ± st. dev.	40,4 ± 13,1	52,9 ± 16,0	0,384
Transplantācijas ilgums, minūtes ± st. dev.	179,6 ± 33,9	171,6 ± 30,1	0,567
Transplantāta masa, grammi ± st. dev.	158,2 ± 32,8	188,6 ± 47,9	0,343
Recipienta masa, kg ± st. dev.	73,4 ± 9,8	71,3 ± 10,5	0,990
Recipientu dzimums, vīrieši/sievietes (%)	5/6 (45/55%)	26/22 (54/46%)	0,602
Labās nieres transplantācija, n (%)	7 (64%)	23 (48%)	0,347
Dialīzes veids pirms transplantācijas – HD, n* (%)	10 (91%)	34 (76%)	0,266

\* Recipientu skaits grupā ar agrīnu transplantāta tremes reakciju – 11, grupā bez akūtas tremes reakcijas – 45, trīs recipienti saņēma transplantātu predialīzē.

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu agrīnās tremes attīstības iespējamību, ieguva vienādojumu ar 4.12. tabulā dotiem rādītājiem.

4.12. 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.

Loģistiskās regresijas analīzes laikā modelī tika iekļauti arī sekojošie rādītāji: S-Kreatinīns, S-Cistatīns, S-FoxP3, U-NGAL, S-Bradikinīns, donora hospitalizācijas ilgums, hipoperfūzijas laiks, leukocītu skaits, eritrocītu skaits, hemoglobīna koncentrācija, hemotokrīta rādītājs, rombcītu skaits, ALT līmenis, AST līmenis, glomerulāra skleroze, intersticiāla skleroze, recipienta dzimums, AIL, transplantācijas operācijas ilgums, transplantāta masa, recipienta masa, recipienta/transplantāta masas attiecība, dialīzes veids pirms transplantācijas, kā arī agrīnas tremes reakcijas attīstība. Bet šie rādītāji statistiski ticami neietekmēja modelēšanas rezultātu (p = NS visos gadījumos).

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

$$P_{AT} = \frac{e^{-3,7+2,496*Atk.tr.+3,281*AF+(-0,094*RV)+0,098*DV}}{1+e^{-3,7+2,496*Atk.tr.+3,28*AF+(-0,09*RV)+0,098*DV}},$$

kur:

e = 2,71;

Atk. tr. – atkārtota transplantācija;

AF – atlikta transplantāta funkcija;

RV – recipienta vecums;

DV – donora vecums.

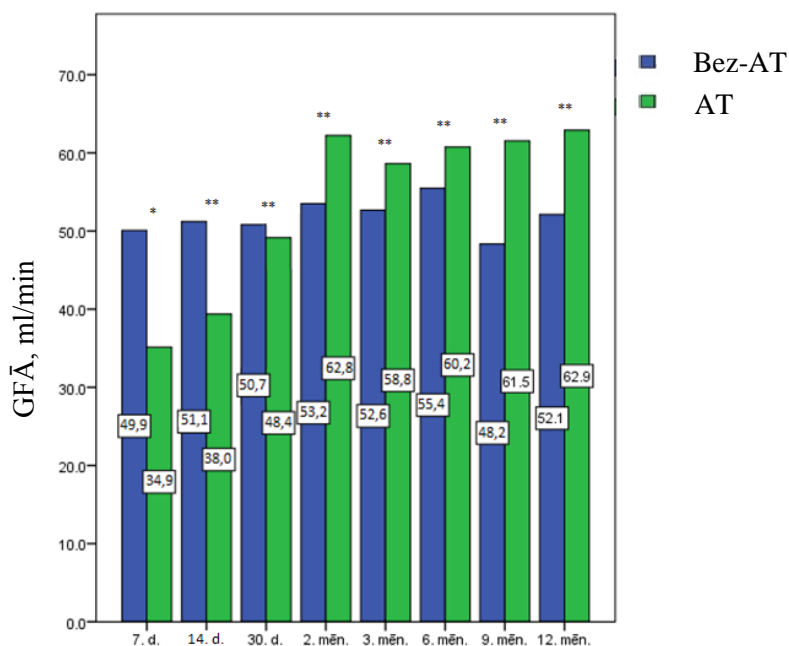
Recipienta vecums līdz 40 gadiem bija statistiski nozīmīgi saistīts ar agrīnas tremes attīstību (OR = 7,58; 95% CI = 1,82 – 31,57, p = 0,003).

Recipientiem ar agrīnu tremi GFĀ bija statistiski ticami mazāks pirmajā nedēļā pēc transplantācijas, vēlāk GFĀ bija pat lielāks, bet atšķirībās netika sasniegta statistiska ticamība, izņemot GFĀ 9. mēnesī, kad tika konstatēta tendence uz lielāko GFĀ līmeni AT grupā (4.13. tabula; 4.28. attēls).

4.13. tabula

**Pirmā pēctransplantācijas gada GFĀ salīdzinājums recipientiem ar agrīnu tremi un bez tās**

GFĀ ml/min ± st. dev.	AT	Bez-AT	p
7. dienā	34,9 ± 20,1	49,9 ± 26,7	0,039
14. dienā	38,0 ± 22,5	51,1 ± 22,1	0,116
30. dienā	48,4 ± 21,4	50,7 ± 20,1	0,755
2. mēnesī	62,8 ± 22,7	53,2 ± 16,0	0,233
3. mēnesī	58,8 ± 23,4	52,6 ± 16,0	0,307
6. mēnesī	60,2 ± 27,7	55,4 ± 20,0	0,631
9. mēnesī	61,5 ± 16,1	48,2 ± 16,2	0,057
12. mēnesī	62,9 ± 19,7	52,1 ± 19,1	0,183



4.28. 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 treme neietekmē transplantāta funkcionalitāti gada laikā pēc transplantācijas.

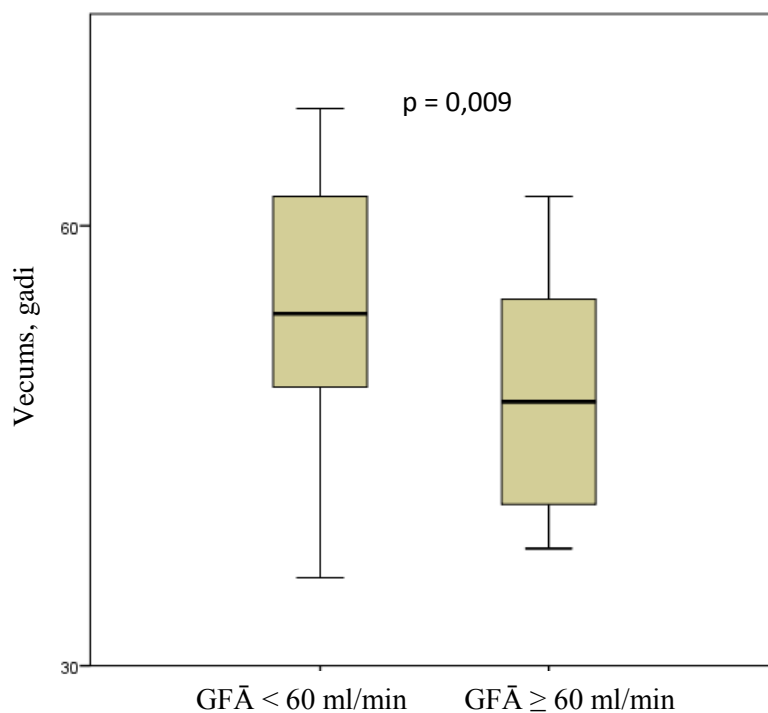
3. Donora urīna NGAL (akūta nieru bojājuma biomarķieris), seruma Cistatīns C (nieru funkcionālā stāvokļa biomarķieris), seruma FoxP3 (donora imūnreaktivitātes biomarķieris) un seruma bradikinīns (donora hemodinamiskā stāvokļa un iekaisuma biomarķieris), kā arī pretransplantācijas biopsijas rezultāti neuzrādīja saistību ar transplantāta tremes attīstību.

