

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Eglė Dalinkevičienė

**VEIKSNIŲ, NULEMIANČIŲ
TRANSPLANTUOTŲ INKSTŲ IR
RECIPIENTŲ IŠGYVENIMĄ,
ĮVERTINIMAS**

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2017

Disertacija rengta 2010–2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Nefrologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Vytautas Kuzminskis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

prof. dr. Giedrius Barauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Arvydas Laurinavičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Rytis Rimdeika (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Mai Rosenberg (Tartu universitetas, Estija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2017 m. vasario 3 d. 13 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Didžiojoje auditorijoje

Adresas: Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

Eglė Dalinkevičienė

**EVALUATION OF FACTORS
INFLUENCING KIDNEY GRAFT
AND RECIPIENT SURVIVAL AFTER
KIDNEY TRANSPLANTATION**

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences
Medicine (06B)

Kaunas, 2017

The dissertation has been prepared at the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Department of Nephrology during the period of 2010–2016.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Vytautas Kuzminskis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy:

Chairman

Prof. Dr. Habil. Limas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Members:

Prof. Dr. Giedrius Barauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Arvydas Laurinavičius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Rytis Rimdeika (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Mai Rosenberg (Tartu University (Estonia), Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on the 3rd of February 2017 at 1 p.m. in the assembly hall named “Didžioji auditorija”, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos.

Address: Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

TURINYS

SANTRUMPOS IR TERMINAI	7
IVADAS.....	9
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Inkstų transplantacija pasaulyje ir Lietuvoje	13
2.2. Recipiento veiksniai, galintys nulemti transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimą ir išgyvenimą	18
2.3. Donoro veiksniai, galintys nulemti transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimą ir išgyvenimą	28
3. DARBO METODIKA	38
3.1. Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodai	38
3.2. Matematinė statistinė duomenų analizė	42
4. PAGRINDINIAI DARBO REZULTATAI	44
4.1. Pacientų, kuriems transplantuotas inkstas, demografiniai bei klinikiniai duomenys	44
4.2. Donorų demografiniai ir klinikiniai duomenys	46
4.3. Imunosupresinio gydymo ypatumai bei potransplantacinio laikotarpio komplikacijų palyginimas, atsižvelgiant į įvadinę imununosupresiją	46
4.4. Ankstyvojo stacionarinio laikotarpio komplikacijų analizė bei įtaka transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui	50
4.5. Ambulatorinio laikotarpio komplikacijų analizė, atsižvelgiant į laiką po transplantacijos, bei įtaka transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui	57
4.6. LSMUL KK transplantuotų pacientų transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimas	66
4.7. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ analizė bei geresnį ilgalaikį transplantuotų inkstų išgyvenimą nulemiantys veiksniai	69
4.8. Transplantuotų inkstų funkcija po transplantacijos, pirmų–trečių potransplantacinių metų GFG pokytis bei 1 m. po transplantacijos inkstų funkciją nulemiančių veiksnių analizė	82
5. DARBO REZULTATŲ APTARIMAS	96
5.1. Tyrime dalyvavusių inkstų recipientų bei donorų demografinių bei klinikinių duomenų aptarimas	96
5.2. Imunosupresinio gydymo ypatumų bei jo ryšio su transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimu aptarimas	97

5.3. Ankstyvojo potransplantacinio laikotarpio komplikacijų bei jų įtakos transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui aptarimas	99
5.4. Ambulatorinio potransplantacinio laikotarpio komplikacijų bei jų įtakos transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui aptarimas	101
5.5. Visų tiriamųjų transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimo aptarimas	107
5.6. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ veiksmų, nulemiančių transplantuotų inkstų išgyvenimą, aptarimas	107
5.7. Transplantuotų inkstų funkcijos ir ją nulemiančių veiksmų bei įtakos transplantuotų inkstų išgyvenimui, aptarimas	109
IŠVADOS	112
LITERATŪROS SĄRAŠAS	114
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	141
SUMMARY	164
PRIEDAI	178
CURRICULUM VITAE	187
PADĖKA.....	188

SANTRUMPOS IR TERMINAI

- aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis
ATG – antitimocitinis globulinas (ang. *Antithymocyte globulin*)
AZA – azatioprinas
CD – cukrinis diabetas
CyA – ciklosporinas
CKD-EPI – lėtinės inkstų ligos epidemiologinis bendradarbiavimas (angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)
CMV – citomegalo virusas
CMV infekcija – CMV išskyrimas arba viruso baltymų, nukleinių rūgščių nustatymas žmogaus kūno skysčiuose ar audiniuose
CMV liga – CMV sukelti klinikiniai simptomai ir CMV radimas laboratoriniuose tyrimuose ar pažeisto organo biopsinėje medžiagoje
CNI – kalcineurino inhibitoriai
ERA-EDTA – Europos inkstų asociacija – Europos dializės ir transplantacijos asociacija (angl. *European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association*)
ERBP – Europos inkstų geros praktikos gairės (angl. *European Renal Best Practice*)
GFG – glomerulų filtracijos greitis
GK – gliukokortikoidai;
HBV – hepatito B virusas
HCV – hepatito C virusas
HD – hemodializė
HLA – žmogaus leukocitų antigenai (angl. *Human leukocyte antigen*)
IgG – imunoglobulinas G
Įvadinė terapija – tai imunosupresinis gydymas skiriamas prieš transplantacijos operaciją
KDIGO – inkstų liga: globalus baigčių gerinimas (nepelno siekianti organizacija, skirta inkstų ligomis sergančiųjų priežiūros ir išiečių gerinimui visame pasaulyje) (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)
KDPI – inksto donoro profilio indeksas (angl. *Kidney Donor Profile Index*)
KDRI – inksto donoro rizikos indeksas (angl. *Kidney Donor Risk Index*)
KMI – kūno masės indeksas
LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos mln. gyv. – milijonui gyventojų

- MMF – mikofenolato mofetilis;
- NGAL – angl. *neutrophil gelatinose associated lipocalin*
- Nulinė biopsija – tai donorinio inksto biopsija atliekama prieš transplantaciją ar tik persodinus inkstą
- PD – peritoninė dializė
- PI – pasikliautinasis intervalas
- PN – pielonefritas
- PSO – Pasaulinė Sveikatos Organizacija
- Recipiento išgyvenimas – laikas nuo transplantacijos datos iki mirties ar tyrimo pabaigos datos
- Ribinis donoras – tai inksto donoras vyresnis nei 60 metų, be gretutinės patologijos arba donoras daugiau nei 50 metų su bent dviem gretutinėmis patologijomis: arterine hipertenzija, esant smegenų mirčiai dėl cerebrovaskulinio įvykio ar donoro kreatininui daugiau nei $>132 \mu\text{mol/L}$.
- ROC – grafikas, rodantis tyrimo ar testo jautrumo ir specifiškumo sąryšį (angl. *Receiver operating characteristic*)
- SN – standartinis nuokrypis
- SP – standartinė paklaida
- SPSS – programinis statistinės analizės paketas (angl. *Statistical Package for the Social Science*)
- SRL – sirolimuzas
- Šaltosios išemijos laikas – tai laikas, nuo donorinio organo kraujotakos sustabdymo (pašalinant chirurginiu būdu iš donoro) iki kraujotakos atnaujinimo, kai organas laikomas išemijos sąlygomis konservavimo tirpaluose
- ŠS – šansų santykis
- ŠTI – šlapimo takų infekcija
- TAC – takrolimuzas
- TGF- β 1 – transformuojantis augimo faktorius β 1 (angl. *Transforming growth factor*)
- Transplantuoto inksto išgyvenimas – laikas nuo transplantacijos datos iki hemodializių atnaujinimo, recipiento mirties ar tyrimo pabaigos datos
- UNOS – angl. *United Network for Organ Sharing*
- USRD – Jungtinių Valstijų inkstų duomenų sistema (angl. *United States Renal Data System*)
- Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija – dializių poreikis per pirmą savaitę po transplantacijos
- VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos
- χ^2 – Chi kvadrato kriterijus

IVADAS

Pasaulyje augantis lėtine inkstų liga bei galutiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų skaičius verčia atkreipti ypatingą dėmesį į šių pacientų priežiūrą, gydymą bei išeitį. Vienas iš pakaitinės inkstų terapijos metodų yra inksto transplantacija. Daugėjant inkstų transplantacijų, pastaraisiais metais pasaulyje didžiausias dėmesys koncentruojamas į galimybes prailginti tiek inksto recipientų, tiek paties inksto išgyvenimą, ieškant būdų sumažinti ar perspėti galimas komplikacijas, kurios galėtų turėti įtakos išeitimui po inksto transplantacijos. 2013 m. ERA – EDTA (angl. *European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association*) duomenimis Europos inkstų transplantacijų vidurkis buvo 43 milijonui gyventojų (mln. gyv.), tačiau yra šalių, kuriose transplantacijų skaičius siekia ir net viršija 100/mln. gyv. (Ispanijos regionai). Lietuva Europos šalių kontekste transplantacijų skaičiumi lygiuojasi į kaimynines valstybes: Lenkiją, Latviją, Estiją [1]. Mūsų šalyje stebimos inkstų transplantacijų skaičiaus augimo tendencijos: nuo 2005 m. per 8 metus inkstų transplantacijų skaičius Lietuvoje išaugo daugiau nei 60 procentų [1, 2] ir 2013 m. siekė 28/mln.gyv. [1]. Augant inksto recipientų skaičiui, susiduriama su specifinėmis komplikacijomis, infekcijomis bei būklėmis, kurios turi neigiamos įtakos transplantuotų inkstų bei recipientų išeitimui. Nepaisant mokslo pasiekimų imunologijos srityje, transplantologijoje atsiranda vis naujų iššūkių. Siekiant padidinti transplantacijų skaičių, ieškoma alternatyvių donorystės šakų, tokių kaip ribinių donorų organų panaudojimas, neplakančios širdies donorystė, kuri nuo 2015 m. įteisinta ir Lietuvoje, o 2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikoje (LSMUL KK) atlikta pirmoji inkstų transplantacija iš neplakančios širdies donoro. Neplakančios širdies ir ribinių donorų inkstai, kurie anksčiau buvo laikomi netinkamais transplantacijai, per tarptautines (pvz., Eurotransplant Senior Program [3], ERA – EDTA DESCARTES (angl. *Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States*) [4]) ir nacionalines (pvz. Katalonijos ir kitų Europos valstybių) transplantacijos programas, kartu su gyva donoryste, dabar pasaulyje ir Lietuvoje yra pagrindiniai inkstų transplantacijos plėtros varikliai. Greta pastarojo dešimtmečio literatūroje nagrinėjamų epidemiologijos rodiklių, tokių kaip: sergamumas, mirtingumas, mirštamumas, **išgyvenimas** yra vienas iš reikšmingiausių. Jis svarbus ne tik kasdieniniame mediko darbe, bet ir sveikatos apsaugos politikoje, planuojant ir prognozuojant finansinius bei medicininius išteklius, pagal jį vertinamas profilaktikos bei gydymo, naujų technologijų, metodų efektyvumas. Transplantologijoje inkstų bei pacientų

išgyvenimas yra kokybės rodiklis. Paskutinių dviejų – trijų dešimtmečių mokslo pasiekimų dėka pavyko pagerinti trumpalaikį inksto išgyvenimą [5], todėl, nepaisant įdiegtųjų inovacijų imunologijos srityje, modernių diagnostikos ir gydymo naujovių, pastarųjų metų pagrindiniu uždaviniu transplantologijoje išlieka ilgalaikio inkstų bei recipientų išgyvenimo gerinimas [6–8]. Todėl savo tyrime siekėme nustatyti priežastis, galinčias turėti įtakos transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimui. Manome, kad tik išanalizavus veiksnius, galinčius daryti įtaką išgyvenimo rodikliams, galima perspėti komplikacijas, pagerinti jų ankstyvąją diagnostiką bei gydymą ir užtikrinti kokybiškesnę potransplantacinę eigą bei ilgalaikį transplantuotų organų bei pacientų išgyvenimą.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas

Darbo tikslas – išanalizuoti inkstų recipientų bei transplantuotų inkstų išgyvenimą ir su juo susijusius veiksnius bei ištirti inkstų transplantacijų išėičių prognozavimo galimybes.

Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti pacientų, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (LSMUL KK) 2000–2013 metais atliktos mirusių donorų inkstų transplantacijos, ankstyvojo stacionarinio laikotarpio ir ambulatorinio periodo komplikacijų dažnį.
2. Nustatyti LSMUL KK 2000–2013 metais transplantuotų pacientų ir inkstų išgyvenimą.
3. Nustatyti **ankstyvojo stacionarinio** laikotarpio komplikacijų ir demografinių, klinikinių bei imuninių donorų ir recipientų veiksnų galimą įtaką transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui bei šio laikotarpio komplikacijų ryšį su skiriamu imunosupresiniu gydymu.
4. Nustatyti **ambulatorinio** laikotarpio komplikacijų ir demografinių, klinikinių bei imuninių donorų ir recipientų veiksnų galimą įtaką transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui bei veiksnius galinčius turėti įtakos transplantuotų inkstų funkcijai praėjus 1 m. po transplantacijos.
5. Nustatyti donorų ir recipientų veiksnius, padėsiančius prognozuoti išėitis po inkstų transplantacijos.

Darbo mokslinis naujumas

Pastarųjų metų transplantologijos uždaviniai nukreipti į transplantuotų inkstų išgyvenimo ilginimą. Jų sprendimui pasitelkiamos ir naujausios technologijos bei atradimai: ieškomi ir tiriami biožymenys, kurie galėtų būti susiję su potransplantacinėmis komplikacijomis ir būklėmis [9, 10], taip pat genai bei jų polimorfizmas, susiję su vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos išsivystymu po transplantacijos [11, 12] ir su skiriamų imunosupresinių medikamentų (takrolimuzo (TAC), sirolimuzo (SIR), ciklosporino (CyA)) farmakokinetika, [13, 14]. Šie veiksniai svarbūs tiek inkstų, tiek recipientų išgyvenimui. Tačiau kol šios mokslo naujovės bus įdiegtos į kasdieninę praktiką, labai svarbu, norint pagerinti transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimą, nustatyti ir įvertinti faktorius, ypač modifikuojamus, galinčius turėti įtakos transplantacijos išėitims. Kitų pasaulio šalių patirtis šioje srityje plačiai nagrinėjama mokslinėje literatūroje. Nepaisant to, kad nuo pirmosios inkstų transplantacijos Lietuvoje prabėgo jau 46 metai,

išsamios analizės šia tema nebuvo. Tuo tarpu, kai dalis Europos šalių (Belgija, Austrija, Vokietija, Kroatija, Olandija ir kt.) yra įsijungusios į *Eurotransplant* organizaciją ir donoriniais organais ir audiniais per bendrą sistemą dalijasi tarpusavyje, Lietuvos donorų populiacija yra labai homogeniška – tik 2 inkstai per donorinių mainų programas yra gauti iš Latvijos, todėl galimi lokalūs, šaliai būdingi ypatumai. Šiame tyrime pirmą kartą Lietuvoje detaliai išanalizuotos priežastys, galinčios turėti įtakos transplantuotų inkstų funkcijai bei išgyvenimui, ištirti ir recipientų išgyvenimą nulemiantys veiksniai bei įvertinti inkstų išgyvenimo prognostiniai rodikliai. Duomenys surinkti viename iš dviejų Lietuvos transplantacijos centrų, todėl negalime įvertinti visos Lietuvos transplantuotų pacientų rezultatų. Tačiau visi mūsų tirtų recipientų donoriniai organai buvo paruošti LSMUL KK ir atrinkti pagal klinikinius duomenis, nevertinant histologijos. Šio mokslinio tyrimo metu pirmą kartą buvo nustatyti veiksniai, kurie statistiškai reikšmingai blogino transplantuotų inkstų bei pacientų išgyvenimą ir įvertinti prognostiniai rodikliai trumpesniai transplantuotų inkstų išgyvenimui Lietuvos recipientų populiacijoje. Todėl dabar jau galime su kitų šalių duomenimis palyginti inkstų ir recipientų išgyvenimo rodiklių skirtumus bei panašumus ir su transplantacijos išėtimis susijusius veiksniai.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Inkstų transplantacija pasaulyje ir Lietuvoje

Istoriniai aspektai. Inkstų transplantacijos istorija pasaulyje peržengė 110 metų. 1902 m. Vienoje, Austrijoje pirmą kartą atlikta sėkminga inksto transplantacija gyvūnams. Toliau sekė eksperimentinės inksto transplantacijos operacijos žmonėms. 1909 m. Prancūzijoje triušio inkstas buvo persodintas vaikui, kuris sirgo lėtine inkstų liga, tačiau transplantacijos sėkmė nebuvo ilgalaikė. Žmogaus–žmogui inkstas pirmą kartą persodintas 1933 m. Potransplantacinio laikotarpio sėkmę temdė menkos imunologijos žinios. Sekančių dviejų dešimtmečių imunologijos mokslo pasiekimai leido džiaugtis iš tiesų sėkminga inksto transplantacija, kurią 1954 m. Bostone identiškiems dvyniams atliko Džozefas E. Murėjus su kolegomis. 5-ajame ir 6-ajame dešimtmetyje mokslas transplantologijos srityje buvo nukreiptas į atmetimo reakcijas, audinių tipavimą bei imunosupresijos medikamentų pritaikymą, siekiant prailginti transplantuoto organo išgyvenimą.

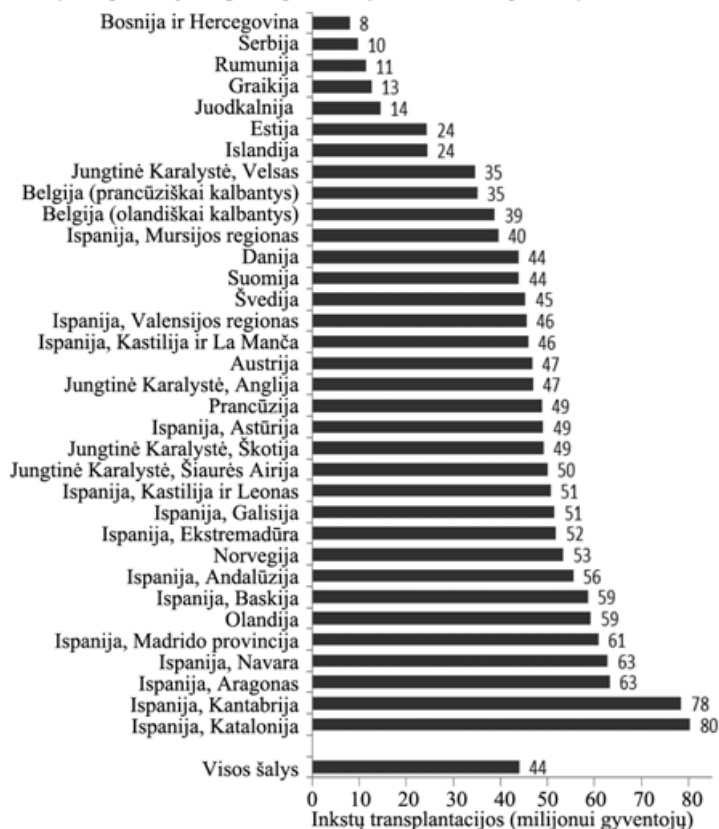
Tuo tarpu Lietuvoje pirmieji bandymai transplantologijoje pradėti praeito amžiaus 3-iajame dešimtmetyje. Akademikas V. Kuzma eksperimentus pradėjo nuo inksto segmento laisvos auto-, alo- ir kseno-transplantacijos. Inksto alotransplantacijos eksperimentams jis panaudojo originalią donoro ir recipiento parabiozės metodiką. Apgynęs daktaro disertaciją 1932 metais, V. Kuzma prie transplantacijos eksperimentų nebegrižo. Lietuvoje jie buvo atnaujinti tik 1964 metais Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje. Pirmoji sėkminga inksto transplantacija žmogui atlikta 1970 m. vasario 18 d. Vilniaus universiteto Bendrosios chirurgijos klinikoje. Recipientas – 23 metų pacientas, sergantis lėtiniu glomerulonefritu. Inksto persodinimo operaciją atliko chirurgų brigada: prof. A. Marcinkevičius, dr. B. Dainys, prof. V. Sirvydis, prof. G. Uždavins. Deja, pacientas po 2 mėnesių mirė nuo infekcinių komplikacijų. 1973 m. Vilniuje buvo atidarytas Inkstų transplantacijos centras, kuriam vadovavo doc. V. Kleiza. Jame atliekamų operacijų skaičius greitai augo [15–18]. Iki 2000 m. inksto transplantacijos buvo atliekamos tik Vilniuje, o 2000 m. gegužės 4 d. ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose (LSMUL KK) buvo atlikta pirmoji inksto transplantacija. Šios srities plėtra bei tobulėjimas vyko ir toliau: 2008 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose (VULSK) pradėtos simultaniškos (vienmomentės) kasos-inksto transplantacijos, 2012 m. nesuderinamų kraujo grupių inkstų transplantacijos [19]. Transplantacijos iš gyvo donoro iki 2014 m. buvo atliekamos tik VULSK. Nuo 2014 m. abiejuose šalies transplantacijos centruose atliekami inkstų

persodinimai tiek iš mirusio, tiek iš gyvo donoro. 2016 metais LSMUL KK pirmą kartą Lietuvoje atliktos 2 inkstų transplantacijos iš neplakančios širdies donoro.

Inksto transplantacija – kaip pakaitinės inkstų terapijos metodas. Lietuvoje pakaitine inkstų terapija gydomų pacientų skaičius viršija 700/mln. gyv. Lyginant su kaimyninėmis šalimis, Latvija ir Estija, šis skaičius Lietuvoje yra didesnis ir artimas Europos šalių vidurkiui, tačiau lyginant su pirmaujančiomis šalimis yra beveik per pusę mažesnis. Pagrindinis pakaitinės inkstų terapijos metodas yra dializė. Lietuvoje dializėmis gydomų pacientų skaičius siekia 479,5/mln. gyv., tik 2,3 proc. sudaro peritoninė dializė (PD) [20]. Inkstų transplantacijų skaičius Lietuvoje augo: 2000 m. buvo persodinta inkstų 11,4/mln. gyv., o 2005 m. – jau 17,7/mln. gyv. [2]. Nuo 2005 m. iki 2013 m. Lietuvoje inkstų transplantacijų skaičius padidėjo daugiau nei 60 procentų [1]. O naujausiais ERA-EDTA registro duomenimis 2014 m. bendras inksto transplantacijų skaičius Lietuvoje pasiekė 24/mln. gyv. Tai yra mažiau nei 2014 m. Europos šalių vidurkis (36/mln. gyv.) ar buvo transplantuota kai kuriuose Ispanijos regionuose (Katalonijoje) (80/mln. gyv.) bei Olandijoje (59/mln. gyv.), JAV (55,3/mln. gyv.), Norvegijoje (53/mln. gyv.). Šis rodiklis gerokai atsilieka nuo tokių Europos šalių kaip Čekija (50/mln. gyv.), Šiaurės Airija (50/mln. gyv.), Prancūzija (49/mln. gyv.), Kroatija (48/mln. gyv.), Austrija (47/mln. gyv.), Švedija (45/mln. gyv.), bet yra didesnis nei Serbijoje (10/mln. gyv.), Graikijoje (13/mln. gyv.), Bulgarijoje (7/mln. gyv.), Rusijoje (7/mln. gyv.), Gruzijoje (6/mln. gyv.). Toks pat inkstų transplantacijų skaičius kaip ir Lietuvoje yra Islandijoje ir Estijoje (po 24/mln. gyv.) ir panašus – Italijoje (28/mln. gyv.), Izraelyje, Latvijoje (po 31/mln. gyv.) bei Lenkijoje (32/mln. gyv.) [20, 21]. 2.1.1 paveiksle pateikiami 2014 metų ERA-EDTA (angl. *European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association*) Registro duomenys.

Sėkminga inksto transplantacija, lyginant su dialize, teikia geresnę gyvenimo kokybę, koreguoja lėtinės inkstų ligos sukeltus metabolinius pakitimus [22–24] bei taupo gydymo bei socialines išlaidas [25]. Apskaičiuota, kad Lietuvoje vienas transplantuotas pacientas per 5 metus sutaupo 23 000 eurų lyginant su dializuojamo paciento gydymo išlaidomis. Apie 60–70 proc. transplantuotų pacientų vėl tampa darbingi [25]. Po inksto transplantacijos stebimas ir mažesnis mirtingumas, lyginant su dializuojamais pacientais, laukiančiais inksto persodinimo [22].

Inkstų transplantacijos registrai pateikiantys individualius pacientų duomenis

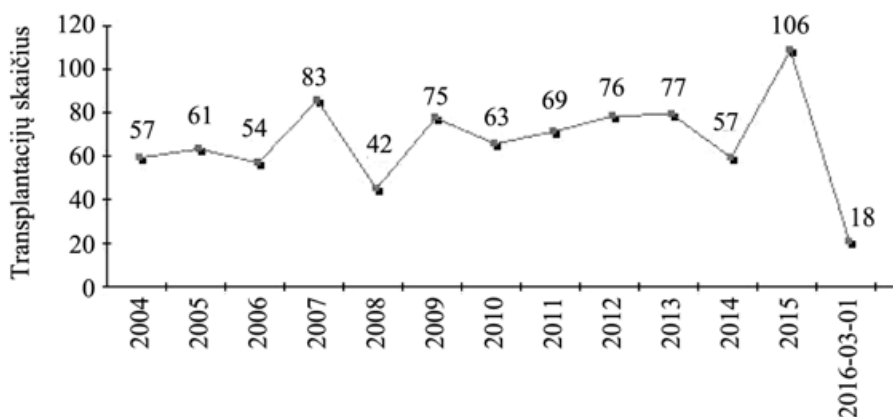


Inkstų transplantacijos registrai pateikiantys suvestinius duomenis

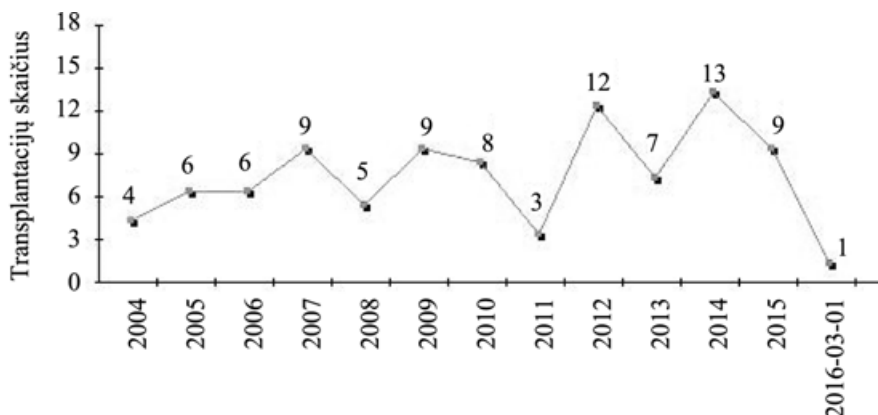


2.1.1 pav. Inkstų transplantacijos milijonui gyventojų 2014 m.
ERA-EDTA Registry Annual report 2014

Gerėjant operacinei technikai, didėjant imunosupresijai skiriamų vaistų įvairovei bei galimybei pritaikyti naujausias imunologijos mokslo žinias praktikoje, Lietuvoje inkstų transplantacijų skaičius pamažu augo. Pagrindinių transplantacijų skaičių sudaro mirusių donorų inkstų transplantacijos. Apie 2007 m. su nedideliais svyravimais nusistovėjo transplantacijų skaičiaus plato fazė. 2.1.2 ir 2.1.3 pav. pateikiamas Lietuvos transplantacijos centrų inkstų transplantacijų skaičiaus svyravimas nuo 2004 m. Ryškus inkstų iš mirusių donorų persodinimų skaičiaus augimas, buvo stebimas 2015 m. Tuo tarpu transplantacijų iš gyvo donoro skaičius išlieka panašus, nesiekia 10 proc. Lietuvos nacionalinio transplantacijos biuro duomenimis 2015.12.31 buvo 175 pacientai laukiantys inksto transplantacijos. Šis skaičius nuo 2006 m. nežymiai mažėja [26].

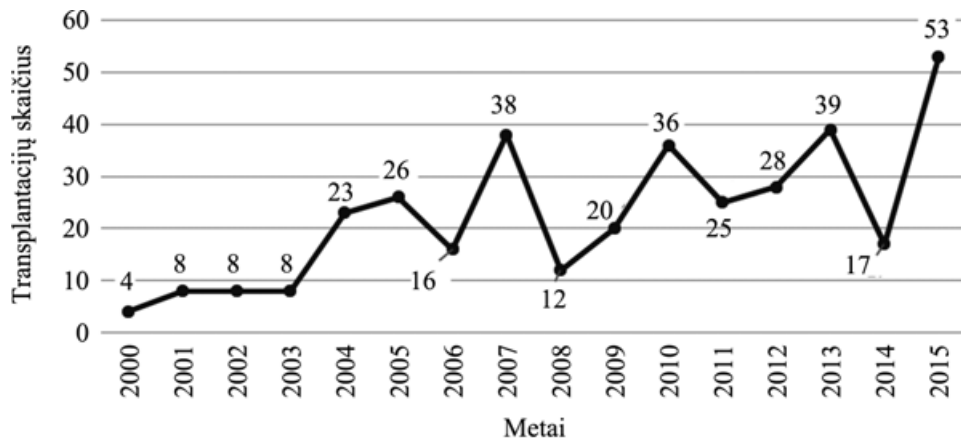


2.1.2 pav. *Mirusių donorų inkstų transplantacijos 2004–2015 m. Lietuvoje*
www.transplantacija.lt – Lietuvos nacionalinio transplantacijos
 biuro internetinė svetainė



2.1.3 pav. *Gyvų donorų inkstų transplantacijos 2004–2015 m. Lietuvoje*
www.transplantacija.lt – Lietuvos nacionalinio transplantacijos biuro
 internetinė svetainė

Nuo 2000 m. (2.1.4 pav.), kai LSMUL KK buvo pradėtos inkstų transplantacijos, čia atliekamų inkstų persodinimų skaičius augo [27].



2.1.4 pav. Inkstų transplantacijų iš mirusių donorų skaičius LSMUL KK

Transplantacijų skaičiaus svyravimas priklausė ne nuo recipientų, laukiančių inksto persodinimo, bet nuo donorų skaičiaus. Iki 2014 m. LSMUL KK inkstų transplantacijos buvo atliekamos naudojant tik mirusių donorų inkstus, kurie buvo paruošti LSMUL KK. Siekiant padidinti transplantacijų skaičių bei esant dar geresniems inkstų ir recipientų išgyvenimo rodikliams lyginant su mirusio donoro inkstų transplantacijos rezultatais [28-30], nuo 2014 m. LSMUL KK pradėtos inksto persodinimo operacijos iš gyvo donoro. Tuo pačiu tikslu Lietuvoje buvo pradedamas vystyti neplakančios širdies donorystės modelis, keičiant įstatyminę bazę, koreguojant Žmogaus mirties nustatymo ir kritinių būklių įstatymą [31].

Per paskutinius dešimtmečius, atsiradus naujiems imunosupresiniams vaistams, pagerėjus ūminių atmetimų kontrolei, ankstyvos transplantuoto inksto disfunkcijos rizika sumažėjo [32]. Daugelio transplantacijos centrų skelbiami duomenys rodo, kad 1 metų transplantuotų inkstų išgyvenimas yra apie 90 procentų [6, 33, 34]. Tuo tarpu, ilgalaikis transplantuoto inksto išgyvenimas gerėja ne taip sparčiai [35–37]. Į nacionalines transplantacijos programas vis labiau įtraukiami vyresni donorai ir recipientai [38, 39], didėja ribinių donorų skaičius [40]. Moksliniai tyrimai nukreipiami veiksmų, galinčių nulemti inkstų išgyvenimą, paieškomis ir galimybėmis juos prognozuoti bei keisti. Galima išskirti donorų bei recipientų veiksnus, galinčius nulemti inkstų bei recipientų išgyvenimą po inksto transplantacijos. Išskiriami tokie **recipiento** veiksniai: amžius, lytis, kūno masės indeksas

(KMI), dializių trukmė prieš inksto transplantaciją, pirminė inkstų liga, sukėlusį galutinį inkstų nepakankamumą, cukrinis diabetas prieš transplantaciją, hepatito B (HBV) ir C viruso (HCV) infekcija, citomegalo viruso (CMV) serologinė būklė, imunosupresijos režimas, pooperacinės ankstyvosios komplikacijos (ūminis transplantuoto inksto atmetimas; infekcinės komplikacijos: CMV infekcija, šlapimo takų infekcija, sepsis, pneumonija, polioma viruso infekcija; CyA toksiškumas; vėluojanti transplantuoto inksto funkcija). **Donoro** veiksniai, galintys nulemti inkstų ir recipientų išgyvenimą: donoro tipas (miręs ar gyvas), mirties priežastis, amžius, lytis, hipertenzijos anamnezė, HBV ir HCV infekcija, CMV serologinė būklė, šaltoji inksto išemija, nesutapimai pagal žmogaus leukocitų antigenus (HLA; angl. *Human leukocyte antigen*), histologiniai inksto pokyčiai, donoro įvertinimas (ribinis ar optimalus). Deja, neretai inksto funkciją bei išgyvenimą veikia ne vienas veiksnys, o keletas ar jų sąveika.