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

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

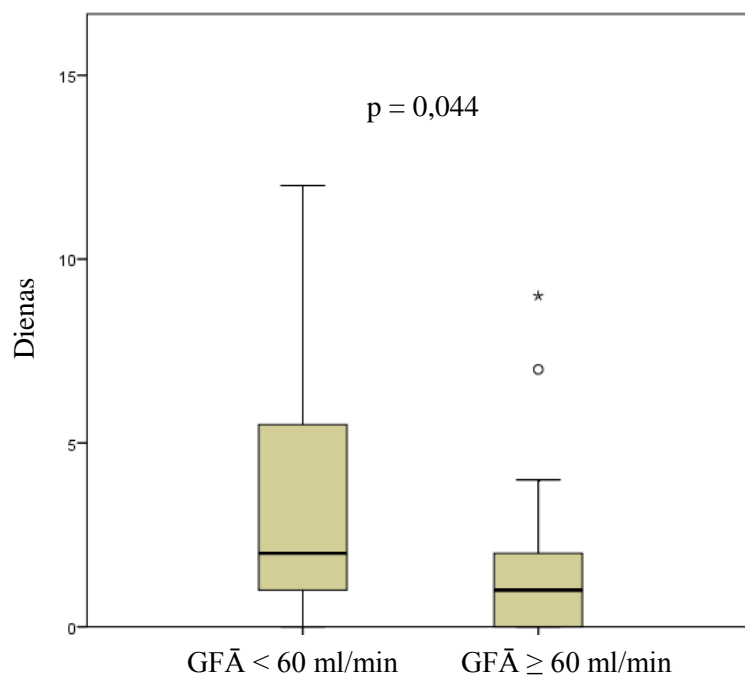
Analizējot transplantāta funkciju 12. mēnesī pēc operācijas, tika konstatēts, ka recipienti, kuru GFĀ bija mazāks par 60 ml/min ( $GF\bar{A} < 60$  ml/min), saņēma transplantātu no statistiski ticami vecākiem donoriem salīdzinājumā ar recipientiem, kuru GFĀ bija lielāks par 60 ml/min. ( $GF\bar{A} \geq 60$  ml/min), ( $54,5 \pm 8,4$  gadi un  $48,4 \pm 7,6$  gadi attiecīgi,  $p = 0,009$ ), (4.29. attēls).





4.29. att. Donoru vecums recipientu grupās ar GFĀ < vai ≥ 60 ml/min  
(54,5 ± 8,4 gadi vs. 48,4 ± 7,6 gadi, p = 0,009)

Tika konstatētas atšķirības arī donora hospitalizācijas ilgumā, tas bija ievērojami lielāks grupā ar GFĀ < 60 ml/min, salīdzinot ar grupu GFĀ ≥ 60 ml/min (4,4 ± 5,3 dienas un 1,8 ± 2,4 dienas attiecīgi, p = 0,044), (4.30. attēls).



4.30. att. Donoru hospitalizācijas ilgums recipientu grupās ar GFĀ < vai ≥ 60 ml/min  
(4,4 ± 5,3 dienas vs. 1,8 ± 2,4 dienas, p = 0,044)

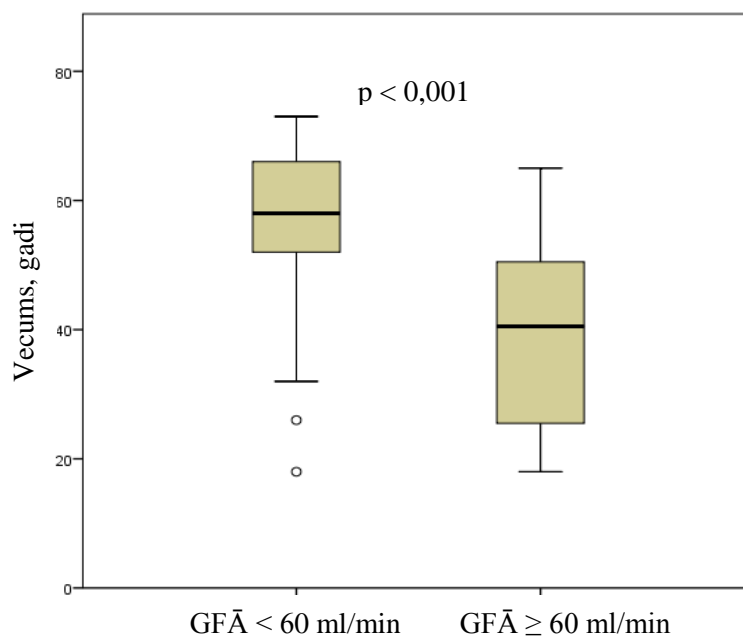
Konstatēta tendence uz izteiktāko donornieres intersticiālo sklerozi GFĀ < 60 ml/min grupā, salīdzinot ar GFĀ ≥ 60 ml/min grupu (9,4 ± 8,3% vs. 6,2 ± 3,7% attiecīgi, p=0,078). Citi donoru faktori statistiski ticami neatšķirās recipientu grupās ar GFĀ ≥ vai < 60 ml/min (4.14. tabula).