2.2. Recipiento veiksniai, galintys nulemti transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimą ir išgyvenimą

Recipiento amžius ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Augant vyresnio amžiaus (≥ 60 –65 metai) pacientų, sergančių galutiniu inkstų nepakankamumu, skaičiui, daugėja ir vyresnių potencialių inksto recipientų skaičius, todėl mokslinėje literatūroje plačiai nagrinėjama recipiento amžiaus įtaka transplantuoto inksto funkcijai ir išgyvenimui. Nuo 1999 metų Europoje veikia Eurotransplanto senjorų programa (angl. *Eurotransplant Senior Program*), kurios tikslas transplantuoti ≥ 65 metų donorų inkstus vyresniems (≥ 65 m.) recipientams, neatsižvelgiant į nesutapimus pagal HLA sistemą. Šios programos rezultatai paskelbti keliuose publikacijose, kurių duomenimis vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, šaltos išemijos laikas > 15 val. ir prieš tai buvusios inksto transplantacijos yra prastesnį transplantuotų inkstų išgyvenimą nulemiantys veiksniai [38, 39]. Literatūros duomenimis, vyresni recipientai turi didesnę riziką blogesnei transplantuoto inksto funkcijai bei prastesniam jo išgyvenimui lyginant su jaunesniais transplantuotais pacientais [41, 42]. Tačiau pastaraisiais metais ypač daugėja publikuojamų tyrimų, kuriuose vyresnio amžiaus recipientų transplantuotų inkstų išgyvenimas nesiskiria nuo jaunesnių [8, 43–47]. Toks reiškinys galėtų būti aiškinamas kruopštesne vyresnio amžiaus recipientų atranka, paruošimu prieš transplantaciją bei detalesniu kardiovaskulinės sistemos ištyrimu prieš įtraukiant į recipientų sąrašus. Vyresni pacientai turi didesnę mirties su funkcionuojančiu transplantuotu inkstu riziką [48]. Kai kuriose publikacijose skelbiama, kad mirtis su veikiančiu transplantuotu inkstu yra viena iš pagrindinių inksto netekimo priežasčių vyresnio amžiaus

(≥ 60 metų) recipientų tarpe ir gali sudaryti net daugiau nei 50 proc. [48, 49]. O atmetus 60 metų ir vyresnius recipientus, mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, atsiranda kiti reikšmingi inksto išgyvenimo rizikos veiksniai: tai ilgesnė dializės trukmė prieš inksto transplantaciją, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, ūminė atmetimo reakcija [49], didesnis KMI [48].

Recipientų lytis ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Literatūros duomenys šiuo klausimu labai prieštaringi. Daugelio tyrimų duomenimis recipientų lytis neturi įtakos transplantuotų inkstų funkcijai ir išgyvenimui [7, 8, 50]. Tačiau Guedes su bendraautorais, atlikę retrospektyvų 996 recipientų tyrimą, nustatė, kad vyriška recipientų lytis buvo reikšmingas veiksnys ilgos trukmės inkstų išgyvenimui [46]. Priešingi duomenys paskelbti Chen ir bendraautorių vieno transplantacijos centro tyrime, kuriame išanalizuoti 852 inksto recipientai – moterų recipientų inkstų 5 metų išgyvenimas buvo reikšmingai geresnis lyginant su vyrų (87,9 proc. lyginant su 81,3 proc.; $p < 0,05$) [51]. Panašius duomenis skelbia ir Meier-Kriesche, jo ir bendraautorių mokslinėje publikacijoje teigiama, kad su moteriška lytimi yra susijusi 10 proc. didesnė ūminės atmetimo reakcijos galimybė, bet 10 proc. mažesnė lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos rizika [52]. Geresnis moterų recipientų ilgalaikis transplantuotų inkstų išgyvenimas aiškinamas skirtingu vyriškų ir moteriškų lyties hormonų poveikiu į glomerulų mezangiumo ląsteles ir citokinų, vazoaaktyvių medžiagų bei augimo faktorių išsiskyrimą [52].

Recipientų kūno masės indeksas (KMI) ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Yra žinoma, kad nutukimas yra susijęs su didesne kardiovaskulinių įvykių, cukrinio diabeto, lėtinių kepenų bei inkstų ligų išsivystymo rizika bendrojoje populiacijoje. Skelbiama, kad JAV 2011 metais apie 35 proc. inkstų recipientų KMI buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, tai yra, jie buvo nutukę [53]. Pastebima, kad po inksto transplantacijos, per ankstyvąjį potransplantacinį laikotarpį, pacientų svoris sumažėja ir tai siejama su skysčių pertekliaus netekimu, kataboliniais pooperaciniais procesais, mitybos pasikeitimais ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu. Vėliau po inksto transplantacijos svorio padidėjimas yra gana dažnas. Van den Ham ir bendraautoriai aprašė, kad apetito pagerėjimas dėl sumažėjusios ureminės intoksikacijos, steroidų vartojimas bei mažas fizinis aktyvumas yra galimos svorio priaugimo priežastys po inksto transplantacijos [54]. Nutukusiems inkstų recipientams ($\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) stebima blogesnė transplantuoto inksto funkcija, lyginant su normalios mitybos pacientais [55]. Nutukę pacientai dažniau turi didesnę arterinę kraujo spaudimą [55, 56], dažnesnius gliukozės tolerancijos sutrikimus ir dislipidemiją bei prastesnę transplantuoto inksto funkciją, jiems greičiau progresuoja proteinurija, lyginant su nenutukusiais recipientais

[56]. Aprašomas nutukimo ir vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos ryšys [57, 58]. Furriel su bendraautoriais savo tyrime taip pat nustatė, kad tiek nutukimas, tiek ir viršsvoris buvo vėluojančios inkstų funkcijos rizikos veiksnys [59]. Moreira ir bendraautoriai teigia, kad nutukusiems inkstų recipientams stebimas reikšmingai didesnis potransplantacinio cukrinio diabeto bei ankstyvo inkstų funkcijos sutrikimo dažnis, taip pat mažesnis glomerulų filtracijos greitis (GFG) 5 metai po transplantacijos ($p = 0,002$), tačiau tarp nutukimo bei inkstų ir pacientų išgyvenimo ryšio negauta [60]. Ryšio tarp nutukimo ir transplantuotų inkstų išgyvenimo nenustatyta ir retrospektyvioje 202 recipientų Bardonnaud ir bendraautorių [61] bei 521 recipientų kroatų mokslininkų tyrimuose [62]. Tačiau yra duomenų, kad $KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ [63] ar $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ [57, 58, 64] yra reikšmingas veiksnys blogesniai ilgalaikiam transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui [64].

Recipientų dializių trukmė prieš inksto transplantaciją ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Apie dializių trukmės iki inksto transplantacijos įtaką inkstų išgyvenimui literatūros duomenys nevienalyčiai. Ponticelli su bendraautoriais teigia, kad dializės trukmė > 60 mėn. prieš inksto transplantaciją buvo reikšmingai susijusi su vėlyvu inksto funkcijos sutrikimu ($p = 0,0028$), tačiau taikant daugiaveiksnią analizę šios sąsajos negauta [65]. Taip pat geresnis ilgalaikis transplantuotų inkstų išgyvenimas, esant trumpesnei ikitransplantacinės dializės trukmei aprašomas ir Guedes su bendraautoriais [46]. Panašius duomenis paskelbė ir Gomes su bendraautoriais – didesnė nei 47 mėnesių dializės prieš transplantaciją mediana buvo rizikos veiksnys inksto netekimui [66]. Tačiau Elec ir bendraautoriai, ryšio tarp dializės trukmės ir inkstų išgyvenimo nenustatė [44]. Suomijos mokslininkai, į tyrimą, kuriame buvo nagrinėjamas pretransplantacinės dializės trukmės ryšys su paciento bei inksto išgyvenimu, įtraukė 3105 inksto recipientų ir rado, kad ilgesnė dializės trukmė prieš transplantaciją yra rizikos veiksnys pacientų išgyvenimui, bet neturėjo reikšmingos sąsajos su transplantuotų inkstų išgyvenimu. Mirties rizika padidėdavo pacientams, kuriems dializė prieš transplantaciją buvo atliekama daugiau nei 12 mėnesių [67].

Recipientų cukrinis diabetas (CD) ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Diabetinė nefropatija, kaip galutinio inkstų nepakankamumo priežastis yra gana dažna. Remiantis 2014 metais *US Renal Data System* (USRDS) paskelbtais duomenimis, Jungtinėse Valstijose net 44 proc. galutinio inkstų funkcijos nepakankamumo priežasčių sudarė diabetinė nefropatija [68], o Europos valstybėse, diabetinės nefropatijos, kaip galutinio inkstų nepakankamumo priežasties – apie 17 proc. [1]. Sergančių galutiniu inkstų funkcijos nepakankamumu dėl diabetinės nefropatijos ir gyvenančių su transplantuotu inkstu pacientų dažnis Europoje svyruoja tarp 3 ir 64 proc.: Bosnijoje ir

Hercegovinoje – 3 proc., Graikijoje – 4 proc., Ispanijoje (Katalonijoje) – 31 proc., Olandijoje – 38 proc., Estijoje – 64 proc. [1]. Literatūros duomenimis, sergančių cukriniu diabetu išgyvenimas po inksto transplantacijos geresnis nei dializuojamų [69], o įvertinus recipientų, sergančių CD ir nesergančių šia liga, išgyvenimą po inksto transplantacijos, pastarųjų išgyvenimas tiek praėjus 1, tiek ir 5, 10 ir 15 m. po transplantacijos geresnis [70]. O lyginant sergančių ir nesergančių CD recipientų inksto išgyvenimą, kelių mokslinių tyrimų duomenimis, diabetinės nefropatijos diagnozė inkstų išgyvenimui po transplantacijos įtakos neturėjo [44, 71]. Panašius rezultatus, lyginant sergančius II tipo cukriniu diabetu inksto recipientus ir nesergančius cukriniu diabetu, paskelbė ir Noguchi su bendraautoriais. Jie nustatė ryšio tarp inkstų išgyvenimo ir II tipo CD diagnozės [72]. Tačiau daugiau nei 13 tūkstančių recipientų tyrimo duomenis 2016 m. paskelbė Brazilijos mokslininkai savo publikacijoje teigia priešingai – cukrinis diabetas kaip pirminė inkstų liga, yra reikšmingas rizikos veiksnys transplantuotų inkstų nepakankamumui [66]. Štai Norvegijos mokslininkai teigia, kad diabetas, nustatytas prieš transplantaciją, buvo reikšmingai susijęs tiek su bendru, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimu, tiek ir su staigesniu inksto funkcijos blogėjimu, didesne ūminio atmetimo rizika. O ištyrę recipientus, susirgusius CD jau po transplantacijos, stebėjo neigiamą sąsają su bendru inkstų išgyvenimu, bet ji išnyko atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu. Negautas reikšmingas ryšys ir su ūminiu atmetimu per pirmus metus po transplantacijos [73].

CMV imunologinis statusas ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. CMV infekcija yra labai paplitusi tiek bendrojoje populiacijoje, tiek po solidinių organų transplantacijos. Užkrečiamų ligų ir AIDS centro duomenimis apie 50–70 proc. bendros populiacijos turi antikūnus prieš CMV [74]. Šios infekcijos ir ligos dažnis priklauso nuo donoro ir recipiento CMV serologinio statuso ir imunosupresinio gydymo stiprumo. Didžiausią riziką CMV infekcijai turi seronegatyvūs recipientai, gaunantys organą iš seropozityvaus donoro (D+/R-) [75, 76]. Taip pat didesnę CMV infekcijos reaktyvacijos riziką turi recipientai, kurie gydyti dėl ūminės atmetimo reakcijos, ypač gavę gydymui antilimfocitinius antikūnus, nes CMV dauginimasi skatina dėl uždegimo audiniuose atsipalaiduojantys citokinai, augimo faktoriai bei kitos biologiškai aktyvios medžiagos [77]. CMV gali pasireikšti tiek tiesiogiai kaip CMV sindromas arba organus – taikinius pažeidžianti liga, tiek netiesiogiai, kaip transplantuoto inksto pakenkimas arba atmetimas. Fishman su bendraautoriais teigia, kad net daugiau kaip 75 proc. pacientų po solidinių organų transplantacijos užsikrečia CMV ar įvyksta CMV infekcijos reaktyvacija [78]. Pastaraisiais metais mokslinėse diskusijose pabrėžiama imunosupresinio gydymo reikšmė CMV infekcijos reaktyvacijai bei eigai.

Teigiama, kad imunosupresiniam gydymui skiriant sirolimužą vietoj ciklosporino stebima mažesnė CMV infekcijos rizika [79]. JAV mokslininkų grupės duomenimis, CMV infekcijos bei viremijos atsiradimo dažnis buvo mažesnis pacientams gydytiems everolimuzu, lyginant su gydytais mikofenolato mofetilio rūgšties preparatais [80]. Įvairių mokslinių publikacijų duomenimis, CMV yra siejamas su blogesniu transplantuotų inkstų išgyvenimu bei yra vienas iš svarbiausių infekcijų sukėlėjų pacientams po inksto transplantacijos, nulemiančiu net ir didesnį mirštamumą [81–83].

Recipientų imunosupresija ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Pastarųjų metų tyrimai imunosupresijos srityje nukreipti į galimo toksiškumo inkstams vengimą bei gydymo optimizavimą. Siekiant sumažinti kalcineurino inhibitorių (CNI) toksinį poveikį inkstams, atlikti tyrimai, kuriuose lyginamos recipientų grupės, kai CNI yra nutraukiami ir kai medikamento dozė yra sumažinama. 1 m. po transplantacijos stebėtas reikšmingai didesnis GFG recipientams, kuriems CNI buvo nutraukti, o inkstų išgyvenimo, mirtingumo bei ūminio atmetimo skirtumų grupėse nebuvo [84]. O dviem metais anksčiau Roodnat su bendraautoriais savo tyrime nustatė, kad recipientų, kuriems praėjus 6 mėn. po transplantacijos buvo nutrauktas ciklosporino skyrimas, transplantuotų inkstų išgyvenimas buvo prastesnis, nei tų, kuriems ciklosporinas buvo tęsiamas toliau. Taigi, ciklosporino nutraukimas neturėjo teigiamos reikšmės pacientų ir inkstų išgyvenimui bei mirtingumui, atsižvelgiant į vyraujančias patologijas [85]. Paskutiniu metu tiriami biožymenys, galintys padėti išvengti CNI toksinio poveikio inkstams. Singh ir bendra autoriai paskelbė, kad oksidacinio streso imunohistocheminių žymenų – nitrotirozino, endotelio pažeidimo – endotelio azoto oksido sintazės ir fibrogeninio citokino – transformuojančio augimo faktoriaus $\beta 1$ padidėjimas inksto biopsijoje praėjus metams po CNI skyrimo pradžios, lyginant su pradine biopsija, gali būti vertinami, kaip ankstyvo CNI nefrotoksinio poveikio žymenys [86]. Imunosupresijos režimų skirtumai plačiai išnagrinėti prospektyvinėje randomizuotoje Symphony studijoje. Buvo tiriami 1645 pacientai iš 15 šalių, kurie pagal skiriamą imunosupresinį gydymą po inksto transplantacijos buvo suskirstyti į 4 grupes: a) įprastinės CyA dozės (150–300 ng/ml 3 mėn., po to – 100–200 ng/ml), b) mažos CyA dozės (50–100 ng/ml), c) mažos takrolimuzo (TAC) dozės (3–7 ng/ml) ir d) mažos sirolimuzo (SRL) dozės (4–8 ng/ml) grupė. Įprastinės ciklosporino dozės grupės pacientams taip pat buvo skirtas mikofenolato mofetilis (MMF) ir kortikosteroidai, o kitų grupių pacientams – indukcinė terapija daklizumabu, MMF ir kortikosteroidai. Vertinant transplantuotų inkstų išgyvenimą, nustatyta, kad mažos dozės takrolimuzo grupės 1 m. inkstų išgyvenimas buvo reikšmingai geresnis – 96,4 proc., lyginant su standartinės dozės ciklosporino – 91,9 proc. ($p = 0,007$) ir mažos dozės sirolimuzo

grupėmis – 91,7 proc. ($p = 0,007$) [87]. Gaber ir bendraautoriai lygino 448 inkstų recipientų, imunosupresiniam gydymui gavusių sirolimužą ir tacrolimužą bei sirolimužą ir ciklosporiną, grupes. Biopsija patvirtinto ūminio atmetimo reakcijų dažnis bei inkstų išgyvenimas abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė [88]. Meksikos mokslininkai ištyrė įvadinei terapijai skiriamų baziliksimabo arba antitimocitinio globulino (ATG; ang. *Antithymocyte globulin*) įtaką inkstų išgyvenimui ir skirtumo negavo [89].

Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Nors vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos apibrėžimų yra daug, bet dažniausiai ji apibrėžiama, kaip hemodializių poreikis per pirmą savaitę po inksto transplantacijos [90]. Jos dažnis labai svyruoja ir gali siekti net 50 proc. [91–93]. Vėluojančios inksto funkcijos išsivystymui įtakos turi tiek recipiento, tiek donoro, tiek ir pačios transplantacijos procedūros veiksniai. Kaip reikšmingiausi rizikos veiksniai vėluojančios inksto funkcijos išsivystymui publikacijose minimi donoro amžius (daugiau nei 40 metų) [94, 95], šaltos išemijos laikas (daugiau nei 20 val.) [94-97], vyresnis recipiento amžius, ribinis donoras, hipotenzija transplantacijos operacijos metu [98]. Apie KMI įtaką vėluojančiai inksto funkcijai literatūros duomenys prieštaringi. Nemažai paskutinių metų publikacijų skelbia, kad nutukę inksto recipientai turi didesnę riziką šiai ankstyvai potransplantacinei komplikacijai [58, 99]. Tačiau Orlic su bendraautoriais ištyrę 521 inksto recipientą nustatė, kad nei viena KMI grupė (tiek esant normaliam svoriui, tiek viršsvoriui ar nutukimui) nesiskyrė pagal vėluojančios inksto funkcijos dažnį [62]. Prieštarigų duomenų galima rasti ir apžvelgiant donoro tipą. Martinez-Vaguera su bendraautoriais teigia, kad vėluojančios inksto funkcijos dažnio skirtumų, esant ribiniam ar standartus atitinkančiam donorui, nėra [100]. Kitų autorių nuomone, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija ir ribinis donoras yra reikšmingi rizikos veiksniai ankstyvam transplantuoto inksto praradimui, kuris net 12 kartų padidina mirties riziką per pirmus potransplantacinius metus [101]. Gill ir bendraautoriai teigia, kad vėluojanti transplantuoto inksto funkcija pirmiausiai yra neigiamas veiksnys, susijęs su inkstų išgyvenimu. Tačiau vertinant recipientų išgyvenimą, nustatyta, kad pacientų, kuriems buvo diagnozuota vėluojanti transplantuoto inksto funkcija po transplantacijos, išgyvenimas vis tiek buvo geresnis lyginant su dializuojamais pacientais, nepaisant donoro įvertinimo, naudojant KDPI (angl. *Kidney Donor Profile Index*) [102]. Tas leistų daryti prielaidas, kad net ir prasčiau įvertintų, turinčių didesnę vėluojančios inksto funkcijos riziką, donorinių inkstų panaudojimas transplantacijoje yra vertingas. Imunologiniai veiksniai, tokie kaip HLA nesutapimas, taip pat gali būti vėluojančios inksto funkcijos priežastimi. Kamoun su bendraautoriais prospektyviai ištyrę 697 mirusio donoro inkstų recipientus, teigia, kad

HLA–A nesutapimas alelių lygyje, siejasi su padidinta vėluojančios inksto funkcijos rizika, skirtingai nei HLA-B nesutapimas [103]. Pastaraisiais metais yra tiriama genai, galimai susiję su vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos išsivystymu, ir jų polimorfizmas [11, 12, 104] bei biožymenys, kaip NGAL (angl. *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) [9, 10, 105] ir interleukinas – 18 [10], kurių padidėjimas donoro šlapime yra susijęs su vėluojančia transplantuoto inksto funkcija. Panašūs rezultatai skelbiami ir ištyrus NGAL ir interleukiną – 18 recipientų kraujo serume [106]. Literatūros duomenimis, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija turi neigiamą įtaką tiek ankstyvajam [93, 107], tiek ilgalaikiam transplantuotų inkstų išgyvenimui. Shaheen su bendraautorais teigia, kad vėluojanti inksto funkcija buvo vienintelis nepriklausomas neigiamas veiksnys inkstų 2 m. išgyvenimui tiek esant standartinių kriterijų (80,0 proc. lyginant su 98,3 proc.; $p < 0,001$), tiek ribiniam donorui (66,7 proc. lyginant su 100 proc.; $p = 0,001$) [108]. O štai kiek ankstesniame tyrime Boom su bendraautorais nustatė, kad vėluojanti transplantuoto inksto funkcija turėjo reikšmės blogesnei inkstų funkcijai po 1 m. po transplantacijos, bet ne ilgalaikiam išgyvenimui [109]. Taip pat vėluojanti transplantuoto inksto funkcija reikšmingai susijusi su dažnesniais ūminio atmetimo epizodais, didesniu kreatinino serume kiekiu po 1 m. po inksto transplantacijos bei prastesniu 5 m. inkstų išgyvenimu [93]. Umber su bendraautorais ištyrė virš 200 inkstų recipientų, turėjusių vėluojančią transplantuoto inksto funkciją, kurie buvo suskirstyti į 3 grupes pagal skirtą indukcinę terapiją (metilprednizolonu, basiliksimabu ar alemtuzumabu). 1 m. inksto išgyvenimas buvo blogesnis metilprednizolono grupėje (90 proc.), lyginant su basiliksimabo – 96 proc. ($p = 0,03$) ar alemtuzumabo grupe – 100 proc. ($p = 0,002$) [110]. Vėluojančią transplantuoto inksto funkciją vertinant kaip vieną iš svarbesnių veiksnių inksto išgyvenimui, šios komplikacijos diagnostikai pasitelkiami nauji, anksčiau transplantologijoje nenaudoti, tyrimo metodai, tokie magnetinio rezonanso tyrimas atliekant DWI (angl. *diffusion-weighted imaging*) and DTI (angl. *diffusion tensor imaging*), kurių metu nustatomas kiekybinis vandens protonų Brauno judėjimas audinyje. Šie metodai kelių pastarųjų metų mokslinių publikacijų duomenimis, leidžia anksti po transplantacijos nustatyti galimą vėluojančią inksto funkciją bei koreliuoja su transplantuoto inksto fibroziniais pakitimais inksto biopsijoje [111, 112]. Kaip dar vienas iš rizikos veiksnių, vėluojančiai inkstų funkcijai bei blogesniam išgyvenimui, įvardijamas vazopresorių skyrimas donorui [113, 114]. Zukowski su bendraautorais nustatė, kad donoro intrakranijinis kraujavimas reikšmingai susijęs su blogesne inksto funkcija praėjus 30 d. po transplantacijos [115]. Nepaisant pažangos imunosupresijos srityje, naujų tyrimo metodų pasitelkimo, atsakingų genų bei biožymenų paieškos, išlieka koreguojami vėluo-

jančios transplantuoto inksto funkcijos veiksniai, kuriuos galima keisti: šaltos išemijos laiko trumpinimas, HLA nesutapimų skaičiaus mažinimas, recipientų kūno svorio prieš transplantaciją koregavimas.

Ūminė transplantuoto inksto atmetimo reakcija ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Per paskutinius dešimtmečius ūminio atmetimo dažnis ženkliai sumažėjo dėl naujų imunosupresinių medikamentų įtraukimo į transplantacijos protokolus. Kai kurių mokslininkų duomenimis iki 1997 m. ūminių atmetimų dažnis siekė net 45 proc., iki 2000 m. sumažėjo iki 20,5 proc., o tarp 2001 ir 2004 m. tebuvo apie 9 proc. [116]. Paskutinių metų literatūros duomenimis ūminio atmetimo dažnis laikosi apie 10 proc., tačiau svyruoja nuo 9 iki 28 proc. [96, 110, 117]. Veiksniai reikšmingai didinantys ūminių atmetimų skaičių po inksto transplantacijos yra: recipientų amžius [118], recipientų sensitizacija [117, 118], CMV infekcija [118], vėluojanti transplantuoto inksto funkcija [96, 117, 118], pakartotinos transplantacijos [117], nesutapimas pagal HLA-DR [117].

Vienas iš reikšmingiausių ūminio atmetimo rizikos veiksnių yra imunosupresijos režimas, todėl mokslinėje literatūroje aptarinėjama atskirų imunosupresijos medikamentų bei jų derinių reikšmė transplantuoto inksto ūminio atmetimo išsivystymui. Didesnė ūminio atmetimo rizika stebėta pacientams negavusiems MMF lyginant su gavusiais MMF bei gavusiems CyA lyginant su TAC grupe [118]. Lyginant indukcinės terapijos grupes nustatyta, kad ūminio atmetimo buvo reikšmingai mažiau basiliksimabo ($p = 0,03$) ir alemtuzumabo ($p = 0,002$) grupėje nei metilprednizolono grupėje. Tie patys rezultatai patvirtinti ir atliekant daugiaveiksnią analizę, be to, nustatyta, kad basiliksimabo ar alemtuzumabo skyrimas susijęs su geresniu inksto išgyvenimu, lyginant su metilprednizolono grupe, vėluojančią inksto funkciją turėjusiems recipientams [110]. O Gaber su bendraautoriais, lygindami pacientų grupes, kuriems skirtas SRL+TAC ir SRL+CyA, nustatė, kad biopsija patvirtinto ūminio atmetimo dažnis šiose grupėse nesiskyrė (13,8 proc. ir 17,4 proc.), kaip ir 1 metų inkstų išgyvenimas (89,7 proc. ir 90,2 proc.) [88]. Nim su bendraautoriais ištyręs 205 inksto recipientus nustatė, kad ūminio atmetimo dažnis siekė 12 proc., o antikūnų sąlygotas atmetimas sudarė 68 proc. visų biopsija patvirtintų atmetimų. Inkstų išgyvenimas 1 m. po transplantacijos buvo reikšmingai geresnis grupėje, kurioje nebuvo ūminio antikūnų sąlygoto atmetimo, lyginant su turėjusių ūminį atmetimą grupe (81,9 proc. ir 98,9 proc., log-rank $p < 0,001$) [117]. Pastarąjį dešimtmetį taip reikšmingai sumažėjus ūminių atmetimų skaičiui, analizuojant literatūros duomenis, stebima, kad šis reiškinys ne tik stipriai teigiamai paveikė trumpalaikį inkstų išgyvenimą [93, 119], bet ir daro didelę įtaką ilgalaikiam transplantuotų inkstų išgyvenimui. Kitos mokslinės publikacijos nurodo, kad ūminis atmetimas yra neigiamas veiksnys

ilgalaikiam transplantuotų inkstų išgyvenimui [46, 118, 120], bet neturi reikšmės pacientų išgyvenimui [118]. Panašias tendencijas stebėjo ir Foncesa su bendraautoriais, ištyręs 1281 mirusio donoro inksto recipientą, kurių inkstai veikė bent vienus metus po transplantacijos [121]. Apibendrinant, ūminis transplantuoto inksto atmetimas nėra tik trumpalaikį inkstų išgyvenimą įtakojantis veiksnys, jo dažnio sumažinimas po transplantacijos yra labai svarbus ilgalaikiam inkstų išgyvenimui.