4.14. tabula

**Donoru faktori recipientu grupās ar GFĀ ≥ vai < 60 ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas**

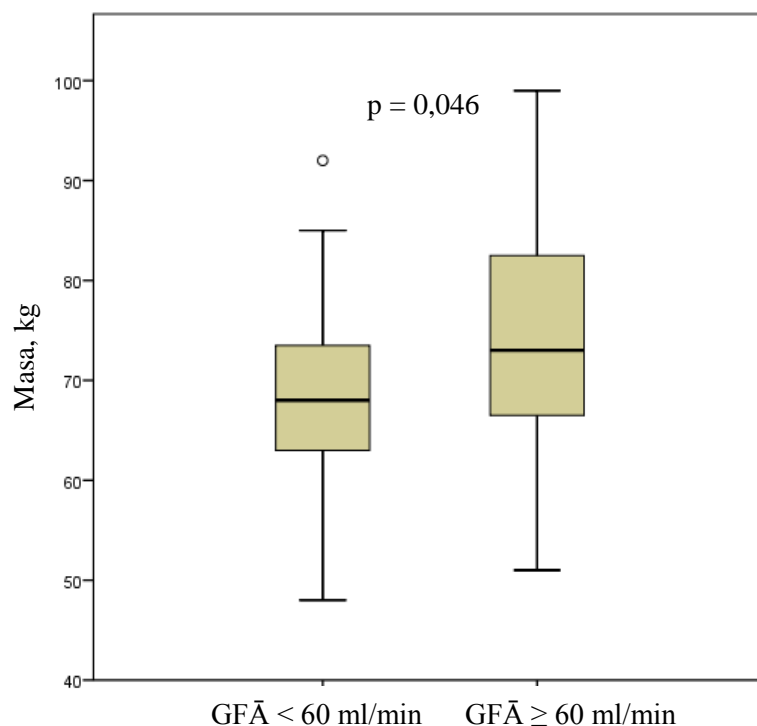
Faktors	12. mēneša GFĀ ≥ 60 ml/min, n = 20	12. mēneša GFĀ < 60 ml/min, n = 35	p
S-Kreatinīns, mmol/l ± st. dev.	0,14 ± 0,11	0,12 ± 0,06	0,643
S-Cistatīns, mg/l ± st. dev.	1,1 ± 0,9	1,2 ± 0,7	0,722
S-FoxP3, pg/ml ± st. dev.	592,0 ± 281,1	590,1 ± 337,0	0,983
S-Bradikinīns, pg/ml ± st. dev.	290,7 ± 149,9	340,1 ± 129,9	0,226
U-NGAL, mg/ml ± st. dev.	99,7 ± 210,4	145,3 ± 224,6	0,455
Hipoperfūzijas laiks, min. ± st. dev.	41,9 ± 9,4	41,6 ± 8,9	0,914
Leikocītu skaits, tūkst./l ± st. dev.	13,8 ± 6,2	13,7 ± 6,2	0,964
Eritrocītu skaits, milj./l ± st. dev.	3,2 ± 1,1	3,5 ± 1,0	0,399
Hemoglobīna koncentrācija, g/l ± st. dev.	10,2 ± 3,3	11,1 ± 3,0	0,308
Hemotokrīts, % ± st. dev.	29,4 ± 9,7	32,1 ± 8,6	0,307
Trombocītu skaits, tūkst./l ± st. dev.	183,9 ± 93,7	188,0 ± 65,7	0,863
ALT, U/l ± st. dev.	68,7 ± 108,3	80,2 ± 116,3	0,712
AST, U/l ± st. dev.	70,6 ± 51,0	61,0 ± 45,0	0,490
Glomerulāra skleroze, % ± st. dev.	3,1 ± 4,9	6,4 ± 7,5	0,149
Intersticiāla skleroze, % ± st. dev.	6,2 ± 3,7	9,4 ± 8,3	0,078

Recipienti ar GFĀ < 60 ml/min bija statistiski ticami vecāki par recipientiem ar GFĀ ≥ 60 ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas (55,9 ± 13,5 gadi un 39,7 ± 15,2 gadi attiecīgi, p < 0,001), (4.31. attēls).



4.31. 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)

Tika konstatētas arī recipientu masas atšķirības, tā bija mazāka recipientu grupā ar  $GF\bar{A} < 60$  ml/min salīdzinājumā ar grupu  $GF\bar{A} \geq 60$  ml/min ( $68,8 \pm 8,7$  kg un  $75,2 \pm 12,1$  kg attiecīgi,  $p = 0,046$ ), (4.32. attēls).



4.32. att. **Recipientu masa grupās ar  $GF\bar{A} < 60$  ml/min un  $GF\bar{A} \geq 60$  ml/min**  
( $68,8 \pm 8,7$  kg vs.  $75,2 \pm 12,1$  kg,  $p = 0,046$ )

Citi recipientu faktori neuzrādīja statistiskās atšķirības starp recipientu grupām ar  $GF\bar{A} \geq$  vai  $< 60$  ml/min (4.15. tabula).

4.15. tabula

**Recipientu faktori grupās ar  $GF\bar{A} \geq$  vai  $< 60$  ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas**

Faktors	12. mēneša $GF\bar{A} \geq 60$ ml/min, n = 20	12. mēneša $GF\bar{A} < 60$ ml/min, n = 35	p
AIL, stundas ± st. dev.	$16,0 \pm 4,4$	$15,3 \pm 4,1$	0,536
Transplantācijas ilgums, minūtes ± st. dev.	$169,8 \pm 28,5$	$173,9 \pm 31,6$	0,624
Transplantāta masa, grami ± st. dev.	$174,0 \pm 39,6$	$185,9 \pm 51,8$	0,343
Recipienta/transplantāta masa attiecība, g/g ± st. dev.	$453,1 \pm 125,5$	$404,0 \pm 161,4$	0,215
Recipientu dzimums, vīrieši/sievietes (%)	13/7 (65/35%)	16/19 (46/54%)	0,168
Atkārtota transplantācija, n (%)	6 (30%)	6 (17%)	0,267
Labās nieres transplantācija, n (%)	12 (60%)	14 (40%)	0,153
Dialīzes veids pirms transplantācijas – HD, n* (%)	16 (80%)	26 (74%)	0,592
Indukcija ar ATG, n (%)	3 (15%)	6 (17%)	0,577

\* Recipientu skaits grupā ar 12. mēneša  $GF\bar{A} \geq 60$  ml/min – 20, grupā ar 12. mēneša  $GF\bar{A} < 60$  ml/min – 32, trīs recipienti saņēma transplantātu predialīzē.

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, lai paredzētu iespējamību, ka GFĀ gadu pēc transplantācijas būs lielāks par 60 ml/min, ieguva vienādojumu ar 4.16. tabulā dotiem rādītājiem.

4.16. tabula

**Loģistiskās regresijas analīzes rezultāti, paredzot GFĀ  $\geq$  60 ml/min 12. mēnesī pēc transplantācijas**

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

Loģistiskās regresijas analīzes laikā modelī tika iekļauti arī sekojošie rādītāji: S-Kreatinīns, S-Cistatīns, S-FoxP3, S-Bradikinīns, donora vecums, donora hospitalizācijas ilgums, hipoperfūzijas laiks, leukocītu skaits, eritrocītu skaits, hemoglobīna koncentrācija, hematokrīts, donora trombocītu skaits, ALT līmenis, AST līmenis, glomerulāra skleroze, intersticiāla skleroze, recipienta dzimums, AIL, transplantācijas operācijas ilgums, transplantāta masa, recipienta/transplantāta masas attiecība, atkārtota nieres transplantācija, dialīzes veids pirms transplantācijas, kā arī agrīnas tremes reakcijas attīstība. Bet šie rādītāji statistiski ticami neietekmēja modelēšanas rezultātu ( $p = \text{NS}$  visos gadījumos).

Attiecīgi izveidotam modelim varbūtību, ka GFĀ 12. mēnesī pēc transplantācijas būs  $\geq$  60 ml/min, var aprēķināt pēc formulas:

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

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 (GFĀ  $\geq$  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 faktori 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.

## 5. DISKUSIJA

Nieru transplantācija no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās ir kļuvusi par neatņemamu darba sastāvdaļu daudzos Eiropas transplantācijas centros. Tā nodrošina labus pēctransplantācijas rezultātus, palielina nieru transplantāciju skaitu, tādā veidā mazinot gaidītāju sarakstu. Pateicoties labiem nieru transplantācijas rezultātiem, izmantojot šo mirušo donoru veidu, kļuva iespējams veikt arī citu orgānu transplantāciju no DPSA. Kopš 2000. gadu sākuma pieaug aknu transplantāciju skaits no kontrolētiem DPSA, un dažās Eiropas valstīs šis donororgānu avots nodrošina līdz pat 20% no visām veiktām aknu transplantācijām (63, 474–485). Nekontrolēto DPSA izmantošana aknu transplantācijā joprojām ir diskutējams jautājums – tikai laba orgānu atlase un jauno tehnoloģiju izmantošana (perfūzijas mašīnas, normotermiska reģionālā perfūzija) ļauj droši izmantot šo DPSA veidu aknu transplantācijai ar akceptējamiem rezultātiem (37, 162–170). Aizkuņģa dziedzera transplantācija no DPSA nodrošina tikpat labus rezultātus, kā izmantojot DPSN (67, 2150–2156; 86, 1059–1065). Arī plaušu transplantācija, izmantojot DPSA, uzrāda akceptējamus rezultātus, un šis donoru veids tiek atzīts par potenciālu plaušu avotu (23, 1032–1038; 34, 2031–2036). Neraugoties uz acīm redzamo pretrunu, DPSA tiek izmantoti arī sirds transplantācijai (30, 2585–2591; 57, 1101–1102).

Viens no būtiskākajiem jautājumiem DPSA izmantošanas gadījumā un īpaši Māstrihtas trešās kategorijas donoru gadījumā ir laiks starp sirdsdarbības apstāšanos un orgānu konservēšanas uzsākšanu. Nevar izslēgt iespēju, ka, izmantojot Māstrihtas trešās kategorijas donoru, pēc sirdsdarbības apstāšanās, uzsākot adekvātu kardiopulmonālu reanimāciju, daļai potenciālu donoru sirdsdarbība tiktu atjaunota, līdz ar ko sirdsdarbības apstāšanās brīdi nevar uzskatīt par potenciālā donora nāves brīdi.

1995. gadā Māstrihtas darba grupa, kurā ietilpa arī medicīnas ētikas speciālisti, noteica, ka starp sirdsdarbības apstāšanos un nāves laika paziņošanas brīdim ir nepieciešams laiks, kurā tiek izvērtēts sirdsdarbības apstāšanās neatgriezeniskums, kā arī notiek galvas smadzeņu struktūru bojāeja. Šis laiks definēts par nepieskaršanās periodu un paredz jebkādas darbības iztrūkumu. Protams, šis laiks negatīvi ietekmē donororgānu stāvokli siltuma išēmijas dēļ, tāpēc izraisa daudzas diskusijas par minimālo un maksimālo pieļaujamo nepieskaršanās periodu.

Māstrihtas darba grupas sanāsmē noteiktais minimālais pieļaujamais nepieskaršanās periods nedrīkst būt mazāks par 5 minūtēm (53, 1–6). Dažādās Eiropas valstīs šis periods ir atšķirīgs un svārstās no 5 līdz 20 minūtēm (33, 676–686). Jāpiebilst, ka ir valstis, kurās nepieskaršanās periods ir tikai 2 minūtes, bet īsākais nepieskaršanās periods, par kuru ziņots,

ir 75 sekundes (95, 481–492). Lai gan optimālais nepieskaršanās perioda ilgums ir tēma, kas tiek apspriesta un par kuru tiek plaši diskutēts, joprojām nav izstrādāts vienots algoritms. Skaidrs, ka jebkuras manipulācijas, kas var veicināt sirdsdarbības apstāšanos, nav pieļaujamas. Taču pastāv iejaukšanās, kas tieši neietekmē potenciālā donora stāvokli, bet var uzlabot orgānu stāvokli, paātrinot konservācijas procesa uzsākšanu, ja šīs manipulācijas tiek veiktas pirms sirdsdarbības apstāšanās. Mičiganas universitātes slimnīcas ekspertu padome trešās kategorijas DPSA gadījumā atļāva veikt asinsvadu kanilāciju ekstrakorporāla atbalsta nodrošināšanai pirms terapijas atcelšanas un asistolijas, tādā veidā maksimāli mazinot išēmijas laiku (83, 328–334). No vienas puses, tas uzlabo orgānu kvalitāti, bet no otras – zūd nepieskaršanās perioda jēga.

Cits jautājums ir nepieskaršanās periods, gadījumos kad ir veikta KPR, kas bijusi neefektīva. Tas norāda uz to, ka spontānas sirdsdarbības atjaunošanās iespēja ir minimāla un principā neiespējama. Atsevišķi jāatzīmē arī gadījumi, kad sirdsdarbības apstāšanās notiek galvas smadzeņu nāves konstatēšanas laikā. Šajos gadījumos zūd nepieskaršanās perioda būtība – spontāna sirdsdarbības atjaunošanās nav iespējama, un galvas smadzeņu struktūru bojāeja jau ir notikusi. Vai nepieskaršanās perioda ievērošana nepieciešama visos gadījumos? Šis jautājums ir aktuāls un būtu adresējams ne tikai transplantologiem, bet arī visai medicīnas sabiedrībai un ētikas speciālistiem.

Latvijas Republikas likumdošanā nav definēts termins – nepieskaršanās periods DPSA izmantošanas gadījumā, taču LTC no 1992. līdz 2011. gadam par nepieskaršanās periodu tika definētas 15 minūtes no nāves fakta paziņošanas līdz orgānu konservācijas procesa uzsākšanai. Kopš 2011. gada, pamatojoties uz citu valstu pieredzi orgānu donēšanā no DPSA, noteikts 5 minūšu nepieskaršanās periods.

Vēl viens ētisks aspekts ir eitanāzija un orgānu donēšana. Ir valstis, kurās eitanāzija ir atļauta ar likumu (piemēram, Beļģija). Beļģijā orgānu eksplantācija tika veikta pēc pacientu pieprasījuma kļūt par orgānu donoriem pēc viņu eitanāzijas (107, 585–586), kas izraisīja diskusijas transplantologu sabiedrībā, par šī veida donoru avota ētiskumu (104, 32–48).

Transplantoloģijā ētiski jautājumi ir grūti risināmi – no vienas puses, mums ir mirušā cilvēka dzīves laikā izteikta griba un viņa piederīgo tiesības, bet no otras – smagi slima pacienta dzīve, ko var glābt, tikai veicot orgānu transplantāciju. Iespējams, tieši tāpēc daudzi ētiski jautājumi (nepieskaršanās perioda ilgums, eitanāzija un orgānu donēšana) paliek tikai diskusijas līmenī.

Siltuma išēmijas laiks ir vēl viens svarīgs aspekts orgānu transplantācijā no donoriem pēc sirdsdarbības apstāšanās. Siltuma išēmijas izraisīts donororgānu bojājums ir viens no faktoriem, kas ietekmē transplantācijas iznākumus. Siltuma išēmijas laika definīcijai ir jābūt

vienotai, taču daudzos avotos tā ir atšķirīga. *Paul E. Morrissey* ar līdzautoriem siltuma išēmijas laiku definē kā laiku no donora sirdsdarbības apstāšanās līdz orgānu perfūzijas uzsākšanai (64, 158–164). Siltuma išēmijas laiks tiek definēts arī kā kopējais asistolijas laiks, atskaitot kardiopulmonālās reanimācijas laiku (21, 614–618). Dažādi siltuma išēmijas laiks tiek definēts arī kontrolētu un nekontrolētu DPSA gadījumā. *Hoogland* un citi siltuma išēmiju nekontrolētu DPSA gadījumā definē kā laiku starp kardiopulmonālās reanimācijas pārtraukšanu un orgānu konservāciju uzsākšanu, savukārt kontrolētu DPSA gadījumā siltuma išēmijas laiks tiek definēts kā laiks no sirdsdarbības apstāšanās (nav nosakāms arteriālais pulss) līdz orgānu konservācijas uzsākšanai (47, 1427–1434). Pastāvot vairākām siltuma išēmijas laika definīcijām, pastāv arī atšķirīgi maksimāli pieļaujamās siltuma išēmijas laika robežas, kā arī grūtības salīdzināt transplantācijas rezultātus.