Šlapimo takų infekcija (ŠTI) ir transplantuotų inkstų išgyvenimas. Šlapimo takų infekcija yra pati dažniausia infekcinė komplikacija po inksto transplantacijos. Jos dažnis įvairių autorių duomenimis svyruoja, vidutiniškai nustatoma kiek daugiau nei trečdaliui inkstų recipientų [122, 123], kai kurie autoriai nurodo, kad ŠTI dažnis siekia net 50–60 proc. [124, 125], o pacientai po inksto transplantacijos turi 3 kartus didesnę riziką komplikotos šlapimo takų infekcijos (kaip pielonefritas (PN)) išsivystymui [122, 126]. Mokslinėse publikacijose nurodoma, kad daugiausiai ŠTI diagnozuojama per pirmus metus po inksto transplantacijos [122, 127, 128], o kaip teigia Iqbal su bendraautoriais, 77 proc. recipientų ŠTI diagnozuota per pirmus du potransplantacinius mėnesius [129]. Pasikartojančių ŠTI dažnis svyruoja nuo 12 iki 44 proc. [123, 129]. Bodro su bendraautoriais ištyręs 867 inkstų recipientus nustatė, kad 20 proc. pacientų turėjo bent vieną ŠTI epizodą per 7 metų stebėjimo periodą ir 32 proc. iš jų diagnozuota pakartotina šlapimo takų infekcija, o 29 proc. buvo nustatyta asimptominė bakteriurija [130]. Mokslinėse diskusijose išlieka aktuali tema – vienkartinį ir besikartojančių ŠTI reikšmė transplantacijos išeitims. Lyginant pasikartojančių simptominių ir vienkartinį ŠTI grupes, ūminio atmetimo dažnio, transplantuotų inkstų funkcijos, inkstų praradimo bei recipientų 1 m. mirtingumo skirtumo nestebėta [130]. Papasotiriu su bendraautoriais teigia, kad inkstų recipientams, kuriems per pirmą mėnesį po transplantacijos diagnozuota ŠTI, naujas infekcijos epizodas per pirmus potransplantacinius metus pasikartoja net 81 proc. [125]. Patys dažniausi šlapimo takų patogeniniai mikroorganizmai po inksto transplantacijos yra *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* ir *Pseudomona aeruginosa* [123–125, 129, 131]. Kai kurių autorių duomenimis *E. coli* sudaro apie 50 ir daugiau proc. visų ŠTI sukėlėjų po inksto transplantacijos [129, 131]. Literatūroje plačiai aptarti rizikos veiksniai, nulemiantys ŠTI išsivystymą, pagrindiniai – recipiento amžius [123, 131] ir moteriška lytis [124, 125, 131]. Moterims recipientėms nėštumų skaičius prieš inksto transplantaciją buvo kaip papildomas rizikos veiksnys ŠTI [123]. Tarp kitų ŠTI rizikos veiksnių minimi inkstų akmenys, anatomicinės šlapimo takų anomalijos, ilgesnis Foley kateterio laikymas po inksto transplantacijos bei ilgesnė potransplantacinė hospitalizacija [129], dializių poreikis ankstyvajame potransplantaciniame

periole [131]. Barbouch su bendraautorais, ivertinęs 393 inksto recipientų duomenis, teigia, kad imunosupresijai skiriamas mikofenolato mofetilis ar azatioprinas ir moteriška lytis, vienveiksnėje analizėje buvo kaip rizikos veiksnys ŠTI, tačiau atlikus daugiaveiksnę analizę, vienintelis nepriklausomas veiksnys didinantis ŠTI riziką buvo moteriška lytis [124]. Graikų mokslininkai savo publikacijoje paskelbė, kad paciento amžius, cukrinis diabetas, ūminio atmetimo epizodai bei vėluojanti inksto funkcija reikšmingo ryšio su dažnesnėmis ŠTI neturėjo, bet su šia patologija buvo susijusi šlapimo takų obstrukcija ir moteriška lytis [125]. Dažnesnės ŠTI moterims po inksto transplantacijos gali būti susiję su anatominiiais moters kūno ypatumais (trumpesne šlaple, greta šlaplės angos esančia išange bei makšties įeiga). Štai Siliano su bendraautorais, ištyręs 328 inksto recipientus, kuriems diagnozuota *E. coli* sukelta ŠTI, vertinę cistito bei pielonefrito dažnį ir rizikos veiksnius, nustatė, kad nors bendras *E. coli* sukeltų ŠTI dažnis buvo didesnis tarp moterų, *E. coli* sukeltas PN, lyginant su cistitu, dažniau pasitaikė vyrams, o rizika PN po inksto transplantacijos vyrams buvo 2 kartus didesnė nei moterims [126]. Tai galėtų būti susiję su faktu, kad gerybinis prostatos išvešėjimas vyrams po inksto transplantacijos yra labai dažna patologija ir tai gali nulemti ŠTI išsivystymą bei blogesnę inksto išgyvenimą. Tokius USRD duomenis paskelbė Hurst su bendraautorais, retrospektyviai ištyrę 23 622 inksto recipientų vyrų sistemos duomenis ir nustatę, kad prostatos hiperplazija buvo nepriklausomas veiksnys tiek ŠTI, tiek ūmiam šlapimo susilaikymui (retencijai), tiek inkstų išgyvenimui [132]. Besimptomės bakteriurijos reikšmė po inkstų transplantacijos išlieka diskusijų objektas. Įvairių autorių duomenimis asimptominės bakteriurijos dažnis po inksto transplantacijos svyruoja apie 50 proc. [127, 133]. Fiorante su kolegomis, ištyrę 189 inkstų recipientus, iš kurių 50 proc. diagnozuota asimptominė bakteriurija bei skirtas antibakterinis gydymas, daugiaveiksnės analizės metu nustatė, kad reikšmingi rizikos veiksniai asimptominei bakteriurijai yra moteriška lytis, glomerulonefritas, kaip pirminė inkstų liga bei dviejų inkstų transplantacija vienmomentiškai. Asimptominė bakteriurija reikšmingos įtakos 3-jų metų transplantuotų inkstų funkcijai neturėjo [127]. Golebiewska su bendraautorais nustatė, kad moteriška lytis, įvadinė terapija su antitimocitiniu globulinu, ūminė atmetimo reakcija ir CMV infekcija yra rizikos veiksniai asimptominės bakteriurijos išsivystymui. Visi pacientai su asimptomine bakteriurija šiame tyrime gydyti antibiotikais. Nustatyta, kad asimptominė bakteriurija buvo rizikos veiksnys simptominei ŠTI, tačiau tik septintadalis simptominių ŠTI sukėlėjų buvo tie patys, kaip ir prieš tai buvusių asimptominių bakteriurijų [134]. Pastaraisiais metais ispanų mokslininkų grupė atliko randomizuotą kontrolės tyrimą, kurio metu nustatė, kad protokolinis ištyrimas bei asimptominės bakteriurijos gydymas

per pirmus 2 mėnesius po inksto transplantacijos neturėjo teigiamo poveikio transplantacijos išeitimui (tiek pielonefrito išsivystymui, tiek inkstų funkcijai, tiek išgyvenimui 2 m. po transplantacijos) [135]. Brazilų mokslininkų grupė, ištyrusi 105 inkstų recipientus bei 60 mirusių donorų, vertino skirtumus tarp ŠTI turėjusios ir kontrolės grupės. Nei inkstų funkcijos nei imunosupresijos režimo skirtumų lyginant šias grupes nenustatyta ir ŠTI neigiamos įtakos 1 m. inksto išgyvenimui neturėjo [123]. ŠTI neigiamo poveikio ilgalaikiam inksto išgyvenimui nerado ir Papasotiriou su bendraautorais [125] bei Fiorante su kolegomis ištyrę 189 pacientus, sirgusius transplantuoto inksto pielonefritu [128]. O prancūzų mokslininkai vadovaujami Pelle teigia, kad ūmus pielonefritas yra nepriklausomas rizikos veiksnys, susijęs su inkstų funkcijos pablogėjimu ($p = 0,034$) [136]. Pastaraisiais metais, vertindami ŠTI įtaką transplantuotų inkstų funkcijai, Ariza-Heredia su bendraautorais nustatė, kad inkstų funkcijos įvertinimui naudojant aGFG (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis) ir kreatinino kiekį kraujyje, reikšmingo skirtumo grupėse su ŠTI ir be jos, negauta. Tačiau GFG nustatymui naudojant radioizotopus, tokius kaip ^{125}I -iothalamatas, stebima inksto funkcijos blogėjimo tendencija tiems recipientams, kurie turėjo bent vieną šlapimo takų infekcijos epizodą [122].

Apibendrinant, aukščiau minėti mokslinių studijų radiniai, leidžia manyti, kad tokie veiksniai kaip urologinė intervencija (neoureterostomija, urologinė manipuliacija šlapimo pūslėje bei ureteryje), anatomiciniai lyčių ypatumai (trumpesnė šlaplė ar prostatos išvešėjimas) bei kai kurie imunosupresinio gydymo deriniai, gali turėti reikšmės simptominės ir asimptominės ŠTI po inksto transplantacijos išsivystymui.

2.3. Donoro veiksniai, galintys nulemti transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimą ir išgyvenimą

Ankstyvasis inkstų išgyvenimas per paskutinius du dešimtmečius yra ženkliai pagerėjęs dėl jau minėtų priežasčių (imunosupresijos naujovių, geresnės operacinės technikos, skiriamų profilaktinių priemonių ir kt.), tačiau išlieka veiksniai, kurie galėtų būti koreguojami ir dar labiau pagerintų ankstyvąją transplantuotų inkstų funkciją bei išgyvenimą. Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija yra dažna ankstyvojo pooperacinio periodo komplikacija, kuri turi įtakos ne tik ankstyvajam, bet ir ilgalaikiam inkstų išgyvenimui.

Literatūroje nurodomi donoro veiksniai, galintys nulemti vėluojančios inksto funkcijos išsivystymą bei trumpalaikį inksto išgyvenimą, tai: donoro amžius [34, 114, 137], donoro tipas – neplakančios širdies donorai [138, 139] ir ribiniai donorai [98, 140], šaltos išemijos laikas [34, 94, 96],

hipertenzijos anamnezė [141], donoro mirties priežastis (cerebrovaskulinis įvykis) [113]. Šie veiksniai tiek po vieną, tiek įvairiose kombinacijose gali turėti neigiamą poveikį transplantuotų inkstų trumpalaikiam išgyvenimui. Tačiau tokie veiksniai kaip hipoterminės automatinės perfuzijos naudojimas, gilesnės žinios apie vėluojančios inksto funkcijos vystymosi priežastis, šaltos išemijos laiko trumpinimas, gali padėti geriau paruošti recipientą, įvertinti galimų pooperacinių komplikacijų tikimybę ar galimybę jų išvengti bei apspręsti gydymo bei priežiūros ypatumus. Šios komplikacijos sąsajos su inkstų išgyvenimu plačiau aptartos nagrinėjant recipiento veiksnius.

Ne vienas donoro veiksnys turi įtakos ir ilgalaikiam transplantuotų inkstų išgyvenimui. Tarp dažniausių įvardijami: donoro amžius, lytis, imunologinis nesutapimas, donoro lėtinių ligų anamnezė, mirties priežastis bei šaltos išemijos laikas. Atsiranda veiksnų, kurie dar tik ruošiant donorą ar donorinį organą, gali daryti poveikį tolesniam transplantuotų inkstų gyvavimui bei išeitims. Prieš metus publikuotame straipsnyje Stolyar su bendraautoriais, ištyręs daugiau nei 300 inkstų recipientų, teigia, kad žemesnis Na^+ kiekis donoro kraujyje, įtakoja blogesnį transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimą ($p = 0,048$ ir $p = 0,015$, atitinkamai), o ilgesnis donoro inkstų perfuzijos laikas ($p=0,016$) bei trumpesnis gydymas intensyvios terapijos skyriuje ($p = 0,032$) reikšmingai susiję su geresniu inkstų išgyvenimu [113]. Pagrindiniai donoro veiksniai, nulemiantys ilgalaikį inkstų išgyvenimą, aprašyti plačiau.

Donoro amžius. Mokslinės literatūros duomenimis, donoro amžius yra rizikos veiksnys ilgalaikiam inkstų išgyvenimui [46, 142]. Randama ir priešingų duomenų. Štai Thornton su bendraautoriais, ištyręs 143 recipientus nustatė, kad neplakančios širdies donorų, vyresnių nei 60 metų bei jaunesnių nei 60 metų, inkstų išgyvenimas nesiskyrė, nepaisant to, kad vyresnių donorų grupėje stebėta daugiau vėluojančios inksto funkcijos bei mažesnis GFG po 1 mėnesio ir 1 metų po transplantacijos [137]. Tuo remdamiesi galėtume teigti, kad nepaisant blogesnės vyresnių donorų inkstų ankstyvos inksto funkcijos, donoro amžius įtakos inkstų išgyvenimui neturėjo. Tačiau, kaip žinoma, donoro amžius yra vienas iš kriterijų nustatant ribinius donorus. Ribiniai donorai – tai visi donorai vyresni nei 60 metų arba 50–59 metų donorai, kuriems nustatomi bent 2 iš 3 kriterijų: arterinė hipertenzija anamnezėje, kreatininas $> 132 \mu\text{mol/L}$ ar cerebrovaskulinė donoro smegenų mirties priežastis (UNOS, 2002 (angl. *United Network for Organ Sharing*)) [143]. Young su bendraautoriais ištyrė 1422 recipientus, kuriems persodinti mirusio donoro inkstai, ir teigia, kad 5 metų suminis transplantuotų inkstų praradimas ribinių donorų grupėje siekė 29,2 proc., o standartinių donorų grupėje – 20,7 proc. Taip pat nustatė, kad ribinių donorų grupėje buvo didesnė reliatyvi rizika prarasti inkstą [144]. Lyginant vyresnių nei 70 metų

ir 50–69 metų ribinių donorų grupes pastebėta, kad tiek recipientų, tiek inkstų (bendras ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) išgyvenimas, buvo blogesnis vyresnių nei 70 m. ribinių donorų grupėje [145].

Nemažai mokslinių tyrimų yra atlikta tiriant donoro ir recipiento amžiaus skirtumo reikšmę inkstų išgyvenimui. Ankstesnėse publikacijose aprašoma, kad 1 ir 3 metų inkstų išgyvenimas, esant įvairiam donoro ir recipiento amžiaus skirtumui, reikšmingai nesiskyrė [146, 147]. Panašius duomenis paskelbė ir Morales su kolegomis. Jie nerado 2 metų inkstų išgyvenimo skirtumo, lygindami inkstus tiek 5, 10 bei 15 metų vyresnių, tiek ir 5, 10 ar 15 m. jaunesnių donorų nei recipientai [148]. Kiek vėliau Waiser, ištyręs 1269 mirusių donorų recipientus, teigė, kad virš 55 m. donorų inkstų ilgalaikis išgyvenimas (atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) buvo patikimai geresnis vyresniems recipientams (> 55 m.) lyginant su jaunesniais (≤ 55 m.) recipientais, o bendras inkstų 8 m. išgyvenimas buvo reikšmingai mažesnis persodinus inkstus iš vyresnio donoro jaunesniam recipientui, lyginant su kitomis donoro – recipiento amžiaus grupių kombinacijomis. „Senas – jaunam“ grupėje pagrindinės inkstų netekimo priežastys buvo ūminis bei lėtinis inksto atmetimas [149]. Inkstų išgyvenimo sumažėjimas jaunesniems recipientams, kuriems transplantuotas vyresnio donoro inkstas, lyginant su kitomis donoro – recipiento amžiaus grupių kombinacijomis, galėtų būti aiškinamas aktyvesne jauno paciento imunine sistema bei stipresniu imuniniu atsaku [150]. Lim su bendraautoriais, įvertinę daugiau nei 4600 recipientų tyrimo rezultatus, paskelbė, kad jaunesni (< 55 m. amžiaus) recipientai, kuriems buvo persodinti jaunesnių (< 55 m. amžiaus) donorų inkstai, turėjo vidutiniškai 2,94 metų ilgesnį inksto išgyvenimą lyginant su jaunesniais recipientais, kuriems persodintas vyresnio donoro (≥ 55 m. amžiaus) inkstas, o vyresnių recipientų, kuriems transplantuotas jaunesnio donoro (< 55 m. amžiaus) organas, inkstų išgyvenimas buvo ilgesnis vidutiniškai 2,24 m., lyginant su „senas – senam“ grupe. [151]. Greičiausiai minėti transplantacijų rezultatai bei siekis padidinti donorų skaičių nulėmė ribinių donorų inkstų transplantacijų bei donoro – recipiento amžiaus grupes apibrėžiančių transplantacijos programų atsiradimą. Plačiai inkstų transplantacijoje žinoma nuo 1999 metų Europoje veikianti Eurotransplanto senjorų programa, kurios nuostatos yra mirusių donorų, vyresnių nei 65 metai, inkstus transplantuoti vyresniems nei 65 metų recipientams, nepaisant HLA nesutapimo, bet esant tapačiai kraujo grupei, neigiamai kryžminei reakcijai bei siekiant kiek galima trumpesnio šaltos išemijos laiko [152]. Daugiau nei 3500 recipientų tyrimo, aprašyto Frei ir bendraautorių duomenimis, nei pacientų, nei transplantuotų inkstų išgyvenimas reikšmingai nesiskyrė, lyginant pagal Eurotransplanto senjorų

programą transplantuotus inkstus su standartiniu donorinių inkstų paskirstymu [38]. Todėl pastaraisiais metais mokslinės diskusijos apie donoro amžiaus įtaką transplantacijos išeitims yra nurimę, o požiūris į senų donorų inkstus yra daug liberalesnis, atsižvelgiant į gerus šios donorų grupės transplantacijų rezultatus.

Donoro lytis. Duomenys apie donoro lyties įtaką inkstų išgyvenimui, vertinant literatūrą, išlieka gana prieštaringi. Didesnė dalis ankstesnių metų mokslinių publikacijų aprašo moteriškos lyties donorų neigiamą poveikį inkstų išgyvenimui lyginant su vyrų donorų inkstais, ypač jei recipientas buvo vyras [153, 154]. Zeier su bendraautoriais taip pat nustatė, kad vyrų donorų inkstai po transplantacijos veikė geriau – recipientų, kurių serumo kreatininas buvo mažesnis nei 130 $\mu\text{mol/L}$ po 1, 3 ir 10 metų po inksto transplantacijos, vyrų donorų grupėje buvo daugiau, lyginant su moterų donorų inkstais [153]. Moteriškos lyties įtaka inkstų išgyvenimui aiškinama mažesniu nefronų skaičiumi [155], didesniu antigeniškumu, kuris susijęs su ūminėmis atmetimo reakcijomis [156]. Tačiau pastaraisiais metais vis dažniau tyrimuose skelbiami priešingi duomenys. McGee su bendraautoriais, ištyręs daugiau nei 660 inkstų recipientų, palygino inkstų išgyvenimo bei funkcijos rodiklius įvairių donoro ir recipiento lyties kombinacijų grupėse. Prasčiausias išgyvenimas buvo inkstų, persodintų iš mirusių donorų – vyrų recipientėms moterims, lyginant su kitomis lyties kombinacijų grupėmis (86 proc., 78 proc. ir 77 proc. 1, 2, 3 metais po transplantacijos lyginant su 91 proc., 87 proc. ir 85 proc., log rank $p = 0,03$). Vyrų donorų inkstai persodinti recipientėms moterims buvo kaip rizikos veiksnys inksto praradimui, tačiau kai buvo transplantuoti inkstai iš donorų vyrų, kurių KMI buvo 2 vienetais didesnis už recipientės moters KMI, inksto praradimo rizika statistiškai reikšmingai sumažėjo [157]. Skelbiami duomenys apie estrogenų inkstus apsaugantį poveikį nuo išeminio – reperfuzinio pažeidimo [158], lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos [159], hipertenzinės nefrosklerozės vystymosi [160]. 2016 metų publikacijoje Aufhauser su bendraautoriais pelių modelyje nustatė, kad donorinis inkstas iš moteriškos lyties pelės dėl moteriškų hormonų yra atsparesnis tiek šaltai, tiek šiltai išemijai ir turi didesnes apsaugines (nuo išeminio inksto pažeidimo) bei atsistatymo galimybes lyginant su donoriniu inkstu iš vyriškos lyties donoro [161]. O Saudo Arabijos ir Vokietijos mokslininkų pastarųjų metų retrospektyviose studijose skelbiama, kad donoro lytis ar įvairios donoro ir recipiento lyčių kombinacijos neturi įtakos transplantuotų inkstų išgyvenimui [7, 50].

HLA nesutapimai. Jau ne vieną dešimtmetį mokslinėse publikacijose diskutuojama apie HLA sistemos svarbą inkstų transplantacijoje. Parenkant recipientą donoriniam inkstui tiriama po du A, B, DR HLA sistemos antigenus ir skaičiuojamas nesutapimų ar sutapimų skaičius (pvz. vienas iš

šešių, du iš šešių ir t.t.). Nustačius tiek donoro, tiek recipiento HLA fenotipą, parenkamas geriausią dermę turintis recipientas. Ne visi minėti antigenai yra vienodai imunologiškai svarūs. Dar 1999 m. publikuotame straipsnyje Leivestad su bendraautorais teigia, kad recipiento parinkimas, atkreipiant didesnę dėmesį į HLA-DR antigenus, pagerintų transplantacijos išėitis, nes recipiento parinkimas pagal HLA-DR reikšmingai susijęs su inkstų išgyvenimu, kai HLA-A ir B sutapimai su inkstų išgyvenimu reikšmingai nesusiję. Tikėtinas HLA-DR tapačių inkstų gyvavimo pusamžis buvo 12 metų, kai esant nesutapimams pagal HLA-DR – mažiau nei 7 metai [162]. Tais pačiais metais Opelz paskelbė, kad pirmais potransplantaciniais metais inkstų išgyvenimui HLA-DR lokuso antigenai turi didesnę reikšmę nei HLA-A ar HLA-B, bet vėlesniu laikotarpiu po transplantacijos šis skirtumas pranyksta [163]. Apie HLA-DR svarbą inkstų išgyvenimui 2004 m. savo publikacijoje rašė ir Gaston su kolegomis [164]. O Kim su bendraautorais, ištyrę beveik 700 inkstų recipientų, nustatė, kad HLA-DR ir HLA-B homozigotų donorų inkstai buvo susiję su blogesniu inkstų išgyvenimui, lyginant su HLA-DR ir HLA-B heterozigotų inkstais [165]. Pastarųjų metų mokslinėje literatūroje nesutapimas pagal HLA sistemą vertinamas kaip svarbus veiksnys, galintis turėti įtakos inkstų funkcijai ir išgyvenimui [46, 166]. Williams su bendraautorais, panaudoję UNOS duomenų bazę ir išanalizavę daugiau kaip 189 tūkstančių mirusio donoro inkstų recipientų transplantacijų rezultatus, nustatė, kad didesnis HLA nesutapimų skaičius turėjo neigiamos įtakos inkstų išgyvenimui. Esant 1 nesutapimui pagal HLA sistemą, rizika blogesniam inksto išgyvenimui padidėja 13 proc., o esant 6 nesutapimams – net 64 proc., lyginant su nuliniu nesutapimu [167]. Korėjos mokslininkų grupė, tyrusi tolimąsias mirusio donoro transplantuotų inkstų išėitis, nustatė, kad esant ≥ 4 nesutapimams pagal HLA sistemą bei ribinių kriterijų donorui, statistškai reikšmingai didėja biopsija patvirtintų ūminių atmetimų skaičius bei pacientų mirtingumo rizika, lyginant su kitomis HLA nesutapimų bei standartinių donorų grupėmis, tačiau neigiamos įtakos tiek bendram, tiek atmetus mirusius su transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimui nenustatė [168]. Panašius duomenis paskelbė ir Morales su bendraautorais. Jie, ištyrę 2600 mirusių donorų inkstų recipientų duomenis, HLA nesutapimų sąsają su inkstų išgyvenimu negavo [169]. Mokslininkai taip pat diskutuoja apie HLA sistemos nesutapimų bei įvadinės imunosupresijos reikšmę inkstų transplantacijos baigtims. Esant nuliniam nesutapimui bei įvadinei imunosupresijai (ATG, interleukino – 2 receptorių antagonistai ar alemtuzumabas) yra stebimas mažesnis ūminių atmetimų skaičius per pirmus 6 mėnesius po inksto transplantacijos, bet šis ryšys nenustatytas po 1 metų po transplantacijos. O recipientams, kurie buvo netapatūs pagal HLA sistemą, bet gavo

įvadinę terapiją monokloniniais antikūnais, ūminių atmetimų skaičius stebėtas mažesnis ir po 1 m. po inksto transplantacijos. Tačiau jei donoro ir recipiento HLA tapatūs, įvadinė imunosupresija teigiamos įtakos transplantuotų inkstų išgyvenimui neturėjo [170]. Esant nevienalytei nuomonei apie HLA tapatumo svarbą transplantacijos išėjims, mokslinė diskusija apie HLA tipavimą išlieka atvira bei labai svarbi ir šių dienų transplantologijoje.

Donoro hipertenzijos anamnezė. Donoro hipertenzija yra vienas iš irbinio donoro nustatymo kriterijų. Literatūroje daugiau diskutuojama ne apie arterinę hipertenziją, kaip faktą donoro anamnezėje, o apie donoro hipertenzijos trukmės įtaką transplantacijų išėjims. Korėjos mokslininkai, ištyrę 299 mirusių donorų inkstų recipientus, nustatė, kad donoro hipertenzijos anamnezė ir cerebravaskulinė smegenų mirties priežastis yra statistiškai reikšmingi veiksniai inkstų išgyvenimui po 1, 3 ir 5 m. po transplantacijos, lyginant su šių rizikos faktorių neturinčiais inkstų recipientais [171]. Carter ir bendraautorai, savo publikacijoje paskelbė, kad ≥ 55 metų donorų, kurių arterinės hipertenzijos anamnezė buvo daugiau kaip 10 metų, 1, 2 ir 3 metų inkstų išgyvenimas buvo reikšmingas mažesnis (77, 66 ir 57 proc.) nei donorų be arterinės hipertenzijos (81, 73 ir 65 proc.; $p < 0,017$) bei donorų su < 10 metų arterinės hipertenzijos anamneze (80, 74 ir 66 proc.; $p < 0,017$) [172]. JAV mokslininkai vadovaujami Ojo, įvertinę inkstų, paimtų iš donorų, turinčių hipertenzijos bei cukrinio diabeto anamnezę, išgyvenimą nustatė, kad donorų turėjusių šiuos rizikos veiksnius 3 m. inkstų išgyvenimas buvo reikšmingai prastesnis, lyginant su kontroline grupe be šių rizikos veiksnių (71 proc. lyginant su 75 proc.; $p = 0,001$). Ilgesnė nei 10 m. donoro hipertenzijos anamnezė buvo kaip nepriklausomas veiksnys 3 m. inkstų išgyvenimui lyginant su kontroline grupe (65 proc. lyginant su 75 proc.; $SR = 1,36$; $p < 0,001$) [173]. Donoro hipertenzija yra ir vienas iš veiksnių, įtrauktų į donoro rizikos vertinimo sistemas, tokias kaip mirusio donoro vertinimo skalę [174], donoro rizikos skalę [175] bei inksto donoro rizikos indekso nustatymą (KDRI; angl. *Kidney Donor Risk Index*) [176]. Šios skalės yra naudojamos įvertinti su donoru susijusius veiksnius, galinčius turėti įtakos transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimui, potransplantacinei eigai.

Donoro smegenų mirties priežastis. Paskutinį dešimtmetį stebimas donorų, kurių smegenų mirties priežastis yra trauma, sumažėjimas, tačiau didėja cerebravaskulinių priežasčių, sukėlusių smegenų mirtį skaičius, o tuo pačiu ir ribinių donorų skaičius [177].

Literatūros duomenimis, cerebravaskulinės smegenų mirties priežastys yra susiję su blogesniu transplantuotų inkstų išgyvenimu, lyginant su inkstais, kurių donoro mirties priežastis buvo trauma [7, 171, 178]. Marconi su bendraautoriais retrospektyvinio beveik 900 recipientų tyrimo metu

daugiaveiksnės logistinės regresijos būdu nustatė, kad donoro smegenų mirties priežastis nebuvo nepriklausomas veiksnys inkstų išgyvenimui bei lėtinės nefropatijos išsivystymui [178]. Cerebrovaskulinė smegenų mirties priežastis yra vienas iš ribinio donoro kriterijų, o ribinių donorų inkstų išgyvenimas mokslinėje literatūroje vertinamas labai kontraversiškai. Apžvelgiant pastarųjų metų publikacijas matome, kad ribinių ir standartinių donorų grupių inkstų išgyvenimas reikšmingai nesiskyrė [100, 179, 180]. O, Aubert su bendraautorais, atlikę daugiau kaip 6500 pacientų prospektyvų tyrimą, nustatė, kad 7 m. išgyvenimas buvo geresnis standartinių kriterijų donorų inkstų, lyginant su ribiniais donoriais (atitinkamai, 88 proc. lyginant su 80 proc., $p < 0,001$) [181]. Paskutiniųjų metų moksliniai tyrimai nukreipti į žymenų, kurie gali nulemti donorinio organo būklę po transplantacijos paieškas ar pagerinti išeitį, apsaugant donorinį organą nuo išemijos po smegenų mirties. Kinų mokslininkai atliko eksperimentinį tyrimą su kiaulėmis, kurioms įvairiais laiko tarpais prieš ir po smegenų mirties buvo imami kraujo mėginiai ir tiriama biocheminiai parametrai, tokie kaip kepenų fermentai, kreatininas bei transformuojantis augimo faktorius $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$; angl. *Transforming growth factor*). Rasta, kad TGF- $\beta 1$ neigiamai susijęs su kepenų fermentų bei kreatinino padidėjimu, kas leidžia galvoti apie TGF- $\beta 1$ apsauginę funkciją tiek miokardui, tiek inkstų glomerulams [182]. Apie šio citokino teigiamą poveikį diskutuota ir ankstesnių metų mokslinėje literatūroje [183].

Siekiant padidinti transplantacijų skaičių, jau daugiau kaip dešimtmetis į tarptautines ir nacionalines transplantacijos programas įtraukiami neplakančios širdies donorai ir pasirodo publikacijos apžvelgiančios šios donorų grupės rezultatus [184, 185]. Lietuvoje Žmogaus mirties nustatymo ir kritinių būklių įstatymo pakeitimai, įteisinantys neplakančios širdies donorystę, priimti 2015 m. lapkritį, o 2016 metų liepos 21 d. LSMUL KK paruoštas pirmasis neplakančios širdies donoras, kurio inkstai persodinti recipientams laukiantiems inksto transplantacijos.

Šaltos išemijos laikas. Šaltos išemijos laikas yra vienas iš pagrindinių labai plačiai literatūroje išnagrinėtų prieštransplantacinių modifikuojamų veiksnių, galinčių turėti įtakos tolesniems inkstų transplantacijos rezultatams. Šaltos išemijos laikas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, nulemiančių vėluojančios inkstų funkcijos išsivystymą ir siejamas su ankstyvuojančiu inkstų išgyvenimu. Tokį ryšį nustatė ir Perez Valdivia su bendraautorais, ištyrę 2525 mirusio donoro inkstų recipientų [186]. O Han su bendraautorais ištyrė 362 mirusių donorų inkstų recipientus su trumpu šaltos išemijos laiku (vidutiniškai $4,9 \pm 2,7$ val.). Įvertinus donorų amžių, serumo kreatinimą, hipertenzijos, diabeto anamnezę, mirties priežastį, ūgį, svorį, HLA nesutapimų skaičių ir šaltos išemijos laiką, jiems buvo nustatytas KDRI. Didesnis

KDRI buvo reikšmingai susijęs su didesniu vėluojančios inksto funkcijos dažniu ($p = 0,003$) lyginant su mažesni KDRI turinčiais recipientais [187]. Ounissi su bendraautorais taip pat nustatė, kad šalta išemija ir mirusių donorų inkstai yra pagrindiniai rizikos veiksniai vėluojančiai inksto funkcijai. Tačiau 1, 3, 5 ir 10 metų inkstų išgyvenimui vėluojanti inksto funkcija neigiamos reikšmės neturėjo [188]. Pastaraisiais metais Jungtinės Karalystės mokslininkai, vadovaujami Guy, ištyrė 74 donorinių inkstų recipientus, kuriems inkstas buvo persodintas po hipoterminės automatinės perfuzijos (donorinis inkstas prijungiamas prie perfuzijos mašinos, kurios dėka inkstu pulsuojančiu režimu yra varinėjamas konservuojantis tirpalas) ir 101 inkstų recipientą, kurių donorinis inkstas buvo po statinės šaltos išemijos (donorinis inkstas įmerkiamas į šaldymo konservavimo tirpalą ir patalpinamas į ledo vonelę iki transplantacijos). Vidutinis šaltos išemijos laikas buvo 23,85 val. hipoterminės automatinės perfuzijos grupėje ir 13 val. statinės šaltos išemijos grupėje ($p \leq 0,0001$). Net 47 proc. inkstų recipientų iš statinės šaltos išemijos grupės buvo diagnozuota vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, o hipoterminės automatinės perfuzijos grupėje – 27 proc. ($p = 0,012$) [189]. Kituose moksliniuose tyrimuose hipoterminė automatinė perfuzija buvo susijusi tiek su mažesniu vėluojančios inkstų funkcijos dažniu, tiek su geresniu inkstų išgyvenimu [190, 191].

Apžvelgiant literatūrą, šaltos inksto išemijos laikas turi įtakos ir ilgalaikei inkstų išgyvenimui. Tokie duomenys buvo skelbiami ir ankstesniuose tyrimuose [95, 192, 193]. Pastaraisiais metais prancūzų mokslininkai atliko 3839 mirusio donoro inkstų recipientų multicentrinį stebėjimo retrospektyvų tyrimą, kurio metu nustatė, kad kiekviena papildoma šaltos išemijos valanda reikšmingai padidino tiek inkstų nepakankamumo, tiek ir pacientų mirtinumo riziką [194]. Panašius duomenis paskelbė ir Perez Valdivia su bendraautorais išanalizavę daugiau kaip 2500 recipientų duomenis [186]. O Gallinat su bendraautorais savo tyrimų objektais pasirinko recipientus, kurių transplantuotų inkstų šaltos išemijos laikas buvo ≥ 20 val. ir nustatė, kad 1, 3 ir 5 metų inkstų išgyvenimas atitinkamai buvo 90, 87 ir 79 proc., o išgyvenimui neigiamos reikšmės turėjo donoro amžius daugiau nei 60 metų bei pakartotina transplantacija. Tuo remiantis padaryta išvada, kad siekiant geresnių inkstų išgyvenimo rezultatų, esant ≥ 20 val. šaltos išemijos laikui, pageidautinas donoro amžius yra < 60 m., esant pirmai transplantacijai [195]. Šaltos išemijos laiko trumpinimu paremtos ir vyresnių recipientų transplantacijos programos, tokios kaip Eurotransplanto senjorų programa ir kt. [38, 39]. Shaheen su bendraautorais paskelbė, kad inkstų išgyvenimas praėjus 3 m. po inksto transplantacijos buvo reikšmingai geresnis recipientų, kurių šaltos išemijos laikas buvo trumpesnis nei 20 val. (84,2 proc. ir 77,9 proc.; $p = 0,022$) [7]. Tačiau yra publikacijų, kurios skelbia, kad trans-

plantuotų inkstų ilgalaikiam išgyvenimui šaltos išemijos laikas įtakos neturėjo, net ir lyginant to paties ribinio donoro inkstus, transplantuotus skirtingiems recipientams, kai šaltos išemijos laikai skyrėsi [196]. Aubert su bendraautorais, ištyręs beveik 7000 inksto recipientų duomenų, paskelbė, kad ribinių donorų 7 m. inkstų išgyvenimui neigiamą įtaką turėjo ilgesnis nei 12 val. šaltos išemijos laikas ir donoro specifinių antikūnų radimas prieš inksto transplantaciją [181]. Europos inkstų geros praktikos gairėse (2015) (ERBP; angl. *European Renal Best Practice*) patariama kiek įmanoma trumpinti šaltos išemijos laiką. Taip pat rekomenduojama, kad inkstų donorų po smegenų mirties šaltos išemijos laikas būtų trumpesnis nei 24 val., o neplakančios širdies donorams – trumpesnis nei 12 val. Jei šaltos išemijos laikas viršija 36 val., dėl donorinių inkstų panaudojimo rekomenduojama spręsti individualiai [197]. Apibendrinant literatūros duomenis, siekiant pagerinti ilgą trukmės inkstų išgyvenimą, reikia atkreipti dėmesį į modifikuojamus rizikos veiksnius ir ieškoti galimybių išeminių donorinio inksto pažeidimų mažinimui ir šaltos išemijos laiko trumpinimui.