LTC siltuma išēmijas laiks tiek iedalīts divās daļās: 1) absolūtās siltuma išēmijas laiks – periods, kurā donora organismā nenotiek asins cirkulācija. Šis laiks atbilst nepieskaršanās periodam (5 minūtes); 2) relatīvās siltuma išēmijas laiks, jeb hipoperfūzijas laiks – laiks no KPR uzsākšanas līdz orgānu perfūzijai ar aukstu konservējošo šķīdumu. Veiktajā darbā relatīvās siltuma išēmijas laika ilgumam nebija ietekmes uz transplantācijas rezultātiem, kas apliecina, ka KPR laikam nav būtiskas nozīmes – lielāka nozīme ir KPR kvalitātei un citiem donora faktoriem. Arī citi autori, pētot pacientu nieru funkcijas pēc pārciestas KPR, secina, ka reanimācijas laikam nav būtiskas ietekmes uz nieru mazspējas attīstību (101; 33, 1194–1199).

Literatūras dati liecina, ka atlikta transplantāta funkcija biežāk tiek novērota, izmantojot nieres no DPSA (103, 274–281; 21, 614–618; 89, 1106–1112). Tas nesakrīt ar šī darba rezultātiem – lai gan atlikta transplantāta funkcija tika novērota nedaudz biežāk, izmantojot DPSA nekā izmantojot DPSN (16,9% un 14,3% attiecīgi), statistiska ticamība netika sasniegta. Jāpievērš uzmanība tam, ka lielākā daļa pētījumu atlikta transplantāta funkcija ir samērā bieži sastopama, arī izmantojot DPSN, un svārstās no 20% līdz 60% (103, 274–281; 21, 614–618), salīdzinot ar mūsu rezultātiem, kur atlikta transplantāta funkcija no DPSN bija 14,3%. Šāda rezultātu atšķirība var tikt saistīta ar vairākiem faktoriem.

Neliels AF skaits šajā darbā, gan izmantojot DPSA, gan DPSN, var norādīt uz rūpīgu un labāku donoru un donororgānu atlasīti. LTC netiek izmantoti orgāni ar apšaubāmu kvalitāti, tādā veidā mazinot AF attīstības iespēju.

Cits skaidrojums ir orgānu eksplantācijas kārtība. Vairumā transplantācijas centru, gan DPSN, gan DPSA tiek izmantoti kā multiorgānu donori, no kuriem tiek veiktas ne tikai nieru, bet arī citu orgānu (plaušas, aknas, aizkuņģa dziedzeris) eksplantācijas. Multiorgānu donoru gadījumā nieres tiek eksplantētas pēdējā kārtā. Tas nozīmē, ka citu orgānu eksplantācijas laikā



nieres tiek pakļautas papildu atlieku siltuma išēmijas iedarbībai no apkārtējiem audiem, kas nepaspēja sasniegt konservācijas temperatūru.

Latvijā tikai neliela daļa DPSN tiek izmantoti kā multiorgānu donori (sirds eksplantācijas gadījumā). Visi DPSA un vairums DPSN tiek izmantoti tikai nieru iegūšanai. Tāpēc nieru eksplantācija notiek tūlīt pēc konservācijas procesa pabeigšanas, maksimāli samazinot iespējamo atlieku siltuma išēmijas iedarbību, kas pozitīvi ietekmē transplantācijas rezultātus.

Cits faktors, kas var ietekmēt AF attīstības biežuma atšķirības dažādos pētījumos, ir tas, ka atliktas transplantāta funkcijas definīcija nav vienota un var atšķirties dažādos transplantācijas centros. *Nicholas R. Brook* vienā no saviem pētījumiem DGF definē kā oligo, vai anūriju ar pieaugošu urēmiju un nepieciešamību veikt dialīzi pirmajās septiņās dienās pēc transplantācijas, izņemot gadījumus, kad dialīze bija nepieciešama hiperkaliēmijas vai šķidruma pārslodzes dēļ (21, 614–618).

Cita atliktas transplantāta funkcijas definīcija ir pagaidu dialīzes nepieciešamība pirmā nedēļā pēc transplantācijas (47, 1427–1434). *Halloran* ar līdzautoriem piedāvā šādu AF definīciju: oligūrija mazāk par 1 litru 24 stundās, kas ilgst ilgāk par divām dienām, vai sēruma kreatinīna koncentrācija lielāka par 500  $\mu\text{mol/l}$  nedēļas laikā pēc transplantācijas, vai vairāk nekā viena dialīzes seansa nepieciešamība pirmās nedēļas laikā pēc transplantācijas (46, 223–228). LTC atlikta transplantāta funkcija tiek definēta kā dialīzes nepieciešamība pirmajās septiņās dienās pēc transplantācijas (10, 131–154).

Dažāda patoloģija vai nepilnvērtība (piemēram, glomeruloskleroze, intersticiāla skleroze utt.) var ietekmēt nieru transplantācijas rezultātus (15, 1399–1405). Tas nav nosakāmas, izmantojot rutīnas izmeklēšanas metodes. Donornieres punkcijas biopsija orgāna eksplantācijas laikā ar sekojošo histoloģisku izmeklēšanu ļauj veikt pilnvērtīgāku donororgāna stāvokļa izvērtēšanu. Šajā darbā pretransplantācijas nieru biopsijas izmeklēšanas rezultāti neuzrādīja saistību ar transplantācijas iznākumiem agrīnā pēctransplantācijas periodā. To var izskaidrot ar samērā nelielu informatīvo biopsiju daudzumu (71%), kas, iespējams, ietekmē statistisko analīzi. Cits skaidrojums ir pretransplantācijas punkcijas biopsijas noteikta glomerulosklerozes un intersticiālas sklerozes pakāpe. Vidējais glomerulosklerozes rādītājs DPSA grupā bija  $4,9 \pm 6,5\%$  un svārstījās no 0% līdz 15%, kas atbilst vieglas pakāpes glomerulosklerozes izmaiņām. Intersticiālas sklerozes vidējais rādītājs DPSA grupā bija  $8,0 \pm 6,8\%$  un svārstījās no 0% līdz 25%, kas arī atbilst vieglas pakāpes intersticiālas sklerozes izmaiņām (92, 753–760). Ir pierādīts, ka šāda veida vieglas nefrosklerotiskas pārmaiņas neietekmē transplantāta funkcionalitāti un dzīvildzi (65, 2316–2324).

Būtiska problēma ar pretransplantāciju biopsiju izmeklēšanas rezultātu izmantošanu orgānu allokācijas procesā Latvijas Transplantācijas centrā ir izmeklēšanas rezultātu saņemšana jau pēc tam, kad ir veikta nieru transplantācija. Bez šaubām, donornieru pretransplantācijas biopsija ir svarīga orgānu izmeklēšanas metode, un tā ir jāturpina, jo tā sniedz informāciju, kas ir noderīga pēctransplantācijas periodā (recipientu vadīšana un vēlīno rezultātu prognozēšana), kā arī var sniegt informāciju par citu patoloģiju (piemēram, malignitāti), kas pieprasa tūlītēju rīcību – transplantektomiju.

Šajā darbā viens no faktoriem, ar kura palīdzību var aprēķināt atliktas transplantāta funkcijas attīstības risku, bija seruma bradikinīna līmenis. Bradikinīns piedalās asins spiediena regulācijā un iekaisuma reakcijās. Tas pieder pie kinīnu sistēmas, kas sastāv no kininogēniem un plazmas un audu kalikreīniem, kuri ir specifiskie vazoaktīvo peptīdu bradikinīna un kalidīna aktivētāji (43, 124–128). Kinīnu sistēma iesaistīta asinsspiediena regulācijā, sāpju izjūtā un šūnu augšanā (18, 17–23), kā arī nieru hemodinamikas regulācijā (79, 544–549). Eksperimentos ar aitām, *O`Brodovich* ar līdzautoriem konstatēja, ka hipoksijas radīta acidoze izraisa sistēmisku seruma bradikinīna līmeņa pieaugumu, līdz pat 25 reizes pārsniedzot bazālo seruma bradikinīna līmeni (70, 514–522).

Lai gan literatūrā nav ziņu par seruma bradikinīna līmeņa pārmaiņām KPR laikā, ir dati par seruma bradikinīna līmeņa pieaugumu miokarda infarkta gadījumā (100, 701–708). KPR laikā notiek visu audu, ieskaitot miokarda, išēmisks bojājums, kā arī tiek novērota jauktas ģenēzes acidoze. Abi šie faktori var izraisīt seruma bradikinīna līmeņa pieaugumu, kas savukārt veicina asinsspiediena krišanos un padziļina audu hipoksiju. Kā iekaisuma mediators, bradikinīns izraisa audu tūsku, kas savukārt pasliktina audu mikrocirkulāciju, ka arī var veicināt izteiktāku reperfūzijas bojājuma attīstību. Pēc bradikinīna koncentrācijas pārmaiņām donora serumā var netieši spriest par visu audu un arī nieru išēmisko bojājumu, kas ir būtisks faktors nieru donēšanas gadījumā, īpaši izmantojot donorus pēc sirdsdarbības apstāšanās.

Cits biomarķieris, ar kura palīdzību var prognozēt transplantāta funkciju 12. mēnesī pēc operācijas, ir urīna NGAL. Tas ir proteīns, kas lokalizēts neitrofilos leukocītos un epitēlijšūnās. Tas piedalās dzelzs pārnēsē, regulē šūnu augšanu un diferenciaciju, kā arī ir daļa no antibakteriālās imunitātes (51, 1285–1290). Akūta nieru bojājuma gadījumā NGAL dažu stundu laikā producējas Henles cilpā un distālos kanāliņos un izdalās ar urīnu. Tas ir noturīgs pret urīna proteolītisko šķelšanu, un ir iespējama tā koncentrācijas noteikšana (61, 2534–2543). Urīna NGAL tiek izmantots akūta nieru bojājuma diagnostikai pirms un pēc nieru transplantācijas (8, 219–224). Šajā darbā urīna NGAL noteikšana tika veikta pēdējā urīna paraugā tieši pirms eksplantācijas procesa uzsākšanas. Neapšaubāmi, urīna izdalīšanās KPR

laikā nenotiek, tāpēc, paaugstinātais urīna NGAL līmenis iegūtos paraugos, liecina par išēmisku nieru bojājumu, kas attīstījies vairākas stundas pirms asistolijas. Iestājoties asistolijai, KPR laikā, išēmisks bojājums progresēja. Lai gan iepriekš tika uzskatīts, ka išēmisks nieru bojājums var pilnībā reģenerēt pēc adekvātas asinsrites atjaunošanās, šobrīd ir pierādījumi, ka reģenerācija notiek ne visos gadījumos un bieži tiek novērota nieru audu fibrotiska transformācija (20, 4210–4221). Jādomā, ka nieres fibrozes attīstība pēc išēmiska bojājuma ir izteiktāka nieres transplantācijas gadījumā, kur orgāns tiek pakļauts arī imunoloģiskai iedarbībai. Rezultātā, attīstoties nefrosklerozei, pasliktinās arī transplantāta funkcija.

Paaugstināts seruma ALT līmenis ir riska faktors atliktas transplantāta funkcijas attīstībai. To arī var izskaidrot ar išēmisko bojājumu, kas KPR laikā skar arī aknas un citus orgānus, kas rezultējas ar seruma ALT pieaugumu (42, 367–379) un, iespējams, netieši raksturo nieru išēmisko bojājumu.

Negatīva aukstuma išēmijas laika ietekme uz nieru transplantātu funkciju, īpaši izmantojot orgānus no DPSA, ir sen pierādīta (76, 272–275; 87, 273–276; 75, 3951–3953). Tas arī izskaidro pagarināta aukstuma išēmijas laika ietekmi uz atliktas transplantāta funkcijas attīstību.

Pēc literatūras datiem, gan atkārtota nieres transplantācija, gan atlikta transplantāta funkcija ir riska faktori akūtas tremes attīstībai (106, 2740–2744). Arī šajā darbā akūtas tremes attīstības riska faktori bija atkārtota nieres transplantācija un atlikta transplantāta funkcija.

Donoru pēc sirds darbības apstāšanās izmantošana orgānu transplantācijā ir aktuāls jautājums. Pastāv daudzi neatrisināti jautājumi, kā arī ir iespēja pielietot jaunas tehnoloģijas transplantācijas rezultātu uzlabošanai. Pētniecība šajā aktuālajā jautājumā ir noteikti turpināma.

## 6. 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.

3. 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 intersticiālas 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 nieru transplantācija veikta iespējami ātrāk, bet ne vēlāk kā 20 stundu laikā kopš eksplantācijas.

Balstoties uz noteikto kritēriju kopumu, ir izstrādāti riska aprēķina modeli atlikta 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 nieru 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 kontraindikācija nieru transplantācijai.

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

## PATEICĪBAS

Promocijas darba autors izsaka vislielāko pateicību:

Darba vadītājiem profesoram Rafailam Rozentālam un *Dr. med.* Jānim Jušinskim par vērtīgiem padomiem un atbalstu promocijas darba tapšanas laikā.

Rīgas Stradiņa universitātes Transplantoloģijas laboratorijas un Latvijas Transplantācijas centra kolektīviem par atbalstu, vērtīgiem padomiem un sapratni.