Transplantuoto inksto protokolinė biopsija ir histologiniai pakitimai.

Apie protokolinių transplantuotų inkstų biopsijų reikšmę iki šiol plačiai diskutuojama mokslinėje literatūroje. Žinoma, kad jos naudingos vertinant subklinikines atmetimo reakcijas, CNI toksikumo reiškinius, grįžtančią inkstų ligą, polioma viruso ir CMV nefropatiją. Per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuotos ūminės atmetimo reakcijos yra susijusios su padidėjusia rizika prarasti inkstą [198]. Nurodoma, kad net subklinikiniai atmetimai, kurie gali būti diagnozuojami protokolinių biopsijų dėka, yra susiję su lėtiniu humoraliniu atmetimu ir blogesniu transplantuotų inkstų išgyvenimu [199]. Vertinant protokolines biopsijas pagal Banff klasifikaciją [200, 201] yra nustatomi procentiniai glomerulosklerozės, kanalėlių atrofijos, intersticiumo fibrozės, arterolių hialinozės dydžiai bei kiti histologiniai pakitimai. Protokolinėse biopsijose nustatytas glomerulosklerozės procentinis dydis koreliuoja su blogesne inksto funkcija po 6 mėn, 1 m. ir 2 m. (atitinkamai, $p = 0,04$, $p = 0,04$, $p = 0,06$) po inksto transplantacijos [202]. Tokiais histologiniais pokyčiais kaip intersticiumo fibrozė ir kanalėlių atrofija yra apibrėžiama lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos diagnozė, kuri yra viena iš priežasčių, galinčių nulemti trumpesnį transplantuotų inkstų išgyvenimą, todėl ieškoma galimybių kaip galima anksčiau ją diagnozuoti ir perspėti. Meksikos mokslininkų grupės publikacijoje, nurodoma, kad transplantuotų inkstų funkcijos blogėjimas buvo greitesnis recipientams, kurių 1 m. protokolinėje biopsijoje stebėti ribinio atmetimo požymiai ar intersticiumo fibrozė/kanalėlių atrofija [203]. Panašius duomenis skelbia ir kiti moksliniai tyrimai [204]. Austrijos mokslininkų grupė ištyrė virš 600 inksto recipientų nulinių biopsijų

rezultatus, palygino standartinių bei ribinių donorų grupes ir nustatė, kad esant saikiems ir vidutiniams histologiniams pakitimams tiek recipientų, tiek inkstų išgyvenimas šiose grupėse nesiskyrė [205]. Tas leidžia manyti, kad net vidutinius histologinius pakitimus turintys donoriniai inkstai, gali būti transplantuojami po vieną, ir nereikalauja dviejų inkstų vienu momentu transplantacijos. Diskutuojama ir apie protokolinių biopsijų saugumą. Paskutinių metų belgų ir anglų mokslininkų publikuotuose straipsniuose teigiama, kad protokolinės biopsijos yra saugios ir sunkių komplikacijų (ryškaus hemoglobino kritimo, kraujo transfuzijos poreikio ar embolizacijos) nestebėta arba jos buvo retos [206, 207]. Histologinių inkstų biopsijų tyrimų vertinimas mokslinėse publikacijose gali būti apsunkintas dėl skirtingų histologinių vertinimo sistemų (Banff, Remuzzi ir kt.), iš analizės išmetamų „brokuotų“ inkstų (kai kurie transplantacijos centrai nulinės inksto biopsijos rezultatus naudoja donorinių organų atrankai) bei skirtingų biopsijų atlikimo metodikų.

3. DARBO METODIKA

Atliktas retrospektyvusis tyrimas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Nefrologijos klinikoje, gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto (protokolo Nr. BE-2-9) ir Asmens duomenų apsaugos inspekcijos (Nr. 2R-4152 (2.6-1.)) leidimus.

3.1. Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Į tyrimą įtraukti visi pacientai, kuriems nuo 2000.05.04 iki 2013.12.31 imtinai LSMU Nefrologijos klinikoje buvo transplantuoti mirusių donorų, paruoštų LSMUL KK, inkstai. Į galutinį tyrimą įtraukti 277 recipientai. Neįtraukti vaikai iki 16 metų ($n = 8$), išvykę gyventi į užsienį ($n = 2$) bei dėl nežinomos priežasties neatvykstantys ambulatoriniam stebėjimui ($n = 3$). Pacientų stebėjimas tęstas iki 2014.05.31. Ši data laikoma galutiniu tašku, kuomet vertintas transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimas. Duomenys surinkti retrospektyviai naudojant medicinos dokumentaciją: asmens sveikatos istorijas (forma Nr. 025/a), gydymo stacionare istorijas (forma Nr. 003/a). Kiekvienam transplantuotam pacientui buvo užpildyta LSMU Nefrologijos klinikoje paruošta Transplantuoto paciento anketa (1 priedas), kurios pirmoje dalyje surinkti recipiento demografiniai duomenys, informacija apie pagrindinę inkstų ligą, gydymo hemodialize (HD) trukmę prieš inksto transplantaciją, dializės rūšį, recipiento imunologinę būklę, kai kuriuos klinikinius ir laboratorinius parametrus, apie buvusias susirgimus ir būkles, prieš transplantaciją skirtą medikamentinį gydymą. Antroje dalyje, naudojantis gydymo stacionare istorija, surinkti duomenys apie skirtą imunosupresiją, komplikacijas, įvykusias ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu (chirurginės: limfos sistemos, pooperacinės žaizdos komplikacijos, hematoma, šlapimo protėkis; kraujagyslinės: inksto venos ar arterijos trombozė; infekcinės: šlapimo takų infekcija, sepsis, pneumonija, virusinės infekcijos; transplantuoto inksto atmetimas; sukeltos imunosupresinio gydymo; kardiovaskulinės ir kitos). Trečia anketos dalis užpildyta naudojantis asmens sveikatos istorija, kur dokumentuotos ambulatoriniu laikotarpiu įvykusios komplikacijos (šlapimtakio stenozę; limfocelė; inksto arterijos stenožė; infekcinės: šlapimo takų infekcija, sepsis, pneumonija, virusinės infekcijos; transplantuoto inksto atmetimas (ūminis ir lėtinis); sukeltos imunosupresinio gydymo; kardiovaskulinės; onkologinės ir kitos). Ketvirta anketos dalis skirta ambulatoriniam transplantuoto paciento stebėjimui, nurodant transplantuoto inksto funkciją, skiriamus imunosupresinius bei antihipertenzinius medikamentus po 1, 3, 6 mėn., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10 m. po transplantacijos, taip pat apie išeitį po inksto persodinimo operacijos (gyvas su veikiančiu transplantuotu inkstu; mirė; atnaujintos hemodializės (transplantuotas inkstas neveikia)) bei jos datą. Naudojant recipientų gydymo stacionare ligos istorijas, užpildyta penktoji anketos dalis – duomenys apie donorą, kurioje nurodyta lytis, amžius, mirties priežastis, imunologinė būklė, kai kurie klinikiniai ir laboratoriniai parametrai, hipertenzijos anamnezė, inksto šaltosios išemijos laikas, donoro įvertinimas: ribinis ar standartinis).

Laboratoriniai bei instrumentiniai tyrimai transplantuotiems pacientams buvo atliekami pagal Sveikatos apsaugos ministerijos patvirtintą tvarką ir LSMUL KK patvirtintą inkstų transplantacijos protokolą. Mūsų tyrimo metu papildomi laboratoriniai tyrimai nebuvo atliekami - surinkti duomenys apie jau atliktų laboratorinių bei instrumentinių tyrimų rezultatus. Vadovaujantis LSMUL KK patvirtintu inksto transplantacijos protokolu, recipientams atliekamos protokolinės transplantuoto inksto biopsijos („nulinė“, po 3 mėn. ir po 1 m. po inksto transplantacijos). Visi histologiniai preparatai buvo tirti ir įvertinti Valstybiniame patologijos centre dirbančių patologų. Rasti pakitimai įvertinti pagal Banff 2007 klasifikacijos kriterijus.

Recipientų po inkstų transplantacijos stebėjimas suskirstytas į du etapus: **ankstyvasis stacionarinis** periodas – tai laikas nuo inksto transplantacijos iki stacionarinio pooperacinio laikotarpio pabaigos, kai pacientas išleidžiamas į namus ir **ambulatorinis** periodas – nuo pirmos ambulatorinės konsultacijos iki grįžimo į dializės, mirties ar tyrimo pabaigos. Per ankstyvąjį laikotarpį iš 277 recipientų iš stebėjimo pasitraukė 28 pacientai (mirė, atnaujintos dializės). Ambulatoriniu periodu pradėti stebėti 249 pacientai, iš kurių tyrimo pabaigoje (2014.05.31) liko 200. Analizuojant ambulatorinio periodo komplikacijas, į kiekvieną tyrimo etapą (pvz. pirmus, antrus ir vėlesnius potransplantacinius metus) neįtraukti recipientai, kuriems po transplantacijos nebuvo praėjęs minėtas laiko tarpas.

Analizuojant duomenis, transplantuoto inksto funkcija buvo vertinta apskaičiuojant **glomerulų filtracijos greitį (aGFG)** naudojantis CKD-EPI formule

$$\text{GFR} = 141 \times \min(S_{\text{cr}} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{\text{cr}} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{amžius}} \times 1.018 \text{ [jei moteris]}$$

kur S_{cr} – serumo kreatininas ($\mu\text{mol/L}$); κ – moterims 61,9, vyrams 79,6; α – moterims $-0,329$, vyrams $-0,411$; $\min$ – mažiausias rastas serumo kreatininas/ κ arba 1; $\max$ – didžiausias rastas serumo kreatininas/ κ arba 1 arba internetine GFG skaičiuokle. Atsakymas pateikiamas ml/min/1,73 m^2 . GFG skaičiavimas CKD-EPI formule yra rekomenduojamas KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2012 metų gairėse.

Pagal GFG lygį, remiantis KDIGO gairėmis, nustatytos lėtinės inkstų ligos stadijos po inkstų transplantacijos:

- 1 stadija – $GFG \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- 2 stadija – $GFG 60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- 3 a stadija – $GFG 45\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- 3 b stadija – $GFG 30\text{--}44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- 4 stadija – $GFG 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- 5 stadija – $GFG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (galutinis inkstų nepakankamumas)

Tyrimo metu įvertintas ankstyvos transplantuoto inksto funkcijos rodiklis – **vėluojanti inksto funkcija**, donorinio organo veiksnys – **šaltosios išemijos laikas**.

Tiek potencialiam recipientui, tiek donorui prieš numatomą transplantacijos operaciją nustatomas **HLA** genotipas, paimant kraujo mėginį. Kuo didesnis donoro ir recipiento HLA sutapimų skaičius, tuo mažesnė organo atmetimo reakcijos tikimybė. Todėl HLA tipavimas bei tolesnis imunosupresinių medikamentų bei dozių parinkimas labai svarbus transplantuotų inkstų bei recipientų išeitims.

Prieš transplantaciją įvertinta, ar recipientai ir donorai buvo persirgę **CMV infekcija**, nuo to priklausė CMV infekcijos profilaktinio gydymo trukmė po inksto transplantacijos. CMV infekcija skirstoma į: CMV infekciją ir CMV ligą. CMV liga įtariama, kai CMV infekcija lydimą klinikinių simptomų ($t^\circ > 38^\circ \text{C}$; leukocitų kiekis kraujyje $< 4 \times 10^9/\text{l}$ arba dinamikoje mažėjantis leukocitų kiekis; dispnėja; mialgija, artralgija; pilvo skausmai, viduriavimas; gastrointestinalinis kraujavimas; mažėja pO_2 ; didėja kepenų fermentai (ALT, ŠF)).

Apskaičiuotas recipientų **kūno masės indeksas (KMI)** pagal formulę:

$$\text{KMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{svoris (kg)}}{[\text{ūgis(m)}]^2}$$

PSO mitybos būklės klasifikacija, įvertinant KMI:

<18,5 mitybos nepakankamumas

18,5-24,9 normali mityba

25,0-29,9 viršsvoris

30,0-34,9 I laipsnio nutukimas

35,0-39,9 II laipsnio nutukimas

>40 III laipsnio nutukimas

Prieš inksto transplantaciją konsiliumo metu pagal balų sistemą ir atliktų tyrimų rezultatus atrinktiems pacientams, vadovaujantis inkstų recipientų imunologinės rizikos nustatymo kriterijais, nustatoma recipientų imunolo-

ginė rizika ir indukcinė imunosupresija bei planuojama imunosupresija po transplantacijos. Įvadinei imunosupresijai buvo skiriamas metilprednizolonas į veną, mikofenolato mofetilis į veną ar peroraliai. Esant vidutinei ar didelei imunologinei rizikai, pacientui papildomai buvo skiriami monokloniniai antikūnai (basiliksimumas (Simulect), daklizumabas (Zanepax)). Jei pacientui nustatyta didelė imunologinė rizika, yra didelis citotoksinių antikūnų kiekis kraujyje, atliekama pakartotina transplantacija ir praeityje transplantuotas inkstas prarastas dėl imuninių priežasčių per pirmuosius metus po transplantacijos, rekomenduojama skirti ATG. Bazinei imunosupresijai buvo skiriama trijų vaistų terapija: metilprednizolonu, mikofenolato mofetiliu, CNI grupės medikamentu (ciklosporinu ar takrolimužu). Esant įprastinei imunologinei rizikai – skiriamas ciklosporinas, vidutinei – ciklosporinas ar takrolimužas, o didelei – takrolimužas. Esant pašaliniais MMF reiškiniais, vietoj jų buvo skiriamas Azatiopras (AZA). Potransplantaciniu laikotarpiu imunosupresijos medikamentai bei jų dozės gali būti keičiami, priklausomai nuo pašalinių efektų, klinikinių situacijų (planuojamas nėštumas, onkologinės ligos ir kt.).

Kad atsakyti į uždaviniuose iškeltus klausimus, rezultatų analizei pacientus skirstėme į atskiras grupes:

1. Siekiant įvertinti įvadinės imunosupresijos reikšmę bei jos galimą įtaką pooperacinėms komplikacijoms, recipientai suskirstyti į dvi grupes:
 - I grupė – recipientai, kuriems įvadinei imunosupresijai neskirta antikūnų terapija, $n = 49$;
 - II grupė – recipientai, kuriems įvadinei imunosupresijai skirta antikūnų terapija, $n = 228$, atsitiktinumo principu atrinkti 88 recipientai (siekiama padidinti tyrimo patikimumą, esant mažesnei, negavusių antikūnų terapijos, tiriamųjų grupei).
2. Siekiant atsakyti į tyrimo metu iškeltą uždavinį – išanalizuoti galimas transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimo priežastis po inksto transplantacijos, atrinkta ≥ 18 metų recipientų grupė, kurių transplantuotas inkstas veikė bent 1 metus ir vertinta transplantuoto inksto funkcija po 1, 3, 5 metų po transplantacijos. Mažiausias stebėjimo laikotarpis – 2 metai ($n = 182$). Vertintas GFG poslinkis skaičiuojant GFG po 1 metų po inksto transplantacijos ir lygintas su GFG rastu po 3, 5, 7 ir 10 metų po transplantacijos. Pagal GFG po pirmų metų po transplantacijos recipientai suskirstyti į dvi grupes:
 - I grupė – recipientai, kurių GFG po 1 metų po inksto transplantacijos buvo $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 56$;
 - II grupė – recipientai, kurių GFG po 1 metų po inksto transplantacijos buvo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 122$.

KDIGO 2012 gairėse ekspertai nurodo, kad jei tris ir daugiau mėnesių GFG (CKD-EPI) yra $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, laikoma, kad pacientas serga lėtine inkstų liga [208]. Todėl $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ GFG reikšmė pasirinkta, kaip geros transplantuoto inksto funkcijos rodiklis.

3. Atrinkti pacientai, kurių inkstas po ankstyvojo stacionarinio periodo funkcionavo – „sėkmingos transplantacijos grupė“, tai pacientai, kurie išvyko iš stacionaro su funkcionuojančiu inkstu ($n=249$). Pagal transplantuotų inkstų išgyvenimą, visi pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes:

- I grupė – recipientai, kurių inkstas veikė > 5 metus (60 mėn.), $n = 100$;
- II grupė – recipientai, kurių inkstas veikė < 5 metus (60 mėn.), $n = 25$.

Neįtraukti pacientai, kuriems transplantuotas inkstas po 2009.05.30, nes jų inkstų išgyvenimas negalėjo būti stebėtas 5 metus (60 mėn.).

4. Atsižvelgiant į PSO mitybos būklės klasifikaciją bei remiantis mokslinių studijų duomenimis [59, 64, 209], sudarytos 3 grupės pagal KMI

- I grupė – recipientai, kurių KMI < 25 ;
- II grupė – recipientai, kurių KMI 25–29,9;
- III grupė – recipientai, kurių KMI 30 ir daugiau.

3.2 Matematinė statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės SPSS 21.0 (*Statistical Package for Social Science 21 for Windows*) programų paketą.

Tiriamiesiems požymiams buvo taikomos šios aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), mediana (minimali ir maksimali reikšmė), kokybiniais kintamiesiems – dažnis (n) ir procentinė išraiška. Tolydaus kintamojo normalumo prielaida tikrinta naudojant Kolmogorovo-Smirnovo testą.

Jei kintamojo skirstinys tenkino skirstinio normališkumo prielaidą, dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniais dydžiais palyginti buvo taikomas Stjudento (t) kriterijus, o daugiau nei dviejų grupių palyginimui dispersinė analizė ANOVA bei daugkartiniams poriniams palyginimams aposteriorinis Bonferoni testas (angl. *post hoc*). Atitinkamai, kai kintamieji netenkino pasiskirstymo normališkumo sąlygos, buvo taikomi neparametriniai metodai – Mann-Whitney U ir ir Kruskal-Wallis.

Kokybiniais duomenimis analizuoti taikytas suderinamumo ir nepriklausomumo chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

Tiesinė kintamųjų priklausomybė vertinta naudojant koreliacijos koeficientą. Atsižvelgiant į kintamųjų skirstinį taikėme Pearson ar Spearman koreliacijos koeficientą. Normaliems kintamiesiems taikytas Pearson kore-

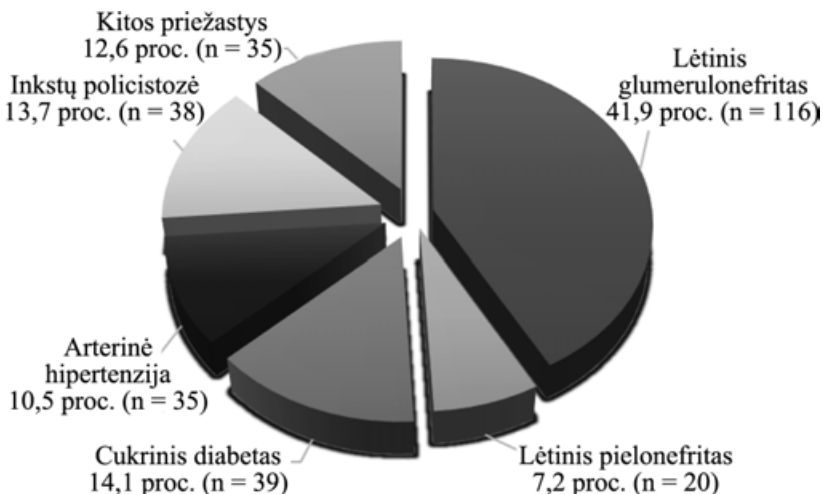
liacijos koeficientas, jei bent vieno kintamojo skirstinys buvo asimetris, naudotas neparametrinis Spearman analogas.

Sąsajai tarp kiekybinių kintamųjų taikyta tiesinė linijinė regresinė analizė.

Esant nehomogeniškomis grupėms, grupės randomizuotos atsitiktinės atrankos būdu. Atlikta daugiaveiksni logistinė regresinė analizė, apimanti veiksnus, kurie buvo reikšmingi vienveiksniėje analizėje. Logistinės regresinės analizės metu nustatyti šansų santykiai blogesnei transplantuotų inkstų funkcijai ar išgyvenimui. Reikšmingiausiems logistine regresine analize atrinktiems kiekybiniais rizikos veiksniams, remiantis mediana ir ROC kreivėmis (angl. *Receiver Operating Curves*), nustatytos kritinės reikšmės, svarbios transplantuotų inkstų funkcijai ar inkstų ir recipientų išgyvenimui. ROC testo prognostinei vertei nustatyti buvo apskaičiuojamas plotas po kreive. Išgyvenimui apskaičiuoti naudota Kaplano ir Mejerio metodika, o skirtumui tarp grupių vertinti – *Log-rank* testas. Stebėjimo pradžia laikyta transplantacijos data. Stebėjimo pabaiga – mirties, hemodializių atnaujinimo ar tyrimo pabaigos data, tai yra 2014.05.31. Įvykiu laikyta stebėjimo pabaiga dėl mirties (recipientų išgyvenimo atveju) ar hemodializių atnaujinimas (inksto išgyvenimo atveju). Pagal kitas išeitis duomenys buvo cenzūruoti. Apskaičiuotas bendras transplantuotų pacientų bei inkstų išgyvenimas. Taip pat apskaičiuotas transplantuotų inkstų išgyvenimas atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu bei išgyvenimas skirtingose grupėse. Reikšmingumo lygmuo tikrinant statistines hipotezes pasirinktas 0,05.

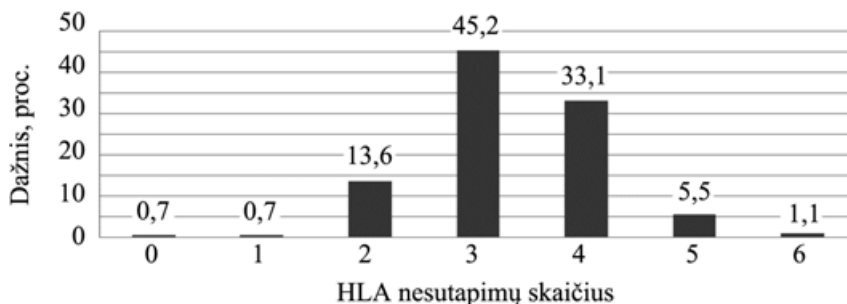
Išanalizuotos priežastys, sukėlusios galutinę inkstų funkcijos nepakankamumą: reikšmingai didesnę dalį ($\chi^2 = 132,105$, $lfs = 5$, $p < 0,001$) – 41,9 proc. sudarė lėtinis glomerulonefritas, 14,1 proc. – cukrinis diabetas, 13,7 proc. inkstų policistozė.

Visos priežastys pateiktos 4.1.1 paveiksle.



4.1.1 pav. Priežasčių, sukėlusių galutinę inkstų funkcijos nepakankamumą, LSMUL KK transplantuotiems pacientams, dažnio ir procentinis pasiskirstymas

Nesutapimų skaičius pagal HLA sistemą transplantuotų pacientų tarpe parodytas 4.1.2 paveiksle. Beveik pusė inkstų recipientų turėjo 3 iš 6 nesutapimus su donoru, trečdalis recipientų – 4, o 13,6 proc. recipientų nesutapo 2 iš 6.



4.1.2 pav. Nesutapimų skaičiaus pagal HLA sistemą dažnio ir procentinis pasiskirstymas LSMUL KK transplantuotiems pacientams

Prieš inksto transplantaciją tiriant virusinių ligų antikūnų titrus, nustatyta, kad 84,1 proc. recipientų turėjo teigiamą imunoglobulino G (IgG) titrą prieš CMV, tai yra, buvo infekuoti CMV. Imunoglobulino G titras prieš HBV šerdinį antigeną ir HCV buvo rasta atitinkamai 21,4 proc. ir 5,1 proc., antiHBs aptikta 60,3 proc. inksto recipientų (vakcinacijos prieš hepatitą B išdava).

4.2. Donorų demografiniai bei klinikiniai duomenys

4.2.1 lentelėje pateikiamos pagrindinės donorų charakteristikos. Daugiau donorų buvo vyrai (63,5 proc.), vidutinis amžius – $42,7 \pm 15,5$ metai, smegenų mirties pagrindinės priežastys (cerebrovaskulinė ir trauma) pasiskirstė panašiai – atitinkamai, 47,8 ir 48,9 proc., paskutinio kreatinino serume mediana 93,0 $\mu\text{mol/L}$, ribinių donorų buvo tik 16,8 proc.

4.2.1 lentelė. Donorų charakteristikos: demografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai duomenys

Rodiklis	Donoro duomenys
Lytis, n (proc.): vyrai moterys	176 (63,5) 101 (36,5)
Amžius (vidurkis $\pm$ SN), metai	$42,7 \pm 15,5$
Smegenų mirties priežastis, n (proc.) cerebrovaskulinės priežastys trauma kitos	86 (47,8) 88 (48,9) 3,3
Arterinės hipertenzijos anamnezė, n (proc.) buvo nebuvo	33 (25,0) 99 (75,0)
Paskutinis kreatinino rodiklis mediana (min-max), $\mu\text{mol/L}$	93,0 (45–300)
Donoro įvertinimas, n (proc.) ribinis optimalus	20 (16,8) 99 (83,2)
Šaltos išemijos laikas mediana (min-max), val.	20,0 (9–32)

4.3. Imunosupresinio gydymo ypatumai bei potransplantacinio laikotarpio komplikacijų palyginimas, atsižvelgiant į įvadinę imununosupresiją

Prieš inksto transplantacijos operaciją priklausomai nuo imunologinės rizikos laipsnio recipientams buvo skiriama įvadinė terapija: 34 proc. recipientų skirtas daklizumabas, 45,1 proc. – basiliksimabas bei 3,2 proc. – ATG (iš viso 82,3 proc. pacientų gavo įvadinę antikūnų terapiją).

Lygintos dvi grupės pacientų: negavę įvadinės antikūnų terapijos (n = 49) ir gavę įvadinę imunosupresiją antikūnais (n = 228). Siekiant padidinti tyrimo patikimumą, esant mažesnei, negavusių antikūnų terapijos, tiriamųjų grupei, atsitiktinumo principu iš įvadinę imunosupresiją antikūnais gavusių grupės (n = 228) atrinkti 88 recipientai. Pacientų grupių, pagal antikūnų skyrimą įvadinei imunosupresijai, potransplantacinių komplikacijų palyginimas pateiktas 4.3.1 lentelėje.

4.3.1 lentelė. *Pacientų grupių, pagal antikūnų skyrimą įvadinei imunosupresijai, komplikacijų po inksto transplantacijos palyginimas*

Veiksny	I grupė Neskirti antikūnai (n=49)	II grupė Skirti antikūnai (n=228; 88*)	p reikšmė
	n (proc.)	n (proc.)	
Infekcinės komplikacijos (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	27 (55,1)	111(48,7); 37 (42,0)*	0,415; 0,142*
Žaizdos infekcija (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	8 (16,3)	12 (5,3); 2 (2,3)*	0,070; 0,002*
Šlapimo takų infekcija (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	20 (40,8)	85 (37,3); 32 (36,3)*	0,613; 0,428*
Sepsis (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	4 (8,2)	23 (10,5); 9 (10,2)*	0,912; 0,469*
Pneumonija (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	10 (20,4)	27 (11,8); 6 (6,8)*	0,110; 0,018*
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	13 (26,5)	61 (26,8) 19 (21,6)*	0,974 0,512*
Ūminė atmetimo reakcija (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	12 (24,5)	21 (9,2); 4 (4,5)*	0,003; 0,002*
Imunosupresinio gydymo komplikacijos (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	11 (22,4)	20 (8,8); 4 (4,5)*	0,006; 0,001*
Onkologinės ligos (ambulatoriniu laikotarpiu)	4 (10,3)	11 (5,2); 3 (3,6)*	0,226; 0,141*
CMV infekcija (ambulatoriniu laikotarpiu)	6 (15,4)	30 (14,3); 11 (13,3)*	0,858; 0,751*

*Atsitiktinumo principu atrinktos, gavusių antikūnus, grupės (n=88) komplikacijų dažnių reikšmės bei p reikšmė.

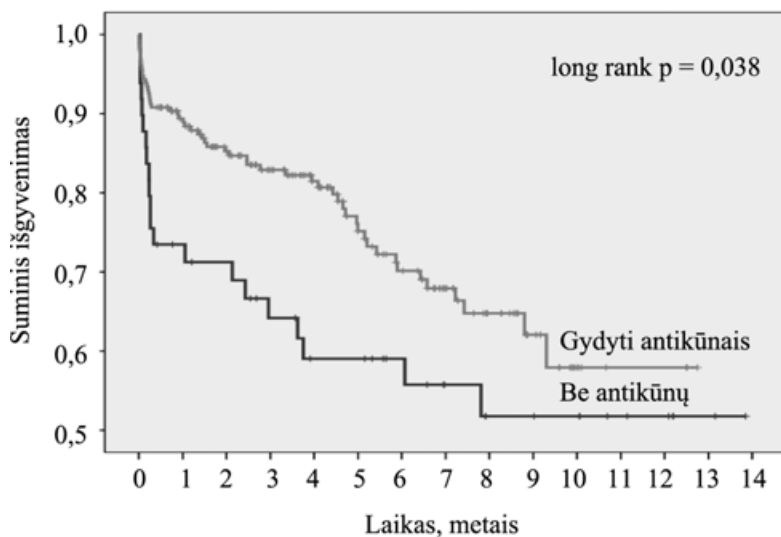
Išanalizuotos **ankstyvojo stacionarinio** laikotarpio komplikacijos atsižvelgiant į įvadinei imunosupresijai skirtą antikūnų terapiją. Žaizdos infekcijų dažnis statistikai reikšmingai skyrėsi recipientų grupėse, atsižvelgiant į įvadinę imunosupresiją antikūnais: recipientų grupėje, kuriai įvadinei imunosupresijai skirti antikūnai, žaizdų infekcijų stebėta reikšmingai mažiau (2,3 proc.) nei kuomet antikūnai nebuvo skirti (16,3 proc.) ($p = 0,002$).

Grupėje, kurioje antikūnų terapija neskirta, stebėta daugiau pneumonijų nei grupėje, kur recipientai gavo antikūnų terapiją (20,7 proc. lyginant su 6,8 proc., $p = 0,018$). Infekcinių komplikacijų (bendrai) ($p = 0,142$), šlapimo infekcijų ($p = 0,428$), sepsio dažnis stacionariu (ankstyvuju) laikotarpiu ($p = 0,469$) bei vėluojančios inksto funkcijos dažnis ($p = 0,512$) po transplantacijos šiose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

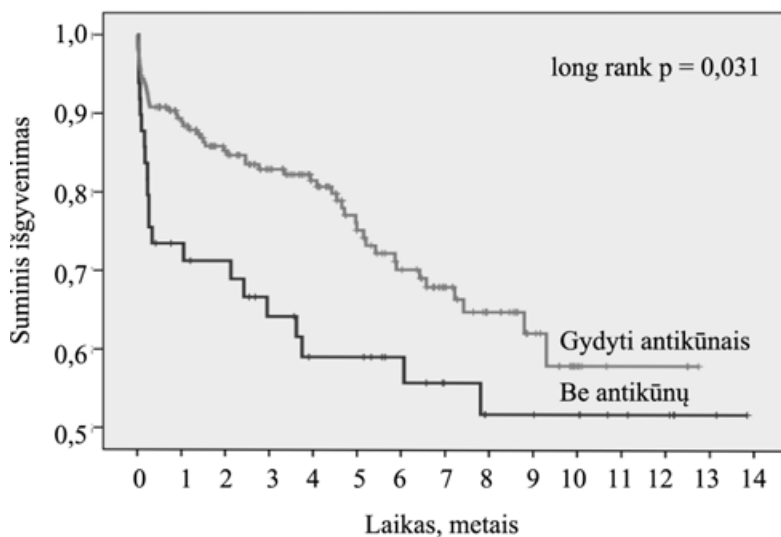
Reikšmingai daugiau **ūminių atmetimo reakcijų** buvo grupėje be antikūnų terapijos (22,4 proc.), nei grupėje su antikūnais – 4,5 proc. ($p = 0,002$). Jei įvadinei imunosupresijai neskiriami antikūnai, šansų santykis, kad pooperaciniam periode įvyks ūminė atmetimo reakcija padidėja 3,19 (šansų santykis (ŠS) 3,197 [1,45–7,05] [95 proc. pasikliautinis intervalas (PI)], $p = 0,004$). Taip pat grupėje be antikūnų terapijos stebėta daugiau **imunosupresinių komplikacijų** (22,4 proc.) nei grupėje su antikūnais (4,5 proc.) ($p = 0,001$). Logistinės regresijos metodu gauta, kad grupėje be antikūnų ŠS 3,011 [1,335–6,787] [95 proc. PI] didesnis, kad bus imunosupresinio gydymo sukeltos komplikacijos ($p = 0,008$).

Įvertintos ir kelios **ambulatorinio laikotarpio** komplikacijos, galėjusios turėti ryšį su įvadinės imunosupresijos antikūnais skyrimu, tačiau onkologinių ligų ($p = 0,141$) ir CMV infekcijos ($p = 0,751$) dažnis minėtose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Nuo įvadinei imunosupresijai skirtų antikūnų priklausė transplantuotų inkstų išgyvenimas. **Transplantuotų inkstų išgyvenimas**, tiek bendras (log rank $p = 0,038$), tiek atmetus recipientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,031$), statistiškai reikšmingai geresnis buvo gydytų antikūnais grupėje. Jų 1 m. bendras išgyvenimas buvo 89,4 proc., 3 m. – 82,9 proc., 5 m. – 75,2 proc., 7 m. – 67,9 proc. ir 10 m. – 57,9 proc., atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu – 92,3 proc., 88,6 proc., 82,8 proc., 80,5 proc. ir 76,8 proc., atitinkamai. Negydytų antikūnais grupėje – 1, 3, 5, 7 ir 10 m. bendras inksto išgyvenimas buvo 73,5 proc., 64,2 proc., 59,0 proc., 55,8 proc. ir 51,8 proc., o atmetus recipientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu – 1 m. – 76,8 proc., 3 m. – 71,8 proc., 5, 7, 10 m. – 68,8 proc. (4.3.1 ir 4.3.2 pav.)



4.3.1 pav. Įvadinės imunosupresijos ryšys su *transplantuotų inkstų išgyvenimu*



4.3.2 pav. Įvadinės imunosupresijos ryšys su *transplantuotų inkstų išgyvenimu*, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu

Bazinei imunosupresijai skiriamos schemos bei recipientų procentinis pasiskirstymas parodytas 4.3.2 lentelėje. Net 98,5 proc. recipientų skirtas gydymas kalcineurino inhibitorių grupės medikamentais (ciklosporinu ar

takrolimuzu). TAC į imunosupresijos schemas įtrauktas nuo 2011 m. Trys recipientai (1,1 proc.) bazinės imunosupresijos negavo, nes du iš jų mirė per pirmą – antrą parą po inksto transplantacijos dėl miokardo infarkto, dar vienam buvo eksplantuotas inkstas dėl pooperacinio kraujavimo iš transplantuoto inksto venos jungties.

Transplantuotų inkstų išgyvenimas grupėse pagal skiriamą bazinę imunosupresiją reikšmingai nesiskyrė (log rank $p = 0,128$).

4.3.2 lentelė. Bazinės imunosupresijos schemas po inksto transplantacijos LSMUL KK

Bazinės imunosupresijos schema	n (proc.)
CyA + MMF + GK	248 (89,5)
TAC + MMF + GK	18 (6,5)
CyA + AZA + GK	8 (2,9)
Negavo imunosupresinio gydymo	3 (1,1)

CyA – ciklosporinas; MMF – mikofenolato mofetilis;

GK – gliukokortikoidai (metilprednizolonas); AZA – azatioprinas.

4.4. Ankstyvojo stacionarinio laikotarpio komplikacijų analizė bei įtaka transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui

Ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu komplikauta pooperacinė eiga stebėta 65,3 proc. recipientų, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija – kiek daugiau nei ketvirtadaliui pacientų (26,7 proc.). Iš įtrauktų į tyrimą 277 pacientų, po stacionarinio periodo, liko stebimi 249. Ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu iš tyrimo pasitraukė 28 pacientai. Jiems diagnozuotos sunkios komplikacijos, po kurių pacientai mirė ar grįžo į dializes. Šių pacientų išeitys buvo tokios: 7 pacientai (2,5 proc.) mirė (miokardo infarktas, išeminis insultas, staigi mirtis (priežastis nepatikslinkta), septinis šokas), 21 recipientas (7,6 proc.) grįžo į hemodializes, transplantuotas inkstas buvo pašalintas (infekcinės komplikacijos (transplantuoto inksto ir kitos), ūminė atmetimo reakcija, transplantuoto inksto venos ir/ar arterijos trombozė, kraujavimas (plyšusi inksto parenchima, kraujavimas iš inksto venos), viso inksto žievinio sluoksnio nekrozė).

Išanalizuotos ankstyvojo stacionarinio laikotarpio komplikacijos. Infekcinės komplikacijos diagnozuotos 138 (49,8 proc.) recipientams. Dažniausios buvo ŠTI, jos diagnozuotos 37,9 proc. ($n = 105$) transplantuotų pacientų ir sudarė 76,1 proc. nuo visų infekcinių komplikacijų. Iš jų

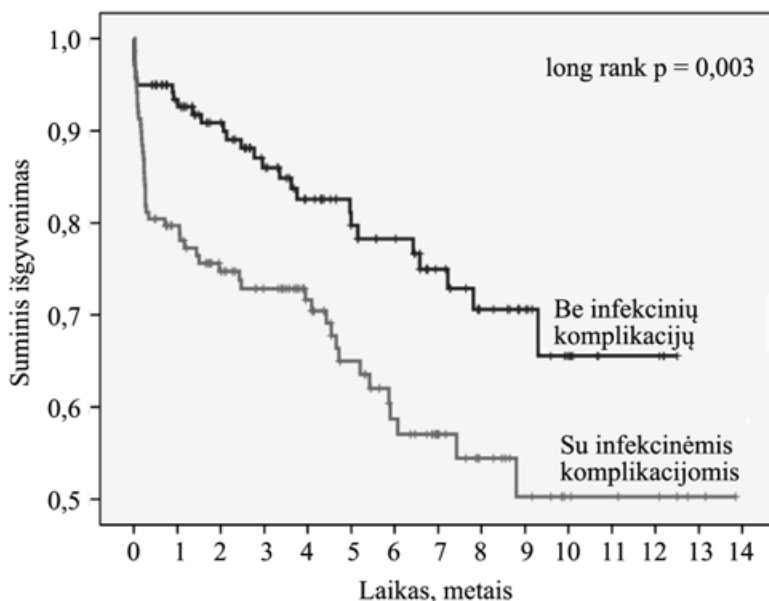
nekomplikuotos infekcijos buvo trečdaliui pacientų (31,4 proc.), komplikuotos transplantuoto inksto obstrukcija – 3,2 proc., komplikuotos sepsiu – 2,2 proc., likusios ŠTI buvo ne transplantuoto, o natyvinių inkstų – 1,1 proc. Sepsis ankstyvuoju stacionariu laikotarpiu buvo diagnozuotas 9,7 proc. (n = 27). Penkiolikai recipientų (5,4 proc.) sepsio vartai buvo šlapimo takai. Kiti sepsio šaltiniai: pooperacinė žaizda – 0,7 proc. recipientų, centrinės venos kateteris – 0,4 proc., priežastis liko nežinoma – 3,2 proc. pacientų. Pooperacinės žaizdos infekcija buvo 20 recipientų (7,2 proc.), pneumonija – 37 pacientams (13,4 proc.). Atmetimo reakcija stacionariu laikotarpiu buvo nustatyta 12 proc. pacientų (n = 33) po inksto transplantacijos. Skirtas toks atmetimo reakcijos gydymas: 16 pacientų (48,5 proc.) – pulsterapija metilprednizolu; 12 pacientų (36,4 proc.) – pulsterapija metilprednizolonu, plazmaferezės bei intraveninis Ig; 3 pacientams (9,1 proc.) – didintos imunosupresinių medikamentų dozės ar keista gydymo schema; 1 pacientui (3 proc.) – pašalintas transplantuotas inkstas; 1 pacientui (3 proc.) – skirta ATG. Po atmetimo reakcijos gydymo 17 recipientų (51,5 proc.) išliko sutrikusi transplantuoto inksto funkcija, nors ūminio atmetimo progresavimas buvo sustabdytas, 7 pacientams (21,2 proc.) gydymo efektas vertintas kaip prastas, nes progresavo inksto funkcijos sutrikimo požymiai, 9 recipientams (27,3 proc.) gydymo efektas buvo geras. Išanalizuota dar viena stacionario periodo komplikacijų grupė, tai imunosupresijos sukeltos komplikacijos. Jos diagnozuotos 31 recipientui (11,2 proc.), tai: kalcineurino inhibitorių toksiškumo reiškiniai – 3,2 proc. (n = 9); CMV infekcijos reaktyvacija – 0,4 proc. (n = 1); kita virusinė infekcija – 0,7 proc. (n = 2); mielosupresija – 1,1 proc. (n = 3); diarėja – 2,2 proc. (n = 6); potransplantacinis cukrinis diabetas – 0,4 proc. (n = 1); arterinė hipertenzija – 0,4 proc. (n = 1); kitos komplikacijos – 2,8 proc. (n = 8). Visų pooperacinio ankstyvojo laikotarpio komplikacijų procentinis pasiskirstymas pateiktas 4.4.1 lentelėje.

Visų tiriamų transplantuotų pacientų ankstyvojo stacionario laikotarpio ūminių atmetimo reakcijų dažnis nebuvo reikšmingai susijęs su skirta imunosupresijos schema ($p = 0,604$) bei su antikūnų skyrimu įvadinei imunosupresijai ($p = 0,182$).

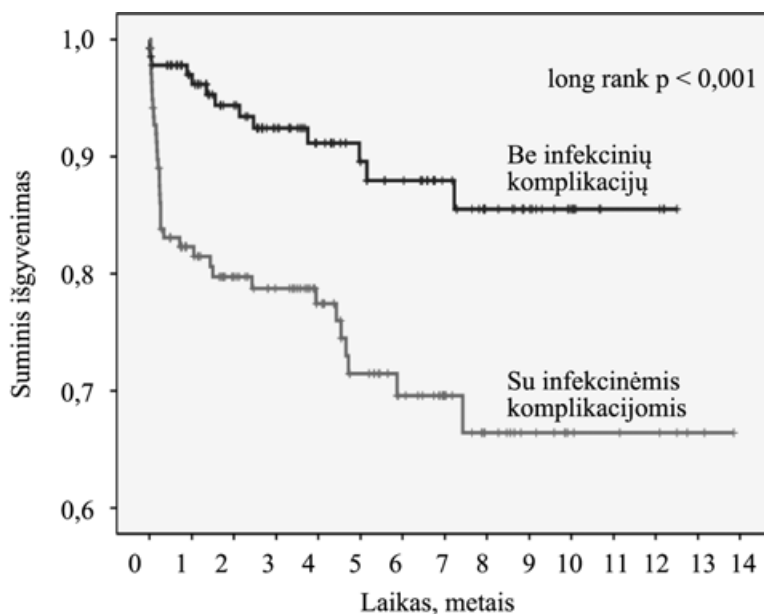
Įvertintas transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimas, atžvelgiant į ankstyvojo stacionario laikotarpio rizikos veiksnius. 4.4.1 ir 4.4.2 pav. matyti, kad tiek bendras, tiek atmetus recipientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimas buvo prastesnis jei ankstyvuoju stacionariu periodu buvo infekcinės komplikacijos (log rank $p = 0,003$ ir log rank $p < 0,001$).

4.4.1 lentelė. Ankstyvojo stacionarinio laikotarpio komplikacijų procentinis pasiskirstymas

Pooperacinio ankstyvojo periodo komplikacijos	n (proc.)
Infekcinės komplikacijos	138 (49,8)
Šlapimo takų infekcija	105 (37,9)
Sepsis	27 (9,7)
Žaizdos infekcija	20 (7,2)
Pneumonija	37 (13,4)
Atmetimo reakcija ūminė hiperūminė (akceleruota)	32 (11,6) 1 (0,4)
Imunosupresijos sukeltos komplikacijos	31 (11,2)
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	74 (26,7)
Limfos sistemos komplikacijos limfocelė gausi limforėja limfostazė	36 (13,0) 15 (5,4) 15 (5,4) 6 (2,2)
Hematoma	24 (8,7)
Šlapimo protėkis	16 (5,8)
Inksto arterijos trombozė	6 (2,2)
Inksto venos trombozė	8 (2,9)
Kardiovaskulinės komplikacijos miokardo infarktas hipertenzinė krizė širdies ritmo sutrikimas išeminis insultas kitos (širdies nepakankamumo paūmėjimas, krūtinės angina ir kt.)	8 (2,9) 1 (0,4) 6 (2,2) 1 (0,4) 7 (2,4)
Kitos komplikacijos (tiesiogiai nesusijusios su inksto transplantacijos operacija)	40 (14,5)

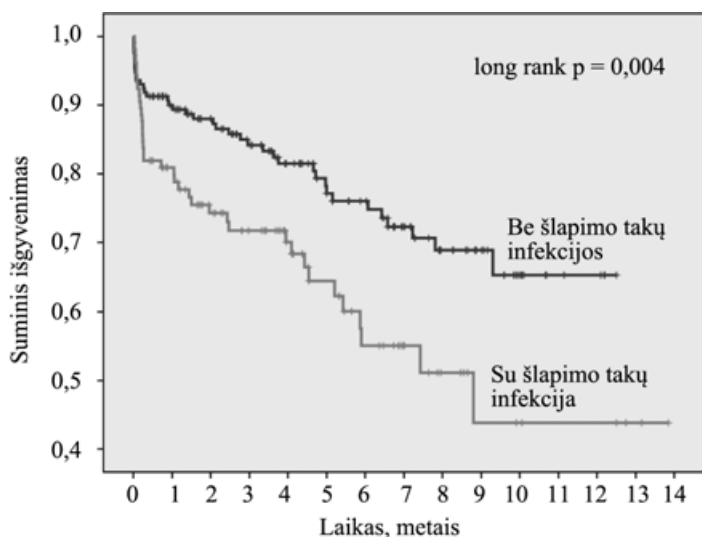


4.4.1 pav. Bendro *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su infekcinėmis komplikacijomis ankstyvuoju stacionariu periodu ($n = 277$)

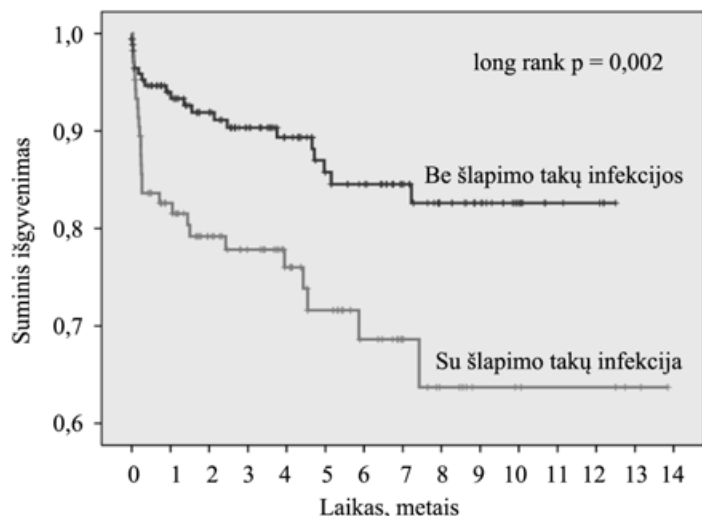


4.4.2 pav. *Transplantuotų inkstų išgyvenimo*, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su infekcinėmis komplikacijomis ankstyvuoju stacionariu periodu ($n = 277$)

Jei ankstyvuoju stacionariu laikotarpiu buvo diagnozuota šlapimo takų infekcija, tai transplantuotų inkstų išgyvenimas buvo statistiškai reikšmingai prastesnis lyginant su tais, kuriems šlapimo takų infekcijų nebuvo, vertinant tiek bendrą inkstų išgyvenimą, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,004$ ir log rank $p = 0,002$) (4.4.3 ir 4.4.4 pav.).

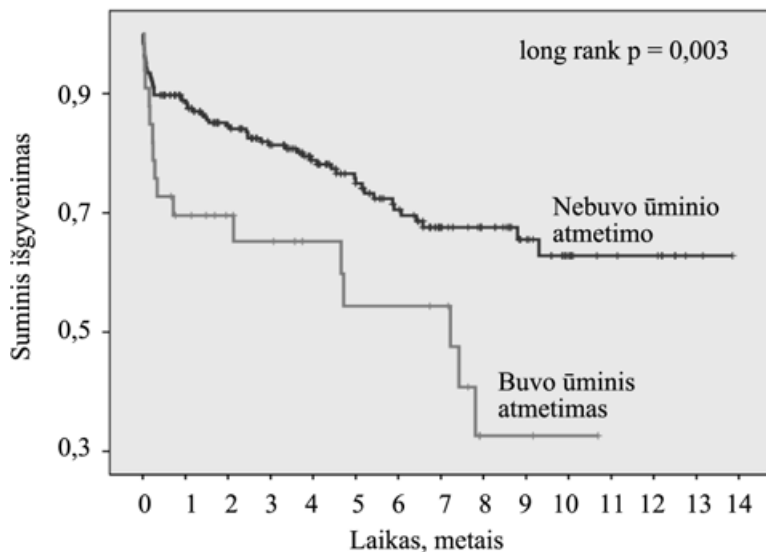


4.4.3 pav. Bendro transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuota šlapimo takų infekcija ($n=277$)

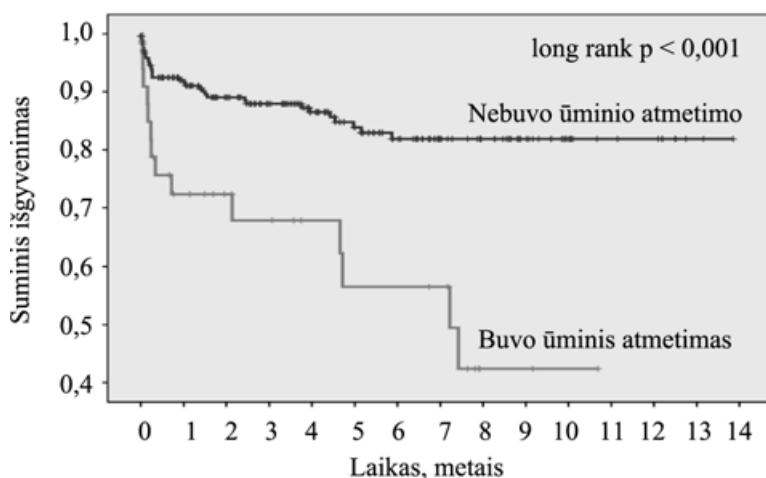


4.4.4 pav. Transplantuotų inkstų išgyvenimo, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuota šlapimo takų infekcija ($n=277$)

4.4.5 ir 4.4.6 pav. matyti, kad tiek bendras, tiek atmetus recipientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimas buvo reikšmingai prastesnis jei ankstyvuoju stacionariu periodu buvo ūminis atmetimas (log rank $p = 0,003$ ir log rank $p < 0,001$).

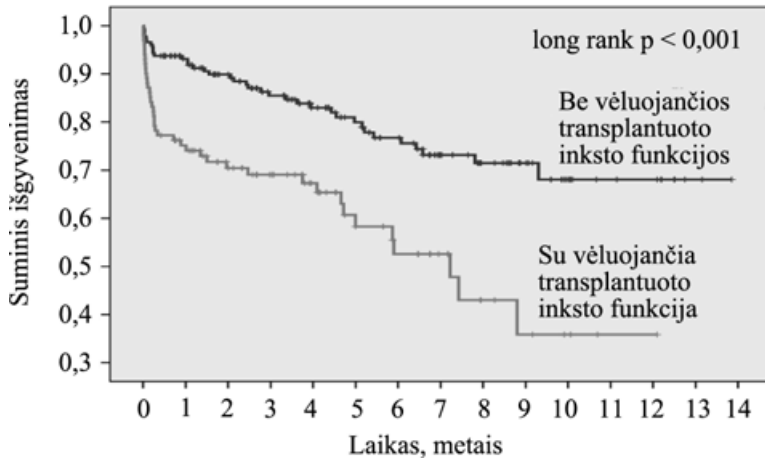


4.4.5 pav. Bendro *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuotu ūminiu atmetimu ($n=277$)

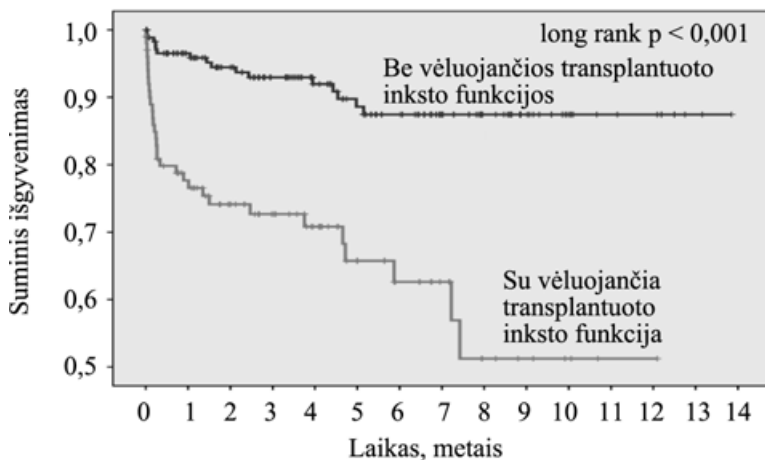


4.4.6 pav. *Transplantuotų inkstų išgyvenimo, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuotu ūminiu atmetimu* ($n=277$)

Ypač reikšmingai skyrėsi tiek bendras (log rank $p < 0,001$), tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p < 0,001$) inkstų išgyvenimas pacientų, kuriems buvo diagnozuota vėluojanti transplantuoto inksto funkcija (4.4.7 ir 4.4.8 pav.).



4.4.7 pav. Bendro transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu nustatyta vėluojančia transplantuoto inksto funkcija ($n=277$)



4.4.8 pav. Transplantuotų inkstų išgyvenimo, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu nustatyta vėluojančia transplantuoto inksto funkcija ($n=277$)

Ankstyvuoju stacionariu periodu nustačius vėluojančią transplantuoto inksto funkciją, bendras inkstų išgyvenimas buvo reikšmingai blogesnis nei

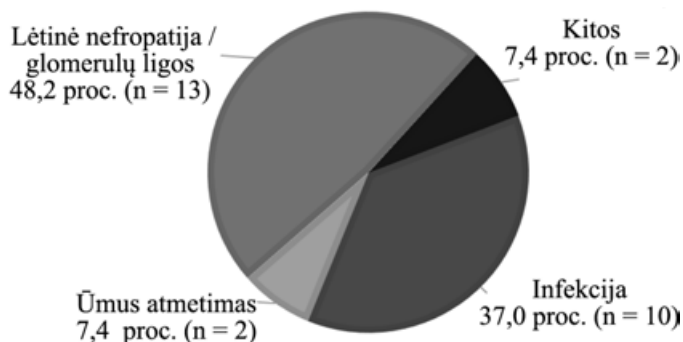
tiems, kuriems vėluojančios inksto funkcijos nebuvo. Recipientų, kuriems buvo vėluojanti inksto funkcija 1 metų bendras inkstų išgyvenimas siekė 75,2 proc., 3 metų – 69,1 proc. ir 5 metų – 58,3 proc. O tų, kurių inkstai po transplantacijos pradėjo veikti iš karto, inkstų išgyvenimas buvo geresnis: 1 metų – 93,1 proc., 3 metų – 85,5 proc. ir 5 metų – 79,9 proc.

Jei pacientams po transplantacijos vėluojančios inksto funkcijos nebuvo, tai 1, 3 ir 5 metų transplantuotų inkstų išgyvenimo (atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) tikimybė buvo 96,5 proc., 92,9 proc. ir 88,6 proc., atitinkamai, kai esant vėluojančiai inksto funkcijai – tik 77,7 proc., 72,7 proc. ir 65,8 proc., atitinkamai.

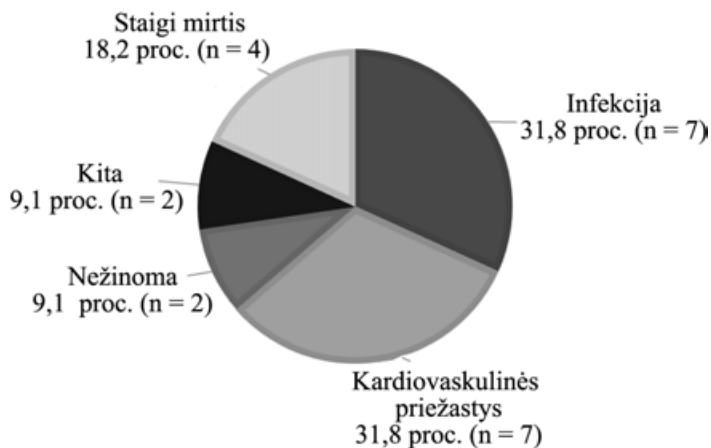
O visų tirtų **recipientų išgyvenimas** grupėse pagal ankstyvojo stacionarinio laikotarpio infekcines komplikacijas (log rank $p = 0,691$), šlapimo takų infekcijas (log rank $p = 0,933$), ūminį atmetimą (log rank $p = 0,263$) bei vėluojančią inksto funkciją (log rank $p = 0,411$) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

4.5. Ambulatorinio laikotarpio komplikacijų analizė, atsižvelgiant į laiką po transplantacijos, bei įtaka transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui

Ambulatoriniu laikotarpiu stebėti 249 pacientai, iš jų – 22 pacientai (8,8 proc.) mirė ir 27 (10,8 proc.) – grįžo į dializes. Transplantuotų inkstų praradimo priežastys ambulatoriniu laikotarpiu pateiktos 4.5.1 paveiksle. Didžiausią dalį sudaro lėtinė transplantuoto inksto nefropatija ir glomerulų ligos ligos bei infekcinės komplikacijos. Ūminis atmetimas ir kitos priežastys sudaro po 7,4 proc.



4.5.1 pav. Inksto praradimo priežastys ambulatoriniu stebėjimo laikotarpiu



4.5.2 pav. Ambulatoriniu laikotarpiu mirusių recipientų mirties priežastys

Viso ambulatorinio laikotarpio recipientų mirties priežastys pateiktos 4.5.2 paveiksle. Per pirmus potransplantacinius metus mirė 2 pacientai (0,8 proc.) dėl gripo A1H1 komplikacijų, sepsio, o grįžo į dializes – 8 pacientai (3,2 proc.) dėl infekcinių transplantuoto inksto komplikacijų, inksto arterijos ir venos trombozės, trombotinės mikroangiopatijos, lėtinio transplantuoto inksto atmetimo. Liko stebimi 239 pacientai. Per antrus potransplantacinius metus mirė 3 pacientai (1,3 proc.) – dėl miokardo infarkto bei infekcinių komplikacijų nulemtu septinio šoko; 6 pacientai (2,5 proc.) grįžo į dializes dėl lėtinio transplantuoto inksto atmetimo, nefropatijos, infekcijos transplantuotame inkste. Toliau buvo stebimi 230 pacientų. Per trečius ir vėlesnius metus po inksto transplantacijos mirė 17 pacientų (7,4 proc.), į dializes grįžo 13 recipientų (5,7 proc.) iš stebėtų 230. Iki tyrimo pabaigos stebėti 200 recipientų, kurių inkstai funkcionavo. Išanalizuotos ambulatorinio periodo komplikacijos bendrai (per visą ambulatorinį periodą), pirmais, antrais bei trečiais ir vėlesniais metais po inksto transplantacijos. Į analizę neįtraukti recipientai, kuriems metų duomenų pjūvio metu nebuvo sukakę pilni 2 ar 3 metai po transplantacijos. Duomenys apie ambulatorinių komplikacijų dažnį bei jų palyginimas pateikti 4.5.1 lentelėje.

Pati sunkiausia komplikacija – **sepsis** per visą ambulatorinio stebėjimo laiką buvo diagnozuota 48 recipientams (19,3 proc.), net 79,2 proc. atvejų infekcijos vartais buvo šlapimo takai, 6,2 proc. infekcijos vartai – žaizda, 4,2 proc. – centrinės venos kateteris. Infekcijos vartai liko nežinomi ar kiti – 10,4 proc. recipientų, kuriems ambulatoriniu periodu diagnozuotas sepsis. Reikšmingai didesnis sepsio dažnis nustatytas lyginant pirmus su antrais bei

4.5.1 lentelė. Viso ambulatorinio laikotarpio, pirmų, antrų bei trečių ir vėlesnių potransplantacinių metų komplikacijų dažniai bei jų palyginimas

Ambulatorinio laikotarpio komplikacijos	Viso stebėjimo laikotarpio (n=249)	Pirmų metų po transplantacijos (n=249)	Antrų metų po transplantacijos (n=216)	Trečių ir vėlesnių metų po transplantacijos (n=179)
	n (proc.)	n (proc.)	n (proc.)	n (proc.)
Šlapimo takų infekcija	143 (57,5)	110 (44,1)*	50 (23,2)*/**	65 (36,3)**
Sepsis	48 (19,3)	29 (11,6)*	7 (3,2)*/**	19 (10,7)**
Pneumonija	38 (15,3)	12 (4,8)***	10 (4,6)**	20 (11,2)**/**
Ūminė atmetimo reakcija	30 (12,0)	20 (8,0)*/**	6 (2,8)*	5 (2,8)***
Onkologinės ligos	15 (6,0)	4 (1,6)***	3 (1,4)**	8 (4,5)**/**
odos	7 (2,8)	1 (0,4)***	2 (0,9)	4 (2,2)***
prostato	2 (0,8)	–	–	2 (1,1)
kraujodaros organų	1 (0,4)	–	1 (0,5)	–
kita (sėklidės, inksto, akies rainelės)	4 (1,6)	3 (1,2)	–	1 (0,6)
kelios	1 (0,4)	–	–	1 (0,6)
Šlapimtakio stenozė	18 (7,2)	15 (6,0)*/**	1 (0,5)*	2 (1,1)***
Limfocelė	20 (8,0)	20 (8,0)	–	–
Inksto arterijos stenozė	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,5)	–
Imunosupresinio gydymo sukeltos komplikacijos	116 (46,5)	73 (29,2)*	36 (16,1)*/**	43 (24,0)**
CyA toksiškumo reiškiniai	15 (6)	14 (5,6)***	7 (3,2)**	1 (0,6)**/**
CMV infekcija	19 (7,6)	22 (8,8)*/**	8 (3,7)*	8 (4,5)***
Polioma viruso infekcija	4 (1,6)	2 (0,8)	2 (0,9)	–
Herpes viruso infekcija	11 (4,4)	5 (2,0)	7 (3,2)	8 (4,5)
kt. virusinė infekcija	1 (0,4)	1 (0,4)	–	–
mielosupresija	10 (4,0)	10 (4,0)	–	–
diarėja	5 (2,0)	3 (1,2)	2 (0,9)	2 (1,1)
Potransplantacinis cukrinis diabetas	2 (0,8)	–	–	2 (1,1)
Dantenų išvešėjimas	6 (2,4)	–	4 (1,9)	7 (3,9)
hipertrichoze	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,9)	–
arterinė hipertenzija	1 (0,4)	–	–	1 (0,6)
kitos	4 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,5)	4 (2,2)
kelios	36 (14,5)	12 (4,8)*	2 (0,9)*/**	10 (5,6)**
Kardiovaskulinės komplikacijos	46 (18,4)	15 (6,0)*/**	6 (2,8)*/**	31 (17,4)**/**
miokardo infarktas	10 (4,0)	1 (0,4)***	2 (0,9)**	7 (3,9)**/**
hipertenzinė krizė	4 (1,6)	1 (0,4)	–	3 (1,7)
ritmo sutrikimai	8 (3,2)	4 (1,6)	2 (0,9)	5 (2,8)
insultas	7 (2,8)	3 (1,2)	1 (0,5)**	6 (3,4)**
kitos (širdies nepakankamumo paūmėjimas, krūtinės angina ir kt.)	17 (6,8)	6 (2,4)*/**	1 (0,5)*/**	10 (5,6)**/**

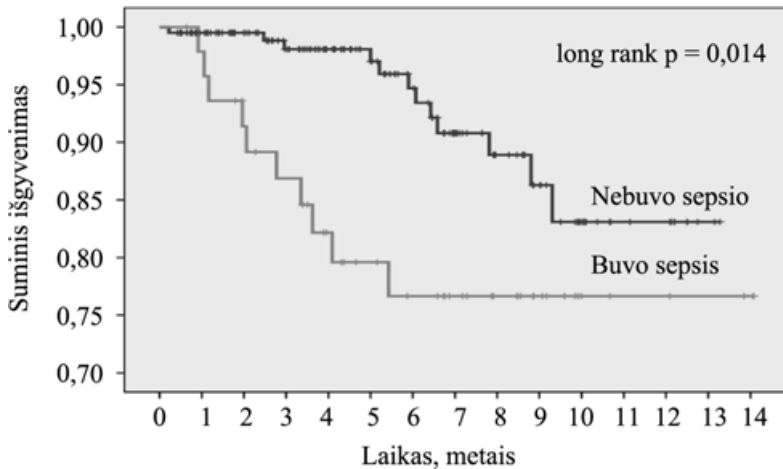
*p<0,05, palygintos pirmų ir antrų metų komplikacijos po inksto transplantacijos;

**p<0,05, palygintos antrų ir trečių bei vėlesnių metų komplikacijos po inksto transplantacijos,

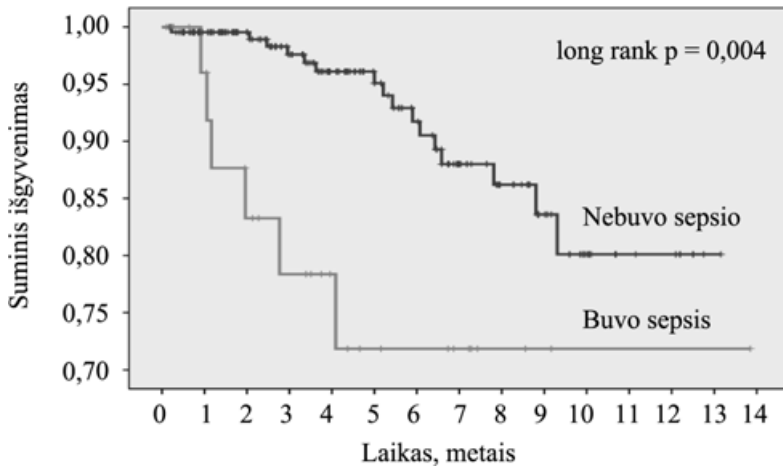
***p<0,05, palygintos pirmų ir trečių bei vėlesnių metų komplikacijos po inksto transplantacijos.