VSIA P. Stradiņa KUS Transplantācijas centra laboratorijas kolektīvam un, īpaši laboratorijas vadītājai Diānai Amerikai un laborantei Olgai Batirevai par atsaucību un darbu bioloģiskā materiāla apstrādē un analīžu veikšanā.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei un draugiem par atbalstu, izturību un izpratni doktorantūras studiju un promocijas darba tapšanās laikā.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Ādamsone I. Pacientu dzīves kvalitāte pēc nieres transplantācijas. Nieru Transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 235–243. lpp.
2. LR likums Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošanu medicīnā. Rīga, 1992. gads 15. decembrī.
3. Ministru kabineta noteikumi Nr. 215 Kārtība, kādā veicama smadzeņu un bioloģiskās nāves fakta konstatēšana un miruša cilvēka nodošana apbedīšanai. Rīga, 2007. gada 27. martā.
4. Ministru kabineta noteikumi Nr. 390 Grozījumi Ministru kabineta 2013. gada 29. janvāra noteikumos Nr. 70 Noteikumi par cilvēka orgānu izmantošanu medicīnā, kā arī cilvēka orgānu un miruša cilvēka ķermeņa izmantošanu medicīnas studijām. Rīga, 2014. gada 8. jūlijā.
5. Ministru kabineta noteikumi Nr. 70 Noteikumi par cilvēka orgānu izmantošanu medicīnā, kā arī cilvēka orgānu un miruša cilvēka ķermeņa izmantošanu medicīnas studijām. Rīga, 2013. gada 29. janvārī.
6. Nikolajenko A, Babarikins D, Folkmane I, Bicāns J, Rozentāls R. Nieres aizstājterapijas ekonomiskais novērtējums. Nieru transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 213.–233. lpp.
7. Rozentāls R, Ādamsone I, Bicāns J, u. c. Nieru transplantātu donori. Rekomendācijas nieru transplantācijā. Rozentāls R. red. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2015. – 39.–46. lpp.
8. Rozentāls R, Jušinskis J, Amerika D. Biomarkers and their potential use in transplantation. Proceedings of the Latvian academy of sciences 2012; 66 (6): 219–224.
9. Salaka L. Nieres transplantācija no dzīva donora. Nieru transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 77.–84. lpp.
10. Suhorukovs V, Tihomirova T. Agrīnās komplikācijas pēc nieres transplantācijas. Nieru transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 131.–154. lpp.
11. Truškovs S. Nieru transplantācija no miruša cilvēka. Nieru transplantācija. Rozentāls R., Folkmane I. red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 67.–76. lpp.
12. Abouna G. Organ shortage crisis: problems and possible solutions. Transplantation proceedings 2007; 40 (1): 34–38.
13. Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of British Transplantation Society Guidelines for Transplantation from Donors After Deceased Circulatory Death. Transplantation 2-14; 97 (3): 265–270.
14. Asher J, Navarro A. Supplemental cryopreservation of the donor by peritoneal cooling. Organ donation and transplantation after cardiac death. Ed. by Talbot D, D'Alessandro AM, – Oxford: Oxford University press, 2009. – pp. 117–129.
15. Bajwa M, Cho YW, Pham P-T, et al. Donor Biopsy and Kidney Transplant Outcomes: An Analysis Using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) Database. Transplantation 2007; 84 (11): 1399–1405.
16. Beecher H. A definition of irreversible coma. JAMA 1968; 205: 337–340.
17. Bennett M, Dent C, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008; 3 (3): 665–673.
18. Blaukat A. Structure and signalling pathways of kinin receptors. Andrologia 2003; 35 (1): 17–23.
19. Bon D, Chatauret N, Giraud S, et al. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. Nature Reviews Nephrology 2012; 8: 339–347.
20. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. The Journal of Clinical Investigation 2011; 121 (11): 4210 – 4221.
21. Brook NR, White SA, Waller JR, Veich PS, Nicholson ML. Non-heart beating donors kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. American Journal of Transplantation 2003; 3 (5): 614–618.
22. Bunnag S, Allanach K, Jhangri GS et al. FOXP3 expression in human kidney transplant biopsies is associated with rejection and time post transplant but not with favorable outcomes.



- American Journal of Transplantation 2008; 8 (7): 1423–1433.
23. Chaney J, Suzuki Y, Cantu III E, van Berkel V. Lung donor selection criteria. *Journal of Thoracic Disease* 2014; 6 (8): 1032–1038.
  24. Chauhan SK, Saban DR, Lee HK, Dana R. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *The Journal of Immunology* 2009; 182: 148–153.
  25. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Teresaki PI. Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 Hours` ice storage. *The Lancet* 1969; 294 (7632): 1219–1222.
  26. Daemen JW, Oomen AP, Kelders WO, Koostra G. The potential pool of non-heart-beating kidney donors. *Clinical Transplantation* 1997; 11 (2): 149–154.
  27. Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17: 1503–1520.
  28. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases* 2002; 40 (2): 221–226.
  29. Dharnidharka VR. Renal Transplantation: the present and the future. *Indian Journal of Pediatrics* 2005; 72 (9): 785–788.
  30. 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.
  31. Dobbels F, De Bleser L, De Geest S, Fine RN. Quality of life after kidney transplantation: the bright side of life?. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2007; 14 (4): 370–378.
  32. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, et al. Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Medicine* 2001; 27 (7): 1194–1199.
  33. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transplant International* 2011; 24 (7): 676–686.
  34. 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.
  35. Elizabeth Kendrick A, Singer J, Albin Gritsch H, Thomas Rosenthal J. Medical and Surgical Aspects of Kidney Donation. *Handbook of kidney transplantation*. Ed. by Danovitch GM. – 4<sup>th</sup> ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. –pp. 135–168.
  36. Fisher R, Gould D, Wainwright S, Fallon M. Quality of life after renal transplantation. *Journal of Clinical Nursing* 1998; 7 (6): 553–563
  37. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results af Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2012; 12 (1): 162–170.
  38. Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, et al. Regulatory T cell Lineage Specofocation by the Forkhead Transcription Factor Foxp3. *Immunity* 2005; 22 (3): 329–341.
  39. Franzese O, Mascali A, Capria A, et al. Regulatory T Cells in the Immunodiagnosis and Outcome of Kidney Allograft Rejection. *Clinical and Developmental Immunology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/852395> (sk. 26.10.2014.).
  40. Garcia-Rinaldi R, Lefark E, Defore W, et al. In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application. *Annals of Surgery* 1975;182 (5): 576–584.
  41. Ge F, Dai Q, Gong W. Biomarkers for renal transplantation: where are we?. *International Journal of Nephrology and renovascular Disease* 2013; 6: 187–191.
  42. Giannini EG, Testa R, Savario V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172 (3): 367–379.
  43. Goliass C, Charalabopoulos A, Stagikas D, Charalabopoulos K, Batistatou A. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of yhe kinin system – bradykinin. *Hippokratia* 2007; 11 (3): 124–128.
  44. Graetz KP, Inston N, Rigg KM. The donor procedure. *Transplantation*. Ed. by Forsythe JLR. – 4<sup>th</sup> ed. – Saunders Elsevier, 2009. – pp. 101–123.
  45. Gupta A, Chen G, KaplanB. KDPI and Donor Selection. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 2444–2445.
  46. Halloran PF, Aprile MA, Farewell V, et al. Eaerly function as the prencipal correlate of graft survival: a multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol

- incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. *Transplantation* 1988; 46 (2): 223 – 228.
47. Hoogland ERP, Snoeijs MGJ, Winkens B, Christaans MHL, van Heurn LWE. Kidney transplantation from donors after cardiac death; uncontrolled versus controlled donation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (7): 1427–1434.
  48. International data on organ donation and transplantation activity, waiting list and family refusals Year 2004. *Newsletter Transplant* 2005; 10 (1): 23–38.
  49. International Figures on Organ Donation and Transplantation Activity. Year 2013. *Newsletter Transplant* 2014; 19 (1): 3–31.
  50. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2014. *Newsletter Transplant* 2015; 20: 3–32.
  51. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *The Journal of biological chemistry* 1993; 268 (14): 10425–10432.
  52. Kootstra G, Daemen J, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2893–2894.
  53. Kootstra G. History of non-heart-beating donation. *Organ donation and transplantation after cardiac death*. Ed. by Talbot D, D'Alessandro AM – Oxford: Oxford University Press, 2009. – pp. 1–6.
  54. Lameire N, Van Beisen W, Vanholder R. Acute renal Failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430.
  55. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality?. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30 (8): 1285–1290.
  56. Light J, Sasaki T, Aquino A, et al. Combined intravascular and intraperitoneal cooling in the non-heart-beating donor improves kidney function following transplantation. *Transplantation proceedings* 2000; 32 (1): 188.
  57. Macdonald P, Verran D, O'Leary M, Cavazzoni E, Dhital K. Heart Transplantation From Donation After Circulatory Death Donors. *Transplantation* 2015; 99 (6): 1101 – 1102.
  58. Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clinical Chemistry and laboratory medicine* 2009; 47 (12): 79–82.
  59. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation* 2013; 13 (1): 11–46.
  60. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and limitations. *NeuroRx* 2004; 1 (2): 182–188.
  61. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2003; 14 (10): 2534–2543.
  62. Monbaliu D, Liu Q, Vekemans K, Pirenne J. History of organ perfusion in organ transplantation. *Organ donation and transplantation after cardiac death*. Ed. by Talbot D, D'Alessandro AM, – Oxford: Oxford University press, 2009. – pp. 31–49.
  63. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using Donation after Cardiac Death. *Journal of hepatology* 2012; 56 (2): 474–485.
  64. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: Current Practices, Ongoing Challenges, and Potential Improvements. *Transplantation* 2014; 97 (3): 158–164.
  65. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC et al. The Maryland Agregate Pathology Index: A Deceased Donor Kidney Biopsy Scoring System for Predicting Graft Failure. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2316–2324.
  66. Murray J. The 50th anniversary of the first successful human organ transplantation. *Revista de Investigacion Clinica* 2005; 57 (2): 118–119.
  67. Muthusamy AS, Mumford L, Hudson A, et al. Pancreas transplantation from donors after circulatory death from the United Kingdom. *American Journal of Transplantation* 2012; 12 (8): 2150–2156.
  68. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, et al. Impact of expanded criteria variables on outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation* 2015; 99 (1): 226–231.
  69. Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert review of molecular diagnostics* 2003; 3 (5): 525–529.