Į analizę neįtraukti recipientai, kuriems metų duomenų pėjūvio metu nebuvo sukakę pilni 2 ar 3 metai po transplantacijos.

antrus su trečiais ir vėlesniais metais po inksto transplantacijos ($p < 0,05$). Per visą ambulatorinį laikotarpį diagnozuotas sepsis reikšmingai neigiamai paveikė **recipientų išgyvenimą** (log rank $p = 0,014$) (4.5.3 pav.), kaip ir per pirmus potransplantacinius metus ambulatoriniu laikotarpiu nustatytas sepsis (log rank $p = 0,004$) (4.5.4 pav.).

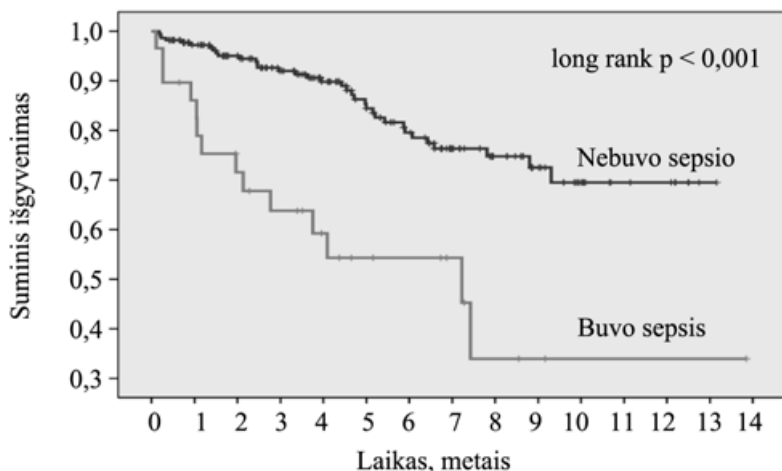


4.5.3 pav. Ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuoto sepsio ryšys su **recipientų išgyvenimu**

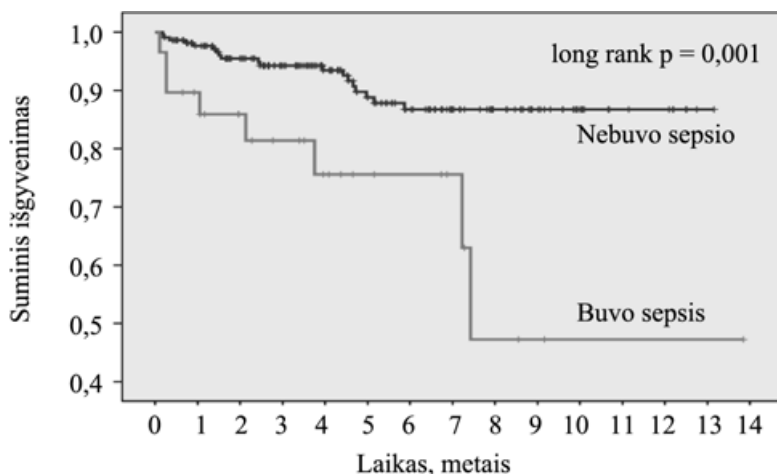


4.5.4 pav. Ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuoto sepsio ryšys su **recipientų išgyvenimu**

Bendram transplantuotų **inkstų išgyvenimui** reikšmingas buvo ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuotas sepsis (log rank $p = 0,012$). 4.5.5 ir 4.5.6 pav. matyti, kad pirmais metais po inksto transplantacijos diagnozuotas sepsis ypatingai reikšmingai trumpino tiek bendrą (log rank $p < 0,001$), tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,001$) inksto išgyvenimą.

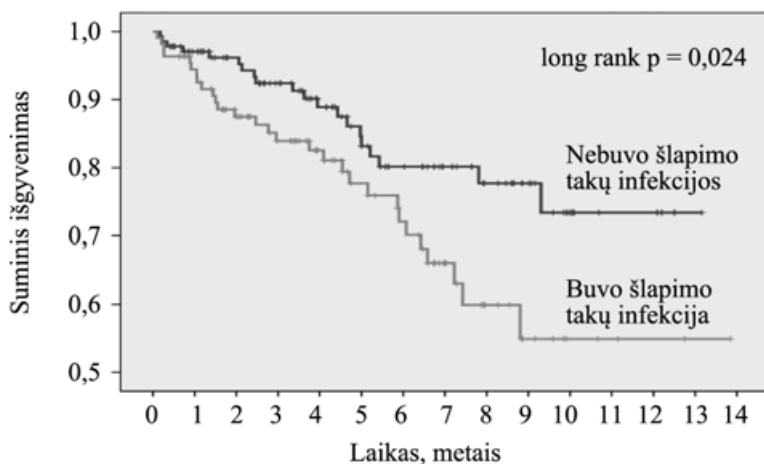


4.5.5 pav. Bendro **transplantuotų inkstų išgyvenimo** ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuotu sepsiu

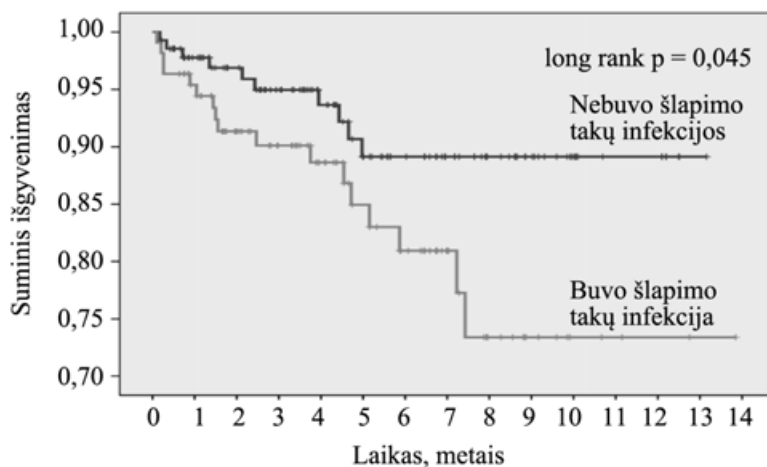


4.5.6 pav. **Transplantuotų inkstų išgyvenimo**, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuotu sepsiu

Pati dažniausia komplikacija ambulatoriniu laikotarpiu – **šlapimo takų infekcija**, kuri diagnozuota 57,5 proc. pacientų. Reikšmingai didesnis ŠTI dažnis gautas pirmais potransplantaciniais metais lyginant su antrais, bei trečiais ir vėlesniais metais lyginant su antrais. Ambulatorinio laikotarpio ŠTI (4.5.7 ir 4.5.8 pav.) diagnozuota per pirmus metus po inksto transplantacijos, taip pat buvo reikšmingas rizikos veiksnys transplantuotų inkstų išgyvenimui.



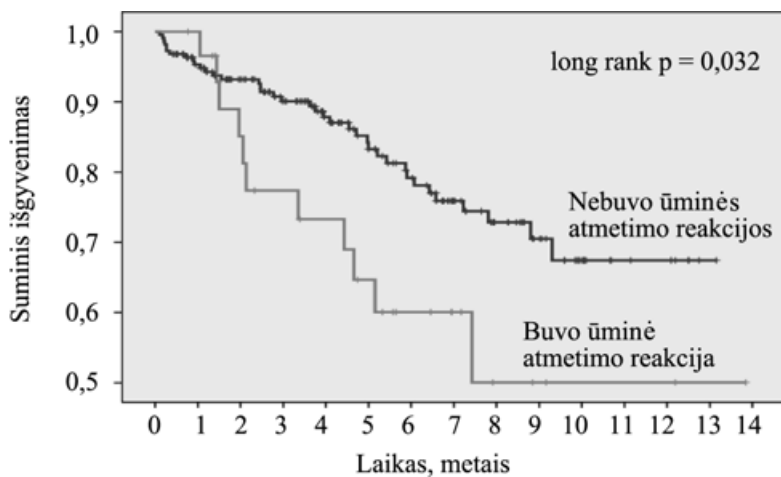
4.5.7 pav. Bendro *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuota šlapimo takų infekcija



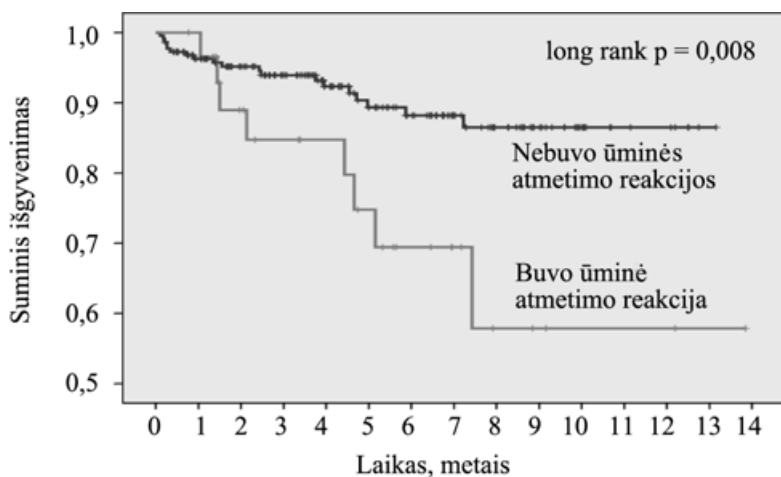
4.5.8. pav. *Transplantuotų inkstų išgyvenimo*, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po inksto transplantacijos diagnozuota šlapimo takų infekcija

Kita labai sunki ambulatorinio komplikacija – **ūminis transplantuoto inksto atmetimas**. Dviems pacientams buvo diagnozuota po 3 ūminio atmetimo epizodus, po 2 epizodus buvo trims pacientams ir 25 pacientams buvo po 1 ūminio atmetimo epizodą. Statistiškai reikšmingai daugiau ūminių atmetimo reakcijų buvo nustatyta pirmais metais po inksto transplantacijos, lyginant su vėlesniais metais. Skirtas toks ūminės atmetimo reakcijos gydymas: 22 pacientams (73,3 proc.) – pulsterapija metilprednizolonu; 3 pacientams (10 proc.) – pulsterapija metilprednizolonu, plazmaferezės bei intraveninis Ig; 3 pacientams (10 proc.) – didintos imunosupresinių medikamentų dozės ar keista gydymo schema; 1 pacientui (3,3 proc.) – skirta pulsterapija metilprednizolonu ir ATG; 1 pacientui (3,3 proc.) – pašalintas transplantuotas inkstas, esant gyvybei pavojingoms infekcinėms komplikacijoms ir negalint stiprinti imunosupresinio gydymo. Po atmetimo reakcijos gydymo 19 recipientų (63,3 proc.) išliko sutrikusi transplantuoto inksto funkcija, nors ūminio atmetimo progresavimas buvo sustabdytas, 2 pacientams (6,7 proc.) gydymo efektas vertintas kaip prastas, nes progresavo inksto funkcijos sutrikimo požymiai, 8 recipientams (26,7 proc.) gydymo efektas buvo geras, 1 recipientui (3,3 proc.) pašalintas transplantuotas inkstas. **Recipientų išgyvenimui** ambulatoriniu periodu diagnozuotas ir gydytas ūminis atmetimas neigiamos reikšmės neturėjo (log rank $p = 0,932$). Tačiau vertinant **inksto išgyvenimą** (tiek bendrą, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu), nustatyta, kad trumpiau funkcionavo inkstai, kai ambulatoriniu laikotarpiu (bendrai) (log rank $p = 0,032$ ir $p = 0,008$) (4.5.9 ir 4.5.10 pav.), per antrus ir vėlesnius potransplantacinius metus (log rank $p = 0,023$ ir $p = 0,001$) (4.5.11 ir 4.5.12 pav.) buvo diagnozuotas ir gydytas ūminis atmetimas.

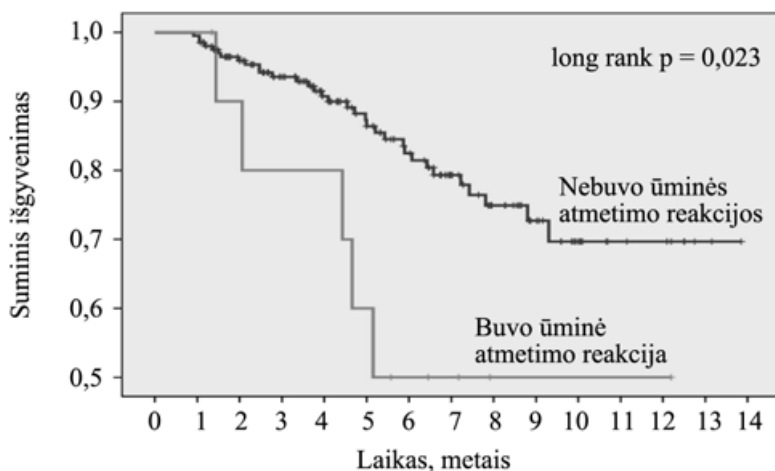
Ilgalaikis inkstų išgyvenimas reikšmingai nesiskyrė, jei ūminis atmetimas įvyko ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus po transplantacijos (log rank $p = 0,203$, bendras; log rank $p = 0,161$, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu).



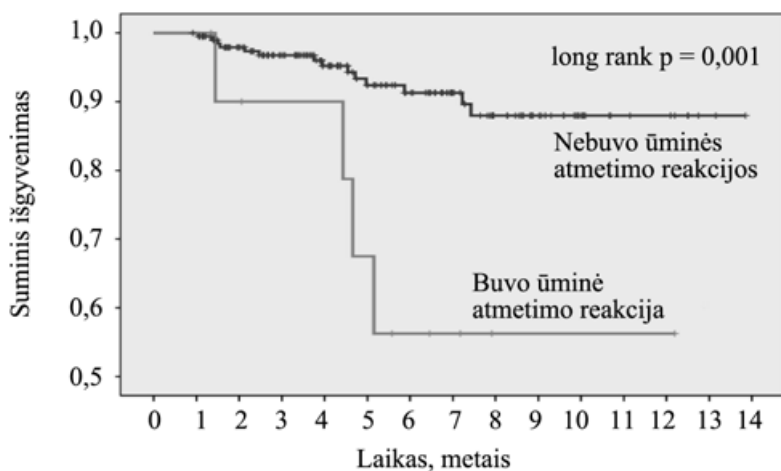
4.5.9 pav. Bendro *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su viso ambulatorinio laikotarpio metu diagnozuotu ir gydytu ūminių transplantuoto inksto atmetimu



4.5.10 pav. *Transplantuotų inkstų išgyvenimo*, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su viso ambulatorinio laikotarpio metu diagnozuotu ir gydytu ūminių transplantuoto inksto atmetimu



4.5.11 pav. Bendro *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu praėjus 2 ir daugiau metų po inksto transplantacijos diagnozuotu ir gydytu ūminiu transplantuoto inksto atmetimu



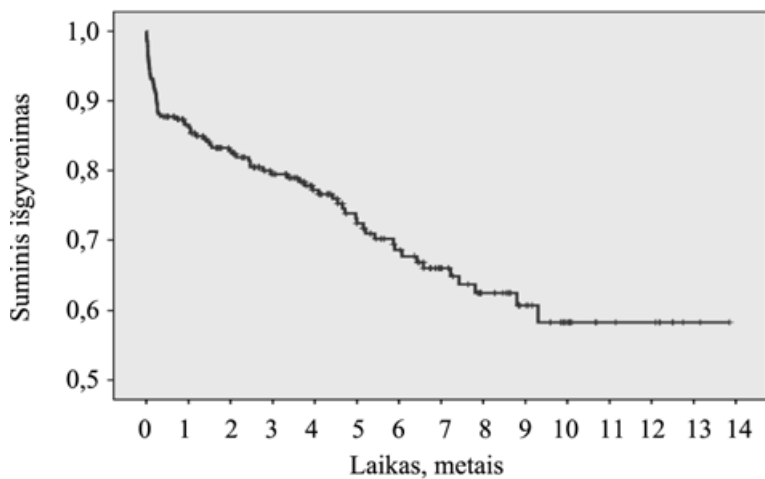
4.5.12 pav. *Transplantuotų inkstų išgyvenimo*, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu praėjus 2 ir daugiau metų po inksto transplantacijos diagnozuotu ir gydytu ūminiu transplantuoto inksto atmetimu

Onkologinės komplikacijos reikšmingai dažnesnės buvo po 3 ir daugiau metų po transplantacijos, lyginant tiek su pirmais, tiek su antrais potransplantaciniais metais. Reti onkologinių ligų atvejai (Kapoši sarkoma, sėklidės

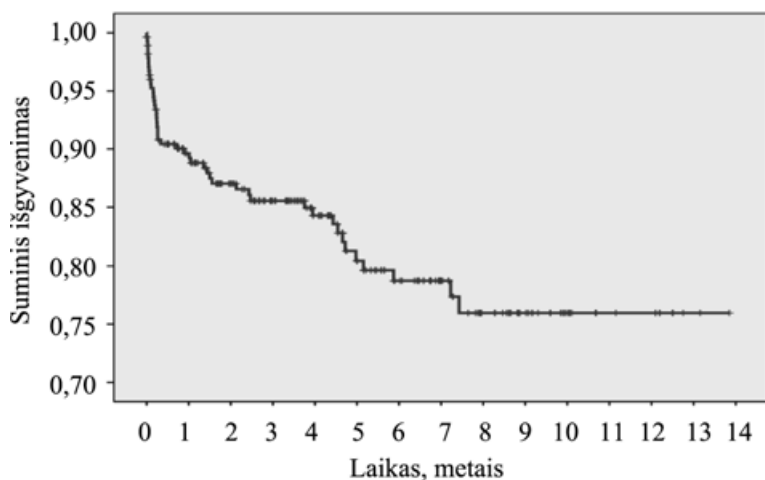
germinacinių ląstelių karcinoma, didelių B ląstelių limfoma) buvo aprašyti ir publikuoti 2013 m. [210]. Tarp **imunosupresinio gydymo sukeltų komplikacijų** pati dažniausia buvo **CMV infekcija**. Ambulatoriniu laikotarpiu CMV infekcijos dažnis siekė 14,5 proc., o tarp imunosupresinio gydymo sukeltų komplikacijų sudarė 7,6 proc. CMV infekcija reikšmingai dažnesnė buvo pirmais metais po transplantacijos, lyginant tiek su antrais, tiek su vėlesniais metais. Šios infekcijos epizodų skaičius vienam recipientui svyravo nuo 1 iki 21. **CMV liga** (CMV viruso radimas bei klinikiniai simptomai) buvo diagnozuota 7 recipientams (2,8 proc.). Vienas CMV ligos epizodas diagnozuotas 4 pacientams (1,6 proc.), du epizodai – 2 recipientams (0,8 proc.), trys epizodai – 1 pacientui (0,4 proc.). Įvertintas inkstų bei pacientų išgyvenimas, atsižvelgiant į CMV infekcijos diagnozavimą ambulatoriniu laikotarpiu. CMV infekcija diagnozuota ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus metus ir per visą stebėjimo laikotarpį nemažino **recipientų išgyvenimo** (log rank $p = 0,404$ ir $p = 0,266$), kaip ir **inkstų išgyvenimo**: bendro (log rank $p = 0,233$ ir $p = 0,996$) ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,395$ ir $p = 0,293$). **Kardiovaskulinės komplikacijos** reikšmingai dažnesnės buvo pirmais lyginant su antrais potransplantaciniais metais, tačiau trečiais ir vėlesniais metais buvo dažnesnės lyginant su pirmais ir antrais metais po inksto transplantacijos. Bendram **inkstų išgyvenimui** taip pat reikšminga buvo ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuota **pneumonija** (log rank $p = 0,024$). O inkstų išgyvenimui, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuota pneumonija, onkologinės ligos, kardiovaskulinės komplikacijos, sepsis, ŠTI (neatžvelgiant į komplikacijų diagnozavimo laiką) įtakos neturėjo. **Recipientų išgyvenimui** ūminis transplantuoto inksto atmetimas, sirgimas pneumonijomis, onkologinėmis ligomis, CMV, šlapimo takų infekcija, kardiovaskulinėmis komplikacijomis įtakos neturėjo.

4.6. LSMUL KK transplantuotų pacientų transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimas

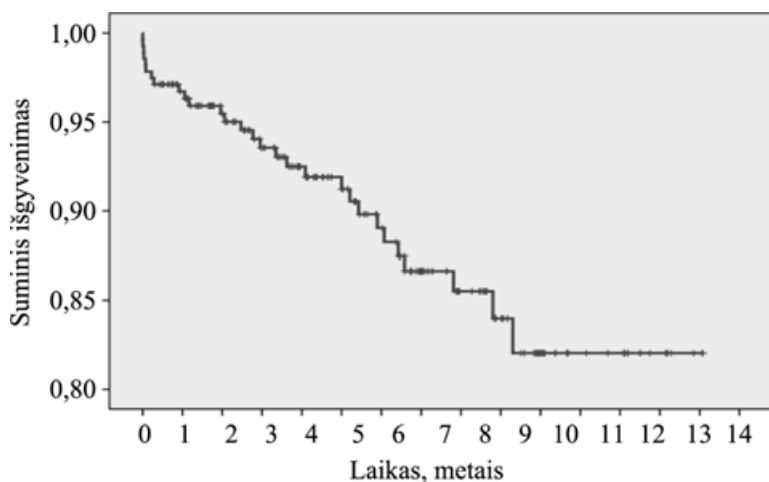
Visų transplantuotų pacientų ($n = 277$) bendras (4.6.1 pav.) ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu **inkstų išgyvenimas** (4.6.2 pav.) bei **recipientų išgyvenimas** (4.6.3 pav.) pateiktas 4.6.1 lentelėje.



4.6.1 pav. *Transplantuotų pacientų (n=277) bendras **transplantuotų inkstų išgyvenimas***



4.6.2 pav. *Transplantuotų pacientų (n=277), **transplantuotų inkstų išgyvenimas**, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu*



4.6.3 pav. Inkstų recipientų išgyvenimas ($n = 277$)

4.6.1 lentelė Transplantuotų pacientų ($n = 277$) bendras ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu *inkstų* bei *recipientų* išgyvenimas

Metai po inksto transplantacijos	Bendras inkstų išgyvenimas (proc.)	Inkstų išgyvenimas, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (proc.)	Recipientų išgyvenimas (proc.)
1 m.	86,6	89,6	96,7
3 m.	79,5	85,6	93,5
5 m.	72,4	80,4	91,2
7 m.	66,1	78,7	86,6
10 m.	58,3	76,0	82,0

Per visą stebėjimo laikotarpį mirė 29 pacientai (10,5 proc.) ir 48 inkstų recipientai (17,3 proc.) grįžo į dializes.

Įvertinus tai, kad nuo 2007 m. mūsų transplantacijos centre pradėtos protokolinės transplantuotų inkstų biopsijos, tuo pat metu atsirado galimybė ambulatoriškai skirti peroralinę CMV infekcijos profilaktiką bei į imunosupresinio gydymo schemas įtrauktas takrolimuzas, apskaičiuotas inkstų išgyvenimas iki 2006 m. imtinai ir nuo 2007 m. (4.6.2 lentelė). Nei bendras, nei atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inksto išgyvenimas šiuose transplantacijos perioduose reikšmingai nesiskyrė (log rank $p = 0,296$ ir log rank $p = 0,069$, atitinkamai).

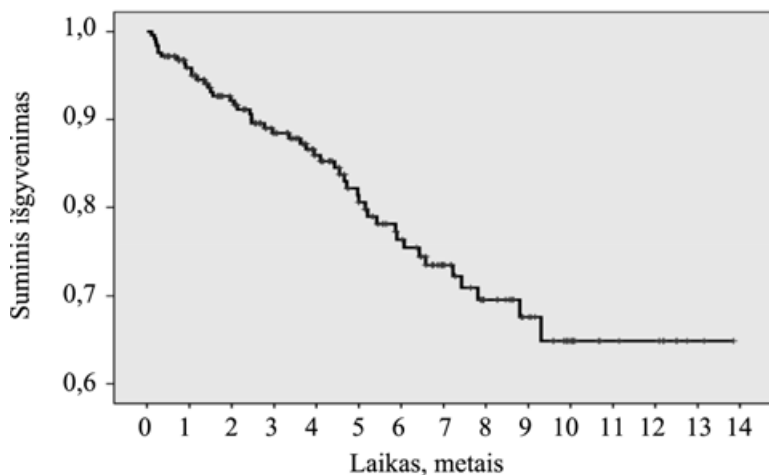
4.6.2 lentelė. *Transplantuotų pacientų (n=277) bendras ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu **inkstų išgyvenimas** pagal transplantacijos periodus*

Metai po inksto transplantacijos	Transplantuoti iki 2006 m. (n=89)		Transplantuoti nuo 2007 m. (n=188)	
	Bendras inkstų išgyvenimas (proc.)	Inkstų išgyvenimas atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (proc.)	Bendras inkstų išgyvenimas (proc.)	Inkstų išgyvenimas atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (proc.)
1 m.	80,9	83,9	89,2	92,3
3 m.	74,2	79,2	82,2	88,8
5 m.	67,4	73,2	76,0	85,5
7 m.	62,9	73,2	67,1	80,5
10 m.	55,5	70,6		

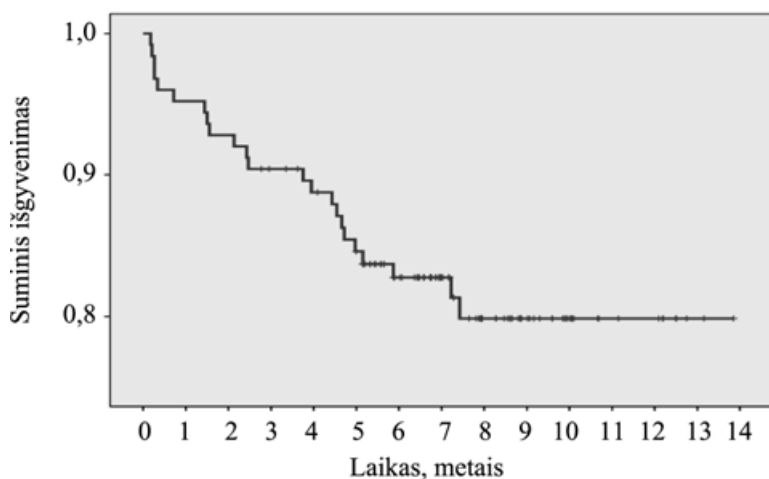
4.7. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ analizė bei geresnį ilgalaikį transplantuotų inkstų išgyvenimą nulemiantys veiksniai

Norėdami, kad ilgalaikiam inksto išgyvenimo neturėtų įtakos sunkios ankstyvojo stacionarinio – pooperacinio laikotarpio komplikacijos, po kurių pacientai mirė ar buvo atnaujintos dializės (n = 28), atskirai išanalizavome recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas po stacionarinio laikotarpio veikė (n = 249), transplantacijos rodiklius. Šią grupę pavadiname – **„sėkmingos transplantacijos grupė“**.

„Sėkmingos transplantacijos grupės“ bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas – 1 m. – 95,9 proc., 3 m. – 88,4 proc., 5 m. – 80,6 proc., 7 m. – 73,5 proc., 10 m. – 64,9 proc. (4.7.1 pav.). Atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimas dar geresnis: 1 m. – 96,7 proc., 3 m. – 92,7 proc., 5 m. – 87,2 proc., 7 m. – 85,4 proc., 10 m. – 82,4 proc. (4.7.2 pav.).

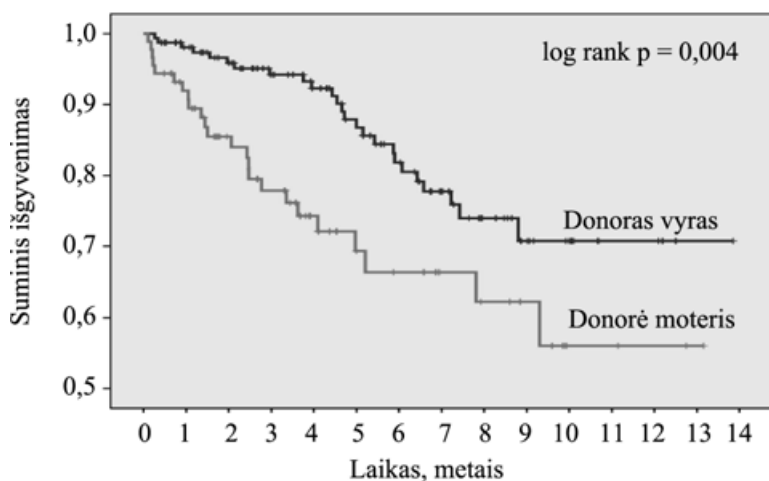


4.7.1 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n=249$) bendras *transplantuotų inkstų išgyvenimas*

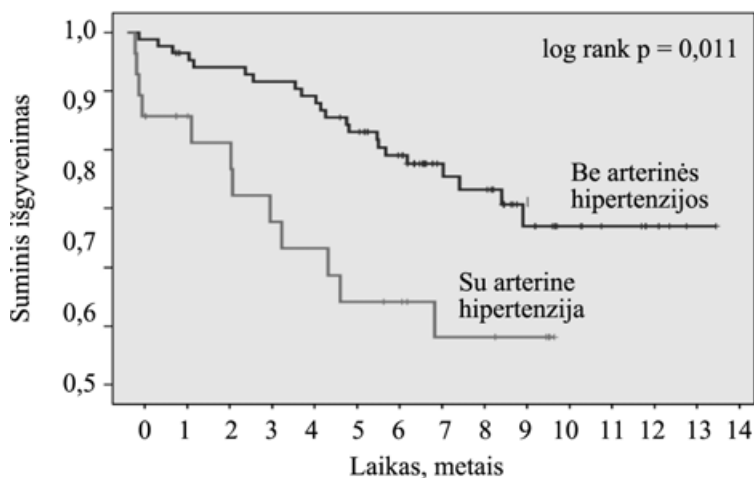


4.7.2 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n=249$) *transplantuotų inkstų išgyvenimas, atmetus pacientus, mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu*

Transplantuotų inkstų išgyvenimas. Vertinant šios transplantuotų recipientų grupės **inkstų išgyvenimą**, nustatyta, kad bendram inkstų išgyvenimui neigiamą įtaką turėjo **donoro veiksniai**: moteriška lytis (log rank $p = 0,004$), donoro arterinės hipertenzijos anamnezė (log rank $p = 0,011$) (4.7.3 ir 4.7.4 pav.).