70. O`Brodovich HM, Stalcup AS, Mei Pang L, Lipset JS, Mellins RB. Bradykinin Production and Increased Pulmonary Endothelial Permeability during Acute Respiratory Failure in Unanesthetized Sheep. *The Journal of Clinical Investigation* 1981; 67 (2): 514–522.
71. Ojo A. Expanded criteria donors: Process and outcomes. *Seminars in Dialysis* 2005; 18 (6): 463–468.
72. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In Situ Normothermic Regional Perfusion for Controlled Donation After Circulatory death – The United Kingdom Experience. *American Journal of Transplantation* 2014;14 (12): 2846–2854.
73. Opelz G, Terasaki PI. Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 1982; 33 (1): 64–68.
74. Pernat A, Weil MH, Sun S, Tang W. Stroke volumes and end-tidal carbon dioxide generated by orcardial compression during ventricular fibrillation. *Critical Care Medicine* 2003; 31 (6): 1819–1823.
75. Pine JK, Goldsmith PJ, Ridqway DM, et al. Impact of cold ischemia on renal transplant outcomes following donation after cardiac death. *Transplantation proceedings* 2010; 42 (10): 3951–3953.
76. Ponticelli C. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcomes. *Kidney international* 2015; 87: 272–275.
77. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1998; 58 (7): 585–592.
78. Reed MJ, Lua SB. Uncontrolled organ donation after circulatory death: potential donors in the emergency department. *Emergency Medicine Journal* 2014; 31 (9): 741–744.
79. Ren Y, Garvin J, Carretero O. Mechanism involved in bradykinin-induced efferent arteriole dilation. *Kidney International* 2002; 62 (2): 544–549.
80. Ritchet G. Hamburger`s achievement with early renal transplants. *American Journal of Nephrology* 1997; 17 (3-4): 315–317.
81. Roberts KJ, Bramhall S, Mayer D, Muiesan P. Uncontrolled organ donation following prehospital cardiac arrest: a potential solution to the shortage of organ donors in the United Kingdom?. *Transplant International* 2011; 24 (5): 477–481.
82. Roedder S, Vilatone M, Khatri P, Sarwal MM. Biomarkers in solid organ transplantation: establishing personalized transplantation medicine. *Genome Medicine* 2011; 3 (6). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218811/> (sk. 17.03.2013.).
83. Rojas-Pena A, Sall LE, Gravel MT, et al. Donation After Circulatory Determination of Death: The University of Michigan Experience With Extracorporeal Support. *Transplantation* 2014; 98 (3): 328–334.
84. Rosenthal SH, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International* 2004; 66: 1115–1122.
85. Rostami Z, Nikpoor M, Einollahi B. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) for early diagnosis of acute kidney injury in renal transplant recipients. *Nephro-Urology Monthly* 2013; 5 (2): 745–752.
86. Salvalaqqio PR, Davies DB, Fernandez LA, Kaufman DB. Outcomes of pancreas transplantation in the United States using cardiac-death donors. *American Journal of Transplantation* 2006; 6 (5): 1059–1065.
87. Shaheen MF, Shaheen FA, Attar B, et al. Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcomes of deceased donor kidney transplantation. *Transplant proceedings* 2010; 42 (1): 273–276.
88. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine* 2013; 369 (10): 932–943.
89. Snoeijs M, Winkens B, Heemskerk M, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death; a 25-year experience. *Transplantation* 2010; 90 (10): 1106–1112.
90. Snoeijs MG, Dekkers AJ, Buurman WA, et al. In situ preservation of kidneys from donors after cardiac death: results and complications. *Annals of Surgery* 2007; 246 (5): 844–852.
91. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hene R et al. Kidneys from Donors after Cardiac Death Provide Survival Benefit. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21 (6): 1015–1021.
92. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *American Journal of Transplantation* 2008; 8 (4): 753–760.

93. St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 2002; 359 (9306): 604–613.
94. Starzl TE. The birth of clinical organ transplantation. *Journal of the American College of Surgeons* 2001; 192 (4): 431–446.
95. Stiegler P, Sereinigg M, Puntschart A, et al. A 10 min "no-touch" time – is it enough in DCD? A DCD Animal Study. *Transplat International* 2012; 25 (4): 481–492.
96. Summers MD, Johnson RJ, Allen J et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in UK. *Lancet* 2010; 376 (9749): 1303–1311.
97. Summers MD, Johnson RJ, Hudson A, et al. Effect of donor age and cold storage time on uotcome in recipients of kidneys donated after cerculatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013; 381 (9868): 727–734.
98. Tang H, Hurdle JF, Poynton M, et al. Validating prediction models of kidney transplant outcomes using single centre data. *ASAIO journal* 2011; 57 (3): 206–212.
99. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (10): 2093–2109.
100. Tschope C, Heringer-Walther S, Walther T. Regulation of the kinin receptors after induction of myocardial infarction: a mini-review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000; 33 (6): 701–708.
101. Tujjar O, Mineo G, Dell`Anna A, et al. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Critical care* 2015; 19 (169). <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0900-2> (sk. 16.10.2015.)
102. Van Der Hoeven JAB, Molema G, Horst GJT, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney International* 2003; 64 (5): 1874–1882.
103. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, et al. Comparison of kidney function between donation after cardiac death donation and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 96 (3): 274–281.
104. Wilkinson D, Savulescu J. Shold we allow organ donation euthanasia? Alternatives for maximizing the nimer and quality of organs for transplantation. *Bioethics* 2012; 26 (1): 32–48.
105. Wind J, Faut M, Van Smaalen TC, Van Heurn EL. Variability in protocols on donation after circulatory death in Europe. *Critical Care* 2013; 17 (5): R217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057469/> (sk. 10.04.2015.)
106. Woodle ES, Alloway RR, Buell JF, et al. Multivariate analysis of risk factors for acute rejection in early corticosteroid cessation regimens under modern immunosuppression. *American journal of transplantation* 2005; 5 (11): 2740–2744.
107. Ysebaert D, Van Beeumen G, De Greef K, et al. Organ procurement after euthanasia: Belgian experience. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 585–586.