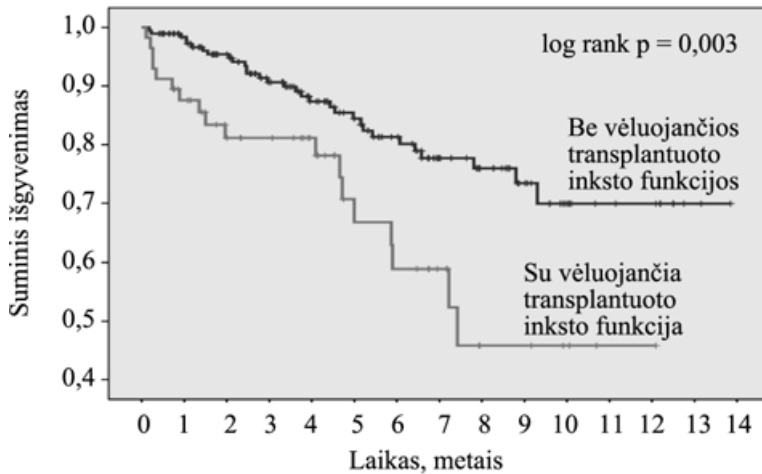
4.7.3 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n = 249$) bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas, pagal donoro lytį



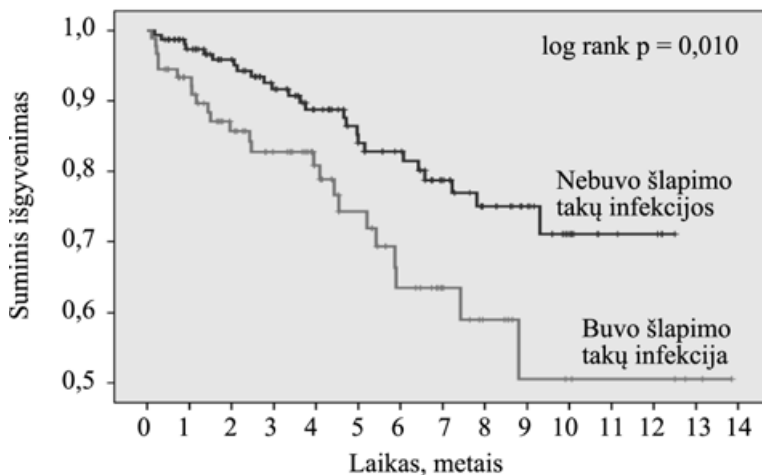
4.7.4 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n = 249$) bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas, atsižvelgiant į donoro arterinės hipertenzijos anamnezę

„Sėkmingos transplantacijos grupės“ **bendram transplantuotų inkstų išgyvenimui** buvo reikšmingi šie **recipiento veiksniai**: vėluojanti transplan-
tuoto inksto funkcija (log rank $p = 0,003$) (4.7.5 pav.), ankstyvojo stacio-
narinio periodo ŠTI (log rank $p = 0,010$) (4.7.6 pav.), komplikauta stačio-
narinio periodo eiga (log rank $p = 0,039$) (4.7.7 pav.), stacionarinio laiko-

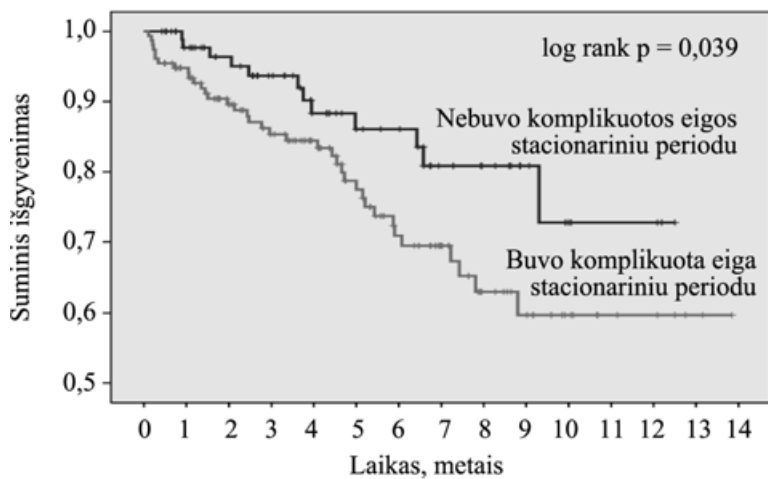
tarpio komplikacijos: infekcinės (bendrai) (log rank $p = 0,047$) (4.7.8 pav.), sepsis (log rank $p = 0,012$) (4.7.9 pav.), pneumonijos (log rank $p = 0,024$) (4.7.10 pav.), ūminė atmetimo reakcija (log rank $p = 0,032$) (4.7.11 pav.).



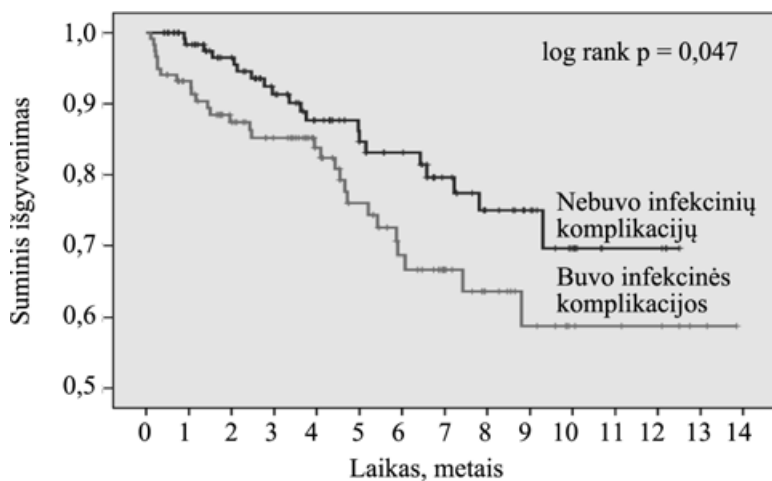
4.7.5 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su vėluojančia transplantuoto inksto funkcija



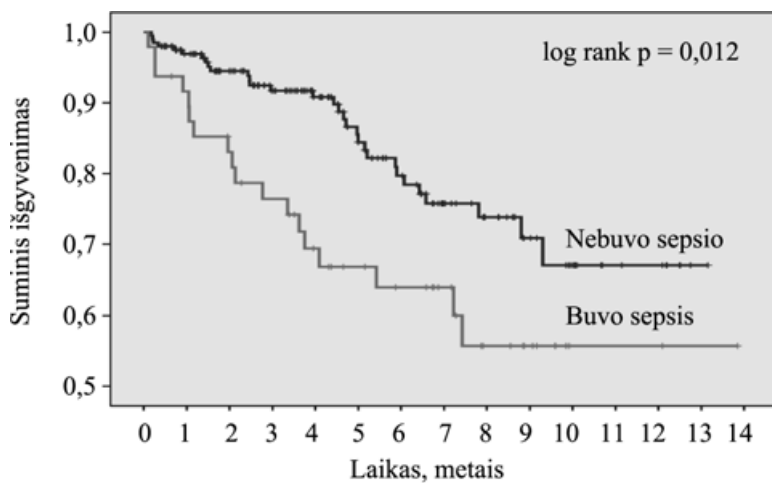
4.7.6 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuota šlapimo takų infekcija



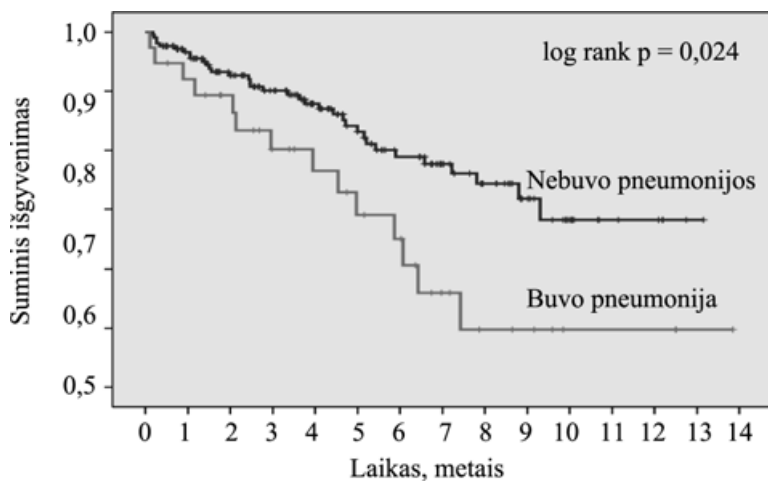
4.7.7 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu buvusia komplikuota pooperacine eiga



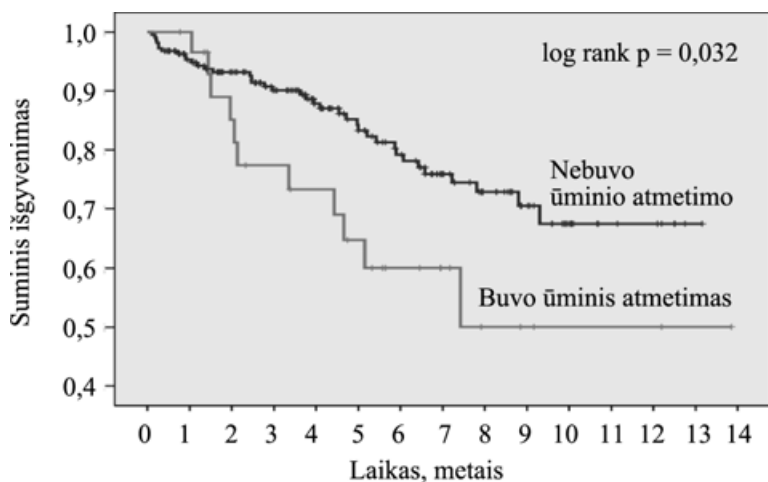
4.7.8 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ankstyvojo stacionarinio periodo infekcinėmis komplikacijomis



4.7.9 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ambulatoriniu periodu diagnozuotu sepsi



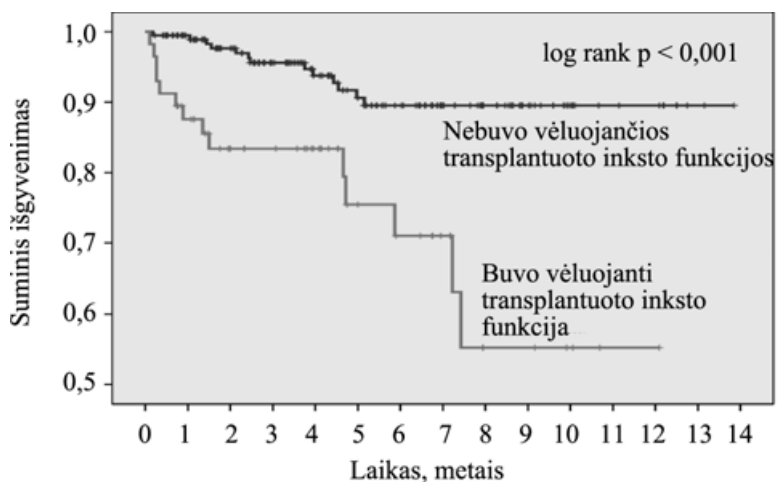
4.7.10 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) transplantuotų inkstų išgyvenimo ryšys su ambulatoriniu periodu diagnozuota pneumonija



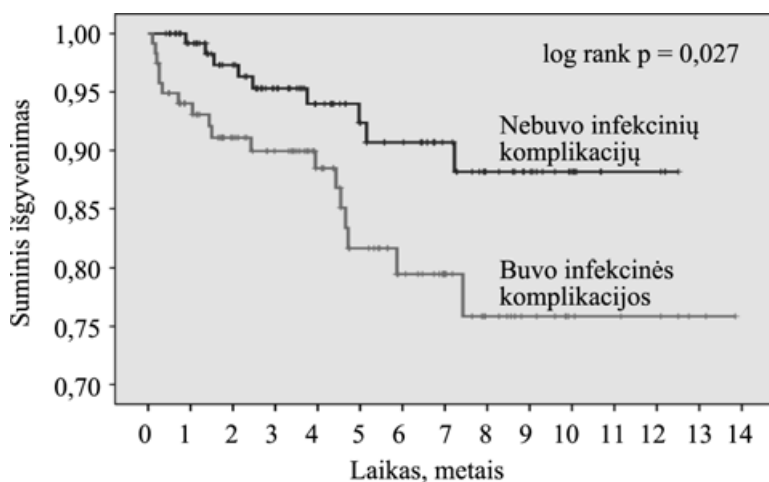
4.7.11 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) *transplantuotų inkstų išgyvenimo* ryšys su ambulatoriniu periodu diagnozuota ir gydyta ūminė atmetimo reakcija

Tokie „sėkmingos transplantacijos grupės“ veiksniai, kaip donorų amžius, recipientų lytis, HLA nesutapimų skaičius, iki transplantacijos taikytas pakaitinės inkstų terapijos metodas, antikūnų skyrimas įvadinei imunosupresijai, imunosupresijos režimas, stacionarinio laikotarpio sepsis, pneumonija, ūminis atmetimas bei ambulatorinio periodo – ŠTI, onkologinės ligos, CMV infekcija, kardiovaskulinės komplikacijos **bendram transplantuotų inkstų išgyvenimui** įtakos neturėjo.

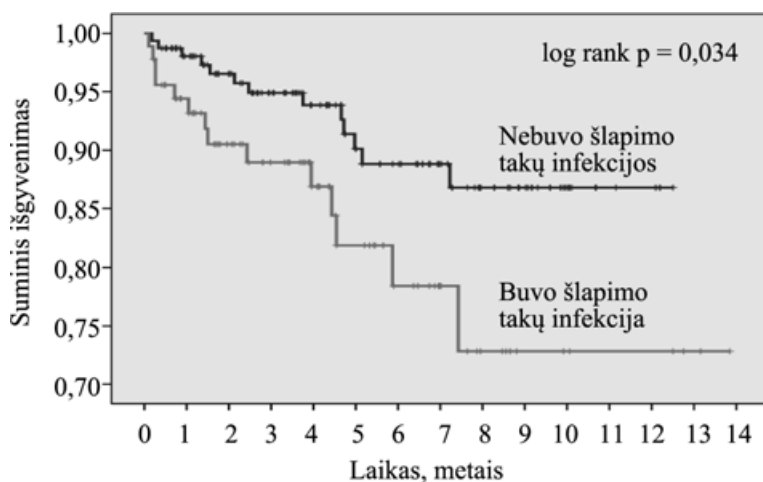
O, **atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu recipientus, inkstų išgyvenimą** nulėmė – vėluojanti transplantuoto inksto funkcija (log rank $p < 0,001$), pooperacinio periodo infekcinės komplikacijos (log rank $p = 0,027$), ŠTI (log rank $p = 0,034$), pooperacinio ir ambulatorinio periodo ūminės atmetimo reakcijos (log rank $p = 0,007$ ir log rank $p = 0,008$) (4.7.12–4.7.16 pav.).



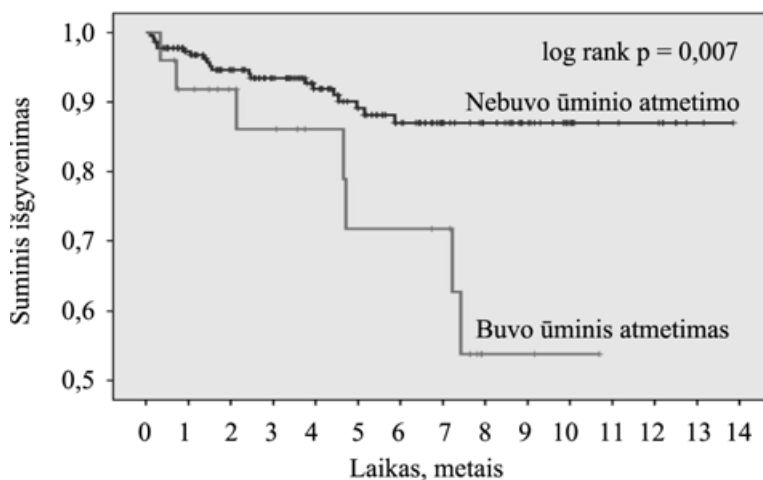
4.7.12 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) **transplantuotų inkstų išgyvenimo** (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu nustatyta vėluojančia transplantuoto inksto funkcija



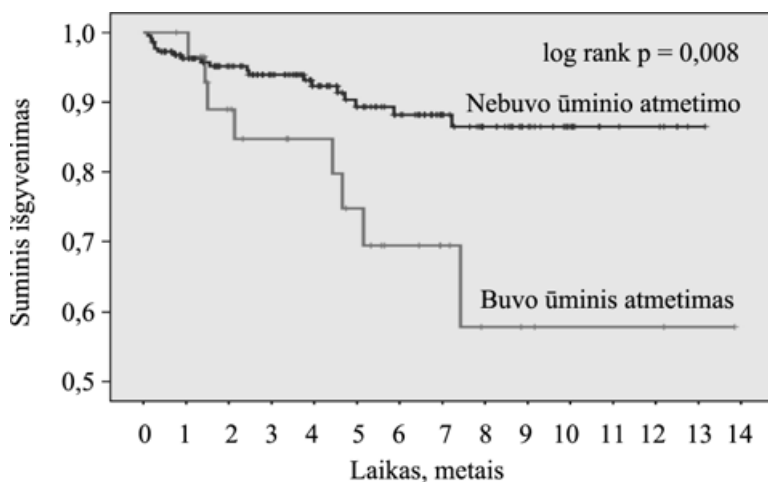
4.7.13 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) **transplantuotų inkstų išgyvenimo** (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ryšys su ankstyvojo stacionarinio periodo infekcinėmis komplikacijomis



4.7.14 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) **transplantuotų inkstų išgyvenimo** (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuota šlapimo takų infekcija

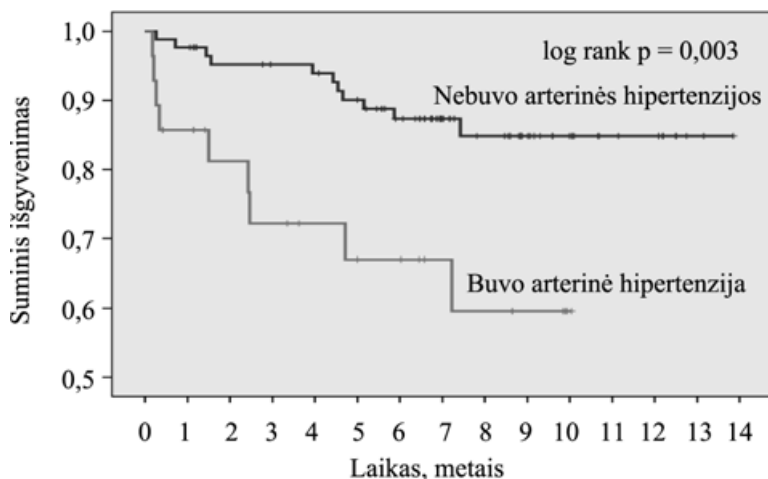


4.7.15 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) **transplantuotų inkstų išgyvenimo** (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ryšys su ankstyvuoju stacionariu periodu diagnozuotu ir gydytu ūminiu atmetimu



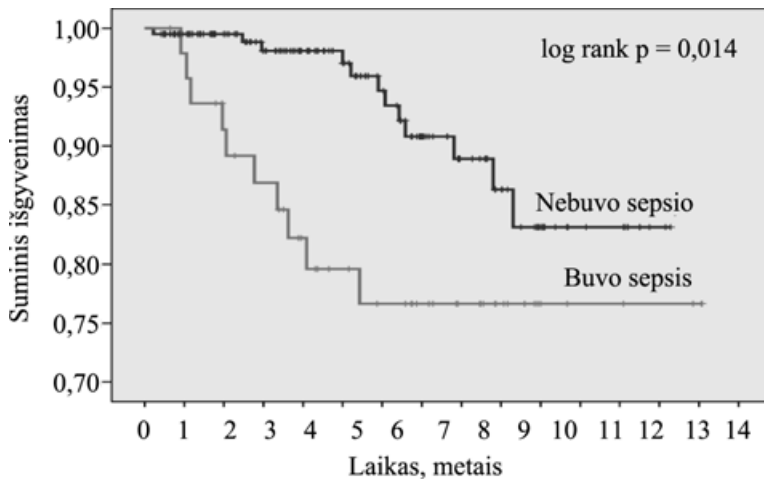
4.7.16 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ pacientų ($n = 249$) **inkstų išgyvenimo** (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuotu ir gydytu ūminiu atmetimu

Nustatėme, kad „sėkmingos transplantacijos grupės“ **transplantuotų inkstų išgyvenimą** (atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) iš donoro veiksmų neigiamą įtaką darė tik donoro arterinės hipertenzijos anamnezė (log rank $p=0,003$) (4.7.17 pav.). Kiti veiksniai statistiškai reikšmingo poveikio inkstų išgyvenimui neturėjo.



4.7.17 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n = 249$) (atmetus pacientus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) **transplantuotų inkstų išgyvenimo** ryšys su donoro arterinės hipertenzijos anamneze

Recipientų išgyvenimas. Ištyrus veiksnius, galinčius turėti įtakos **recipientų išgyvenimui**, nustatyta, kad tik sepsis (log rank $p=0,014$) ambulatoriniu laikotarpiu reikšmingai susijęs recipientų išgyvenimu (4.7.18 pav.)



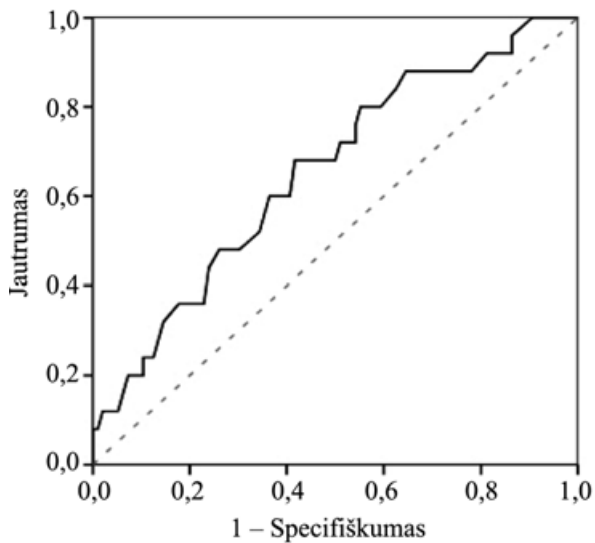
4.7.18 pav. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ ($n = 249$) **recipientų išgyvenimo** ryšys su ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuotu sepsiu

Norėdami atskirai išanalizuoti recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas po stacionarinio laikotarpio veikė ($n = 249$) – „sėkmingos transplantacijos grupės“, inkstų transplantacijos išeitis ir priežastis, trumpinančias inkstų ir recipientų išgyvenimą bei išgyvenimo prognozės galimybes, recipientus suskirstėme į dvi grupes: I grupė – recipientai, kurių transplantuotas inkstas veikė > 5 metus ($n = 25$); II grupė – recipientai, kurių transplantuotas inkstas veikė < 5 metus ($n = 100$).

Statistiškai reikšmingo skirtumo I ir II grupėje, tiriant recipientų amžių ($p = 0,904$), lytį ($p = 0,268$), KMI ($p = 0,379$), pakaitinės inkstų terapijos metodą ($p = 0,455$), pasiskirstymą pagal pagrindinę inkstų nepakankamumą sukėlusią ligą ($p = 0,543$), dializės trukmę iki transplantacijos ($p = 0,783$), atliktų transplantacijų skaičių ($p = 0,209$), šaltos išemijos trukmę ($p = 0,530$) bei antikūnų skyrimą įvadinei imunosupresijai ($p = 0,295$), negauta. Grupės reikšmingai nesiskyrė ir vertinant antiCMV IgG ($p = 0,241$), antiHbcor IgG ($p = 0,897$), antiHBs ($p = 0,557$) bei antiHCV IgG statusą ($p = 0,538$) prieš inksto transplantaciją.

Palyginome donorų amžių minėtose grupėse. Recipientų grupėje, kurių transplantuotas inkstas funkcionavo trumpiau nei 5 metus, **donorai** buvo statistiškai reikšmingai **vyresni**, nei tų, kurių inkstas veikė daugiau nei 5 metus ($46,0 \pm 15,8$ m. lyginant su $37,3 \pm 15,0$ m., $p=0,012$). Atlikę ROC

analizę, nustatėme slenkstinę donoro amžiaus ribą – 40 metų, t. y. tokia reikšmė, kai grupės atsiskiria didžiausiu tikslumu (minimalus klaidingai neigiamas ir klaidingai teigiamas rezultatas) (4.7.19 pav.). Šiame taške jautrumas – 68,0 proc., specifiškumas – 58,3 proc. (plotas po ROC kreive – 65,5 proc.). Nustatėme, kad slenkstinis donorų amžius 40 metų yra riba, nuo kurios, didėjant donoro amžiui, ženkliai mažėjo mūsų tiriamų recipientų inkstų išgyvenimo daugiau nei 5 m. šansų santykis.



4.7.19 pav. ROC kreivė, prognozuojanti donoro amžių, recipientų grupėms pagal inkstų funkcionavimo laiką

Grupėje recipientų, kurių transplantuotas inkstas veikė < 5 m., donorų mažiau nei 40 metų amžiaus buvo 32,0 proc., o 40 ir vyresnių donorų – 68,0 proc. ($p = 0,001$). Galime prognozuoti, kad esant vyresniam nei 40 metų donorui, ŠS, kad transplantuotas inkstas išgyvens mažiau nei 5 metus, yra 2,975 didesnis [95 proc. PI 1,170–7,564, $p = 0,022$].

Nustatyta, kad **HLA nesuderinamumas** reikšmingai skyrėsi mažiau nei 5 metus funkcionavusių inkstų grupėje, lyginant su daugiau negu 5 metus veikusių inkstų recipientų grupe ($p = 0,039$). Remiantis mediana nustatyta slenkstinė HLA nesutapimų riba – 3 (jautrumas – 50,0 proc., specifiškumas – 71,1 proc.). Jei HLA nesutapimų skaičius buvo daugiau nei 3, tai 50 proc. transplantuotų inkstų išgyveno mažiau nei 5 metus, o daugiau nei 5 metus – 28,9 proc. ($p = 0,049$). Atlikus binarinę logistinę regresinę analizę gauta, kad esant daugiau nei 3 nesutapimams pagal HLA sistemą, ŠS yra

2,464 [95 proc. PI 0,989–6,139, $p = 0,053$] didesnis, kad transplantuotas inkstas išgyvens mažiau nei 5 metus.

Recipientų **arterinė hipertenzija** buvo susijusi su trumpesniu transplantuotų inkstų išgyvenimu (grupėje, kurių transplantuotas inkstas veikė > 5 m. buvo 74,4 proc. recipientų su arterine hipertenzija, o < 5 m. inkstų išgyvenimo grupėje – 100 proc.; $p = 0,013$).

Grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi atsižvelgiant į inksto funkciją tuoj po transplantacijos, vertinant **vėluojančią transplantuoto inksto funkciją**. Grupėje, kur transplantuotas inkstas išgyveno daugiau kaip 5 m. vėluojanti inksto funkcija stebėta – 18,0 proc., o grupėje, kurioje inkstas išgyveno mažiau nei 5 m. – 40,0 proc. ($p = 0,018$). Atlikus vieno veiksnio logistinę regresinę analizę, galima prognozuoti, kad esant vėluojančiai transplantuoto inksto funkcijai, šansų santykis, kad inkstas išgyvens mažiau nei 5 m. yra 3,037 didesnis [95 proc. PI 1,176–7,845, $p = 0,022$] (4.7.1 lentelė).

4.7.1 lentelė. Vienveiksni binarinė logistinė regresinė analizė, prognozuojanti trumpesnę nei 5 metai transplantuotų inkstų išgyvenimą

Analizuojami požymiai	ŠS [95 proc. PI]	p
Donoro amžius >40 m.	2,975 [1,170–7,564]	0,022
HLA nesuderinamumas >3	2,464 [0,989–6,139]	0,053
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	3,037 [1,176–7,845]	0,022

Ilgesnės bei trumpesnės transplantuotų inkstų išgyvenimo trukmės grupės, esant komplikuotai pooperacinei eigai ($p = 0,221$), ūminiam atmetimui pooperaciniu laikotarpiu ($p = 0,169$) reikšmingai nesiskyrė. Analizuojant **ambulatorinio laikotarpio** komplikacijas, recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas išgyveno > 5 m. ir < 5 metus, atsižvelgiant į ūminio atmetimo ($p = 0,171$), šlapimo takų infekcijų ($p = 0,925$), sepsio ($p = 0,412$), pneumonijų ($p = 0,817$), onkologinių ligų ($p = 0,057$), imunosupresijos sąlygotų komplikacijų ($p = 0,788$), CMV infekcijos ($p = 0,916$), CMV ligos ($p = 0,309$), kardiovaskulinės sistemos komplikacijų dažnį ($p = 0,920$) bei į stacionarizavimų skaičių po transplantacijos ($p = 0,430$), taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Prognozuojant trumpesnę transplantuotų inkstų funkcionavimą (mažiau nei 5 m.), remiantis vienveiksni logistinės regresijos duomenimis, daugiaveiksni regresijos modelio analizei parinkti šie parametrai: donoro amžius, HLA nesuderinamumas, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija.

Sudarytas daugiaveiksni logistinės regresinės analizės modelis, kuriuo remiantis prognozuojama 82,1 proc. teisingų reikšmių. Trumpesnis nei 5 m.

transplantuotų inkstų išgyvenimas tikėtinas esant vyresniam nei 40 m. amžiaus donorui ($r = 1,285$, $p = 0,014$), vėluojančiai transplantuoto inksto funkcijai ($r = 1,110$, $p = 0,036$) ir didesniai nei 3 nesutapimų skaičiui pagal HLA sistemą ($r = 1,132$, $p = 0,027$). Daugiaveiksnės logistinės regresijos modelis pateiktas 4.7.2 lentelėje.

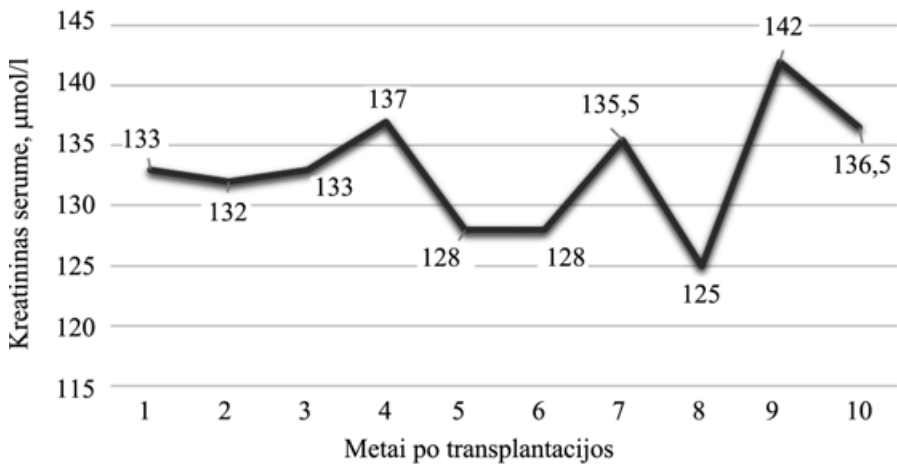
4.7.2 lentelė. *Daugiaveiksnės logistinės regresinės analizės modelis, prognozuojantis trumpesnę nei 5 metai transplantuotų inkstų išgyvenimą, atsižvelgiant į vėluojančią transplantuoto inksto funkciją, donoro amžių ir nesutapimų pagal HLA skaičių*

Analizuojami požymiai	ŠS [95 proc. PI]
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija nebuvo buvo	1 3,035 [1,076–8.560]
Donoro amžius, metai < 40 m. > 40 m.	1 3,615 [1,302–10.036]
Nesutapimai pagal HLA ≤ 3 > 3	1 3,101 [1.140–8.436]

Konstanta = $-2,848$, $p < 0,001$. Modelio prognostinė reikšmė – 82,1 proc.

4.8. Transplantuotų inkstų funkcija po transplantacijos, pirmų–trečių potransplantacinių metų GFG pokytis bei 1 m. po transplantacijos inkstų funkciją nulemiančių veiksnių analizė

Nagrinėjant transplantuotų inkstų funkciją įvairiais potransplantaciniais laikotarpiais, nustatyta kreatinino serume ($\mu\text{mol/L}$) mediana metiniuose patikrinimuose (4.8.1 pav.). Žemiausia kreatinino serume mediana nustatyta praėjus 8 metams po inksto transplantacijos ($125 \mu\text{mol/L}$), o didžiausia mediana – po 9 metų po transplantacijos ($142 \mu\text{mol/L}$).



4.8.1 pav. *Recipientų kreatinino kraujo serume mediana pagal laiką po transplantacijos*

Norėdami išanalizuoti galimas transplantuotų inkstų funkcijos sutrikimo priežastis bei lėtinės inkstų ligos progresavimo greitį po inksto transplantacijos, atrinkta recipientų grupė (≥ 18 metų pacientai, kurių transplantuotas inkstas veikė bent 1 metus, mažiausias stebėjimo laikotarpis – 2 metai, $n = 182$) ir apskaičiuotas GFG (CKD-EPI) po 1, 3, 5, 7, 10 metų po transplantacijos. Praėjus vieniems metams po transplantacijos ($n = 182$) vidutinis GFG buvo $52,0 \pm 18,7$ ml/min/1,73 m²; po 3 m. po transplantacijos ($n = 153$) – $51,5 \pm 21,4$ ml/min/1,73 m²; po 5 m. po transplantacijos ($n = 100$) – $52,4 \pm 21,2$ ml/min/1,73 m²; po 7 metų po transplantacijos ($n = 62$) – $49,2 \pm 20,3$ ml/min/1,73 m²; 10 m. po transplantacijos ($n = 16$) – $49,7 \pm 21,1$ ml/min/1,73 m². GFG vidutiniškai sumažėjo laikotarpiu **nuo 1 m. iki 3 metų** po transplantacijos $0,65 \pm 15,1$ ml/min/1,73 m² ($p = 0,597$); laikotarpiu **nuo 1 m. iki 5 m.** po transplantacijos sumažėjo $0,27 \pm 15,5$ ml/min/1,73 m² ($p = 0,960$); laikotarpiu **nuo 1 m. iki 7 m.** po transplantacijos sumažėjo $5,03 \pm 15,8$ ml/min/1,73 m² ($p = 0,015$); laikotarpiu **nuo 1 m. iki 10 m.** po transplantacijos sumažėjo $15,9 \pm 20,7$ ml/min/1,73 m² ($p = 0,008$). Statistiškai reikšmingai skyrėsi GFG dydis lyginant pirmus ir septintus ($p = 0,015$), trečius ir septintus ($p = 0,013$), trečius ir dešimtus ($p = 0,004$), penktus ir septintus ($p = 0,003$) bei pirmus ir dešimtus ($p = 0,008$) potransplantacinius metus.

Apskaičiuotas GFG kitimas tarp pirmų ir trečių metų po transplantacijos ($\Delta 1-3\text{GFG}$) ir per sekančius 2 metus (t.y. tarp 3 ir 5 metų po inksto transplantacijos) ($\Delta 3-5\text{GFG}$). GFG sumažėjimu laikyta – GFG reikšmės sumažėjimas ≥ -1 ml/min/1,73 m² per 2 metus, GFG pokytis tarp -1 ir

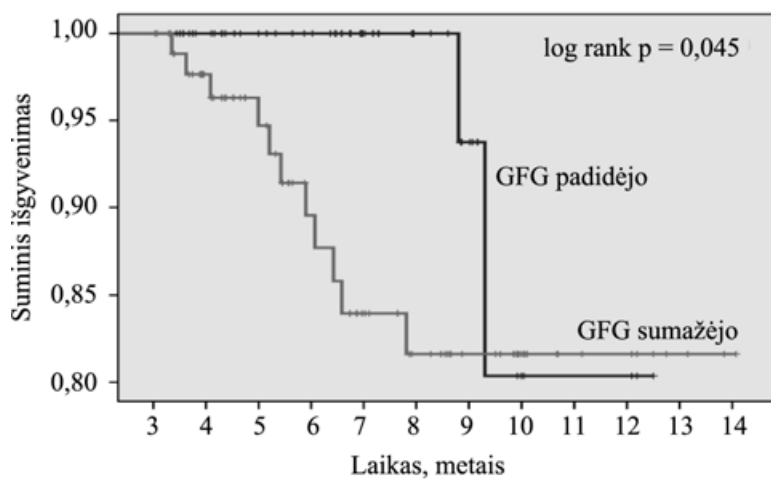
1 ml/min/1,73 m² per 2 metus laikytas stabiliu (nepakitusių), GFG padidėjimu laikytas GFG pokytis > 1 ml/min/1,73 m² per 2 metus. Duomenys pateikti 4.8.1 lentelėje. Tarp pirmų ir trečių potransplantacinių metų ($\Delta 1-3$ GFG) – beveik 50 proc. recipientų GFG sumažėjo, o iš jų, tiems, kuriems sekančius metus inkstas funkcionavo – GFG išliko stabilus – 9,8 proc., o 48,8 proc. – padidėjo. Tarp pirmų ir trečių metų po transplantacijos GFG išliko stabilus 7,8 proc. recipientų, padidėjo – 42,5 proc.

4.8.1 lentelė. GFG pokytis tarp 1 ir 3 metų bei tarp 3 ir 5 metų po transplantacijos

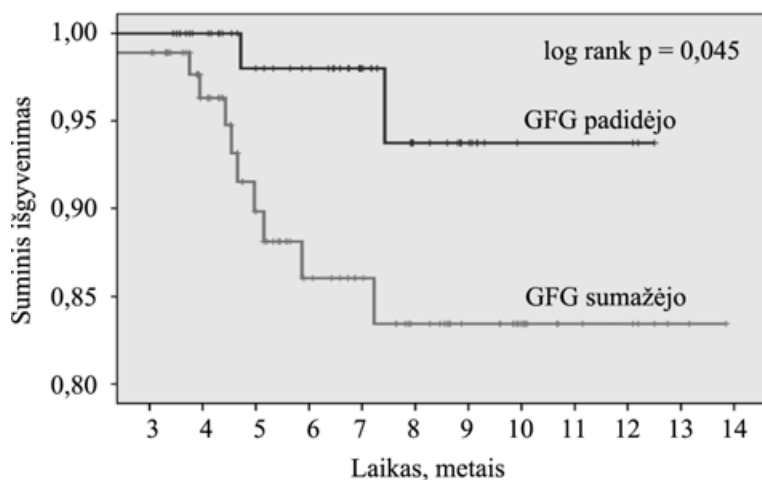
GFG pokytis tarp pirmų ir trečių metų po transplantacijos ($\Delta 1-3$ GFG)	GFG pokytis tarp 3 ir 5 metų po inksto transplantacijos ($\Delta 3-5$ GFG)
GFG sumažėjo: 49,7 proc. (n = 76)	GFG sumažėjo 41,5 proc. GFG stabilus 9,8 proc. GFG padidėjo 48,8 proc.
GFG stabilus : 7,8 proc. (n = 12)	GFG sumažėjo 60 proc. GFG stabilus 0 proc. GFG padidėjo 40 proc.
GFG padidėjo: 42,5 proc. (n = 65)	GFG sumažėjo 61,2 proc. GFG stabilus 6,1 proc. GFG padidėjo 32,7 proc.

Neparametrinis Wilcoxon'o testas $z = -1,433$; $p = 0,152$.

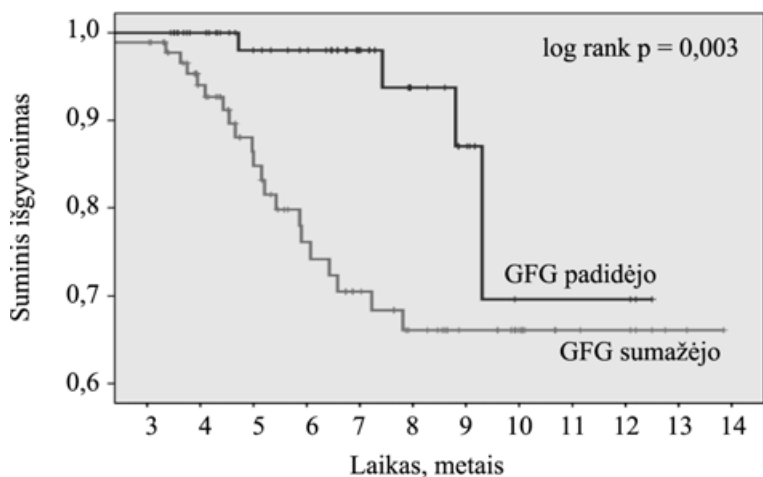
Tiriant įvairius recipientų, donoro bei imunologinius veiksnius, galėjusius turėti įtakos GFG pokyčio reikšmei, statistiškai reikšmingo GFG pokyčio tarp pirmų ir trečių metų po transplantacijos vertinant recipientų ($p = 0,111$) bei donoro amžių ($p = 0,142$), recipientų lytį ($p = 0,426$), HLA nesutapimų skaičių ($p = 0,301$), vėluojančią transplantuoto inksto funkciją ($p = 0,163$), ūmines atmetimo reakcijas tiek ankstyvuojančiu stacionariu ($p = 0,371$), tiek ambulatoriniu laikotarpiu ($p = 0,520$), komplikotą pooperacinę eigą ($p = 0,647$), antikūnų skyrimą įvadinei imunosupresijai ($p = 0,373$), šlapimo takų infekcijas ambulatoriniu laikotarpiu ($p = 0,543$), onkologines komplikacijas ambulatoriniu laikotarpiu ($p = 0,095$), imunosupresijos režimą ($p = 0,182$), KMI ($p = 0,184$), negauta. Lyginant **recipientų** (log rank $p = 0,045$) (4.8.2 pav.), bei **inkstų išgyvenimą** (bendrą (log rank $p = 0,003$)) (4.8.3 pav.) ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,045$)) (4.8.4 pav.), GFG padidėjimo bei GFG sumažėjimo grupėse, gauti reikšmingi skirtumai.



4.8.2 pav. Recipientų išgyvenimas, atsižvelgiant į pirmų–trečių potransplantacinių metų GFG pokytį

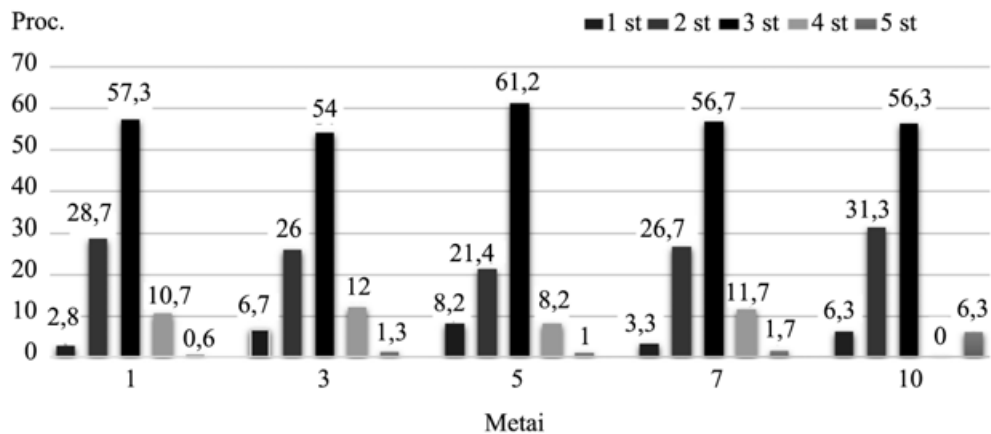


4.8.3 pav. Bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas, atsižvelgiant į pirmų–trečių potransplantacinių metų GFG pokytį



4.8.4 pav. Transplantuotų inkstų išgyvenimas, atsižvelgiant į pirmų–trečiųjų potransplantacinių metų GFG pokytį, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu

Lėtinės inkstų ligos stadijos pagal GFG po 1 metų po inkstų transplantacijos pasiskirstė taip: 1 stadija – 2,8 proc., 2 stadija – 28,7 proc., 3 stadija – 57,3 proc., 4 stadija – 10,7 proc. ir 5 stadija – 0,6 proc. Po 3, 5, 7 ir 10 m. po transplantacijos išliko panašus pasiskirstymas: daugiau nei pusei recipientų buvo nustatyta 3 stadijos lėtinė transplantuoto inksto liga. Visi procentiniai dydžiai pateikiami 4.8.5 pav.



4.8.5 pav. Lėtinės transplantuotų inkstų ligos stadijų procentinis pasiskirstymas po 1, 3, 5, 7 ir 10 metų po inkstų transplantacijos LSMUL KK recipientams

Siekdami nustatyti ir išanalizuoti priežastis, galinčias turėti įtakos transplantuotų inkstų funkcijai, tiesinės linijinės regresinės analizės būdu išskyrėme veiksnius, nulemiančius GFG po 1 metų po inkstų transplantacijos. 4.8.2 lentelėje parodytas veiksnių, susijusių su GFG pokyčiu, regresijos koeficientas ir standartinė paklaida. Regresijos koeficientas parodo sąveiką (kintamasis $\times$ laikas). Mūsų tirtiems kintamiesiems, koeficientas yra vidutinis GFG pokytis (sumažėjimas), kai, turintis įtakos veiksnys, pakinta vienetu, ir teigiama, kad kiti kintamieji nekinta (yra fiksuoti).

4.8.2 lentelė. Veiksnių, galinčių nulemti GFG po 1 metų po inkstų transplantacijos, dažnių ir procentinis pasiskirstymas bei vienveiksne tiesinė linijinė regresinė analizė

Veiksnys	Vidurkis $\pm$ SN / proc.	Regresijos koeficientas $\pm$ SP	p
Recipiento amžius	43,7$\pm$11,3	-0,522$\pm$0,117	<0,001
Recipiento lytis (vyr./mot.)	61/39	0,958 $\pm$ 2,846	0,737
Donoro amžius	39,9$\pm$16,1	-0,399$\pm$0,096	<0,001
KMI (recipientų)	25,0$\pm$0,3	-1,291$\pm$0,303	<0,001
Nesutapimai pagal HLA	3,29 $\pm$ 0,1	3,088 $\pm$ 1,683	0,068
Antikūnų terapija (ne/taip)	17,0/83,0	-0,871 $\pm$ 3,694	0,814
Komplikuota pooperacinė eiga (ne/taip)	39,6/60,4	-3,211 $\pm$ 2,830	0,258
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija (ne/taip)	79,7/20,3	-10,634$\pm$3,358	0,002
Ūminė atmetimo reakcija (ankstyvuojančiu stacionariu laikotarpiu) (ne/taip)	90,7/9,3	-16,074$\pm$4,619	0,001
Ūminė atmetimo reakcija (ambulatoriniu laikotarpiu) (ne/taip)	89,0/11,0	-8,715$\pm$4,495	0,037
Imunosupresijos sukeltos komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu) (ne/taip)	44,5/55,5	-0,458 $\pm$ 0,233	0,051
CMV infekcija (ambulatoriniu laikotarpiu) (ne/taip)	82,4/17,6	-1,95 $\pm$ 3,645	0,593
Šlapimo takų infekcija (ambulatoriniu laikotarpiu)	39,0/61,0	-2,406$\pm$0,975	0,015

SP – standartinė paklaida, SN – standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas.

Vienveiksne analizėje veiksniai koreliuojantys su GFG 1 metai po inksto transplantacijos buvo: recipiento ir donoro amžius, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, ūminė atmetimo reakcija ankstyvuojančiu pooperaciniu ir ambulatoriniu laikotarpiu, šlapimo takų infekcijos ambulatoriniu laikotarpiu, KMI. Recipiento amžiui padidėjus vienais metais, GFG po

1 metų po transplantacijos sumažėjo 0,522 ml/min/1,73 m², o vienais metais padidėjus donoro amžiui – GFG sumažėjo 0,399 ml/min/1,73m². Reikšmingiausią neigiamą GFG pokytį praėjus 1 metams po inksto transplantacijos nulėmė ūminė atmetimo reakcija stacionariniu laikotarpiu (GFG sumažėjo 16,074 ml/min/1,73 m²). Ryškų statistiškai reikšmingą GFG sumažėjimą lėmė ir vėluojanti inksto funkcija (GFG sumažėjo 10,634 ml/min/1,73 m²) bei ambulatoriniu laikotarpiu per pirmus potransplantacinius metus diagnozuota ir gydyta ūminė atmetimo reakcija (GFG sumažėjo 8,715 ml/min/ 1,73 m²). Statistiškai reikšmingo ryšio tarp inkstų funkcijos po 1 metų po transplantacijos negauta su: HLA nesutapimų skaičiumi, recipiento lytimi, komplikuota pooperacine eiga, antikūnų skyrimu, imunosupresijos komplikacijomis, CMV infekcija bei onkologinėmis ligomis ambulatoriniu periodu.

Daugiaveiksnės regresinės analizės metu nustatyti donoro, recipiento ir imunologiniai veiksniai, kurie yra susiję su GFG praėjus 1 metams po inkstų transplantacijos (4.8.3 lentelė).

4.8.3 lentelė. Tiesinė linijinė daugiaveiksnė regresinė analizė, prognozuojanti transplantuotų inkstų funkciją 1 metai po inkstų transplantacijos

Veiksniai	Regresijos koeficientas ± SP	p
Recipiento amžius	–0,342±0,120	0,005
Donoro amžius	–0,294±0,078	<0,001
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	–9,116±3,078	0,003
KMI	–0,791±0,306	0,010

Konstanta 100,428; p < 0,001.

Daugiaveiksnės regresijos modelio determinacijos koeficientas r² = 0,248.

SP – standartinė paklaida.

KDIGO 2012 gairėse ekspertai nurodo, kad jei tris ir daugiau mėnesių GFG (CKD-EPI) yra < 60 ml/min/1,73 m², laikoma, kad pacientas serga lėtine inkstų liga [208]. Todėl ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFG reikšmė pasirinkta, kaip geros transplantuoto inksto funkcijos rodiklis.

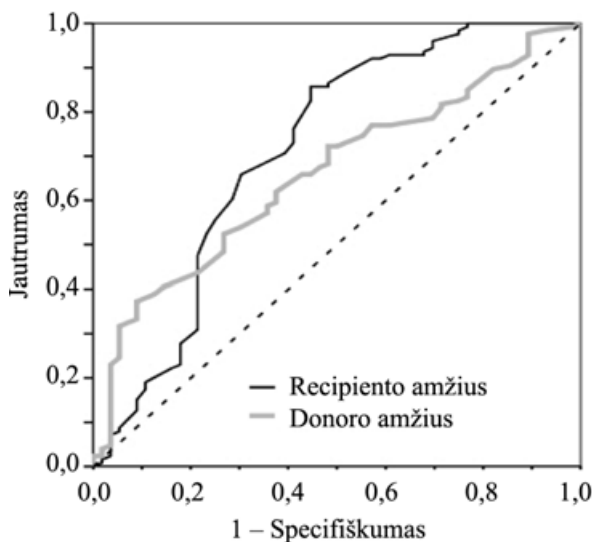
Norėdami įvertinti veiksnius, galinčius nulemti blogesnę inkstų funkciją po transplantacijos, remdamiesi KDIGO 2012 gairėmis [208] ir suskaičiavę GFG po 1 metų po transplantacijos, recipientus suskirstėme į 2 grupes: I grupė (n = 56) – GFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²; II grupė (n = 122) – GFG < 60 ml/min/1,73 m². Donorų ir recipientų demografinių bei klinikinių parametrų palyginimas šiose grupėse pateiktas 4.8.4 lentelėje.

4.8.4 lentelė. Pacientų grupių pagal GFG po 1 metų po inkstų transplantacijos demografinių, klinikinių donorų ir recipientų parametrų bei potransplantacinių komplikacijų palyginimas

Veiksnyss	I grupė GFG 60 ir daugiau ml/min/1,73 m ² (n=56)	II grupė GFG mažiau 60 ml/min/1,73 m ² (n=126)	p reikšmė
	vidurkis ± SN arba proc.	vidurkis ± SN arba proc.	
Donoro amžius (m)	33,96±14,64	42,48±16,05	0,001
Recipiento amžius (m)	37,43±13,15	46,58±9,08	<0,001
KMI (kg/m²)	22,93±3,94	25,99±4,27	<0,001
anti HCV IgG (+)	5,5 proc.	5,6 proc.	0,978
anti CMV IgG (+)	82,1 proc.	88,9 proc.	0,214
anti HBcor IgG (+)	20,0 proc.	21,4 proc.	0,828
anti HBs (+)	67,9 proc.	58,5 proc.	0,241
Nesutapimai pagal HLA	3,50±0,88	3,19±0,79	0,023
Dializės trukmė prieš transplantaciją (mėn.)	31,62±24,72	33,64±26,86	0,634
Šaltos išemijos trukmė (val.)	20,70±4,36	21,09±3,62	0,561
Antikūnų terapija įvadinei imunosupresijai	83,9 proc.	82,5 proc.	0,818
Komplikuota pooperacinė eiga	53,6 proc.	63,5 proc.	0,206
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	7,1 proc.	25,4 proc.	0,004
Ūminė atmetimo reakcija (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu)	1,8 proc.	12,7 proc.	0,020
Ūminė atmetimo reakcija (ambulatoriniu laikotarpiu)	5,4 proc.	13,5 proc.	0,105
Imunosupresijos sukeltos komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu)	42,9 proc.	61,1 proc.	0,022
Šlapimo takų infekcija (ambulatoriniu laikotarpiu)	50,0 proc.	65,9 proc.	0,043
Onkologinės komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu)	10,7 proc.	6,3 proc.	0,308
Kardiovaskulinės komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu)	16,1 proc.	28,6 proc.	0,071

Vertintas ir imunosupresijos režimas GFG grupėse, tačiau dviejose imunosupresinio režimo grupėse pacientų nebuvo, todėl šis veiksnys į lyginamąją analizę neįtrauktas. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp GFG 60 ir > 60 ml/min/1,73 m² ir GFG < 60 ml/min/1,73 m² grupių stebėtas lyginant donoro ir recipientų amžių, KMI, nesutapimų pagal HLA sistemą skaičių, vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos, ūminės atmetimo reakcijos (ankstyvuojų stacionariu laikotarpiu) bei ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuotų šlapimo takų infekcijų ir imunosupresijos sukeltų komplikacijų procentinius pasiskirstymus. Šiems veiksniams atlikta vieno veiksnio logistinė regresinė analizė. Praėjus 1 m. po inksto transplantacijos, tiek recipientai, tiek donorai buvo vyresni blogesnės inkstų funkcijos grupėje (atitinkamai, $p < 0,001$ ir $p = 0,009$).

Remiantis binarine logistine regresine analize galime prognozuoti, kad šansų santykis blogesnei transplantuoto inksto funkcijai po 1 metų po transplantacijos (GFG < 60 ml/min/1,73m²), esant vyresniam nei 40 metų recipientui, didesnis 4,591 [95 proc. PI 2,345–8,990, $p < 0,001$], o vyresniam nei 50 metų donorui – 4,455 [95 proc. PI 1,868–10,624, $p < 0,001$]. ROC testo prognozuojamų reikšmių ir jų charakteristikų pasiskirstymas pateiktas 4.8.6 pav. ir 4.8.5 lentelėje.



4.8.6 pav. ROC kreivės, prognozuojančios recipientų ir donoro amžių, atsižvelgiant į recipientų grupes pagal GFG po 1 metų po inksto transplantacijos

4.8.5 lentelė. ROC testo prognozuojamų reikšmių ir jų charakteristikų pasiskirstymas, atsižvelgiant į GFG grupes po 1 m. po inksto transplantacijos

Parametras	Plotas po ROC kreive (proc.)	Jautrumas/specifiškumas (proc.)	GFG: ≥ 60 / < 60 ml/min/1,73 m ² (proc.)	p reikšmė	GFG<60 ml/min/1,73 m ² ŠS [95% PI]
Recipiento amžius > 40 metų	71,5	80,7/ 52,4	41,1/76,2	<0,001	4,591 [2,345–8,990]
Donoro amžius > 50 metų	66,0	90,4/ 39,2	8,9/37,3	<0,001	4,455 [1,868–10,624]

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

Vienveiksni logistinės regresijos būdu (lentelė 4.7.6) taip pat nustatyta, kad KMI padidėjus vienetu, gaunamas reikšmingas šansų santykis 1,221 [95 proc. PI 1,110–1,342, $p < 0,001$], kad transplantuoto inksto GFG po 1 metų po transplantacijos bus < 60 ml/min/1,73 m². Transplantuoto inksto funkcija po 1 metų po transplantacijos bus prastesnė, jei diagnozuota vėluojanti transplantuoto inksto funkcija – ŠS 4,613 [95 proc. PI 1,548–13,744, $p = 0,006$], jei ambulatoriniu laikotarpiu buvo imunosupresijos sukeltos komplikacijos ŠS 2,095 [95 proc. PI 1,106–3,970, $p = 0,023$], šlapimo takų infekcija – ŠS 1,930 [95 proc. PI 1,017–3,662, $p = 0,044$]. Didžiausias šansų santykis (ŠS 8,000 [95 proc. PI 1,034–61,898, $p = 0,046$]), kad po 1 metų po inksto transplantacijos GFG bus < 60 ml/min/1,73 m², atsiranda kai ankstyvuoju stacionariu laikotarpiu diagnozuojama ūminė transplantuoto inksto atmetimo reakcija. Nesutapimų pagal HLA sistemą skaičius statistiškai reikšmingai didesnis buvo geresnės inkstų funkcijos grupėje ($p = 0,019$). Nustatyta, kad didėjant HLA nesutapimų skaičiui, šansų santykis, kad transplantuoto inksto GFG po 1 metų po transplantacijos bus < 60 ml/min/1,73m², mažėja (ŠS 0,628 [95 proc. PI 0,418–0,945, $p = 0,026$]).

4.8.6 lentelė. Vienveiksė logistinė regresinė analizė, prognozuojanti GFG < 60 ml/min/1,73 m² po 1 metų po inksto transplantacijos

Analizuojami požymiai	ŠS [95 proc. PI]	p reikšmė
Ūminė transplantuoto inksto atmetimo reakcija (ankstyvuoju stacionariu laikotarpiu)	8,000 [1,034–61,898]	0,046
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija	4,613 [1,548–13,744]	0,006
Imunosupresijos sukeltos komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu)	2,095 [1,106–3,970]	0,023
Šlapimo takų infekcija (ambulatoriniu laikotarpiu)	1,930 [1,017–3,662]	0,044
KMI	1,221 [1,110–1,342]	<0,001
HLA nesutapimai	0,628 [0,418–0,945]	0,026

I daugiaveiksės logistinės regresinės analizės modelį įtraukti visi kintamieji, kurie vienveiksėje logistinėje regresinėje analizėje statistiškai reikšmingai prognozavo blogesnę transplantuoto inksto funkciją (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) po 1 m. po transplantacijos. Blogesnę transplantuotų inkstų funkciją po 1 metų po transplantacijos tikėtina esant imunosupresijos sukeltoms komplikacijoms ambulatoriniu periodu ($r = 0,638$, $p = 0,100$), vėluojančiai transplantuoto inksto funkcijai ($r = 1,682$, $p = 0,009$), vyresniam nei 40 m. recipientui ($r = 2,004$, $p < 0,001$), ūminei atmetimo reakcijai pooperaciniu ankstyvuoju laikotarpiu ($r = 2,593$, $p = 0,024$) ir esant donorui vyresniam nei 50 m. ($r = 1,857$, $p = 0,001$). Daugiaveiksės logistinės regresijos modelis, kuriuo prognozuojama 79,1 proc. teisingų reikšmių [R^2 (Cox & Snell) = 0,280, R^2 (Nagelkerke) = 0,395] pateiktas 4.8.7 lentelėje.

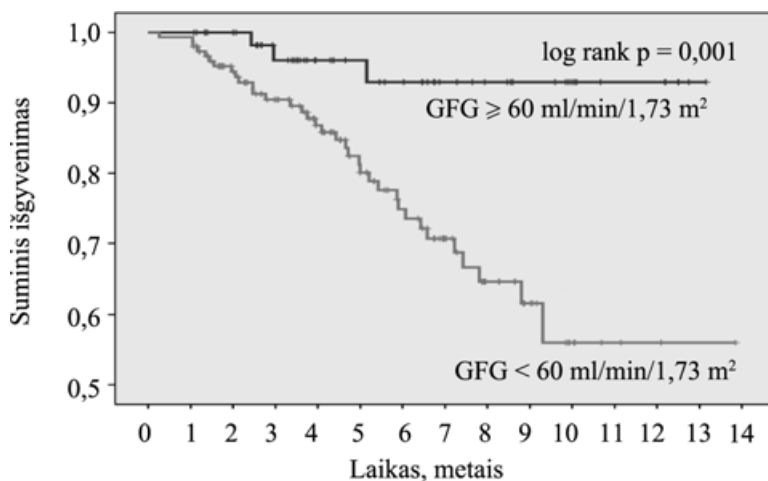
4.8.7 lentelė. Daugiaveiksnės logistinės regresinės analizės modelis, prognozuojantis $GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ po 1 metų po inksto transplantacijos

Analizuojami požymiai	ŠS[95 proc. PI]
Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija nebuvo buvo	1 5,376 [1,533-18,849]
Recipientų amžius, metai < 40 > 40	1 7,417 [3,255-16,901]
Ūminė transplantuoto inksto atmetimo reakcija (ankstyvuojančiu stacionariu laikotarpiu) nebuvo buvo	1 13,370 [1,411-126,733]
Imunosupresijos sukeltos komplikacijos (ambulatoriniu laikotarpiu) nebuvo buvo	1 1,893 [0,885-4,048]
Donoro amžius, metai < 50 > 50	1 6,407 [2,153-19,065]

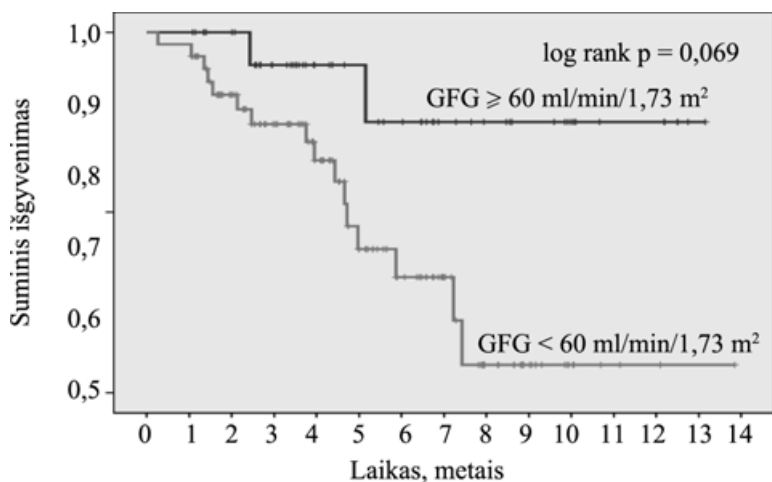
Konstanta = -1,502, $p < 0,001$. Modelio Nagelkerke $r^2 = 0,395$, Cox & Snell $r^2 = 0,280$, bendras prognozavimo procentas 79,1.

Kaplano–Mejerio metodu apskaičiuoti **inkstų ir recipientų išgyvenimo** rodikliai. Nevertintas išgyvenimas po 1 m., nes suformuota recipientų grupė, kurių transplantuotas inkstas po transplantacijos veikė bent 1 metus.

Transplantuotų **inkstų išgyvenimo** rodikliai pateikti 4.8.7 ir 4.8.8 pav.



4.8.7 pav. Bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas, atsižvelgiant į GFG grupes po 1 m. po inksto transplantacijos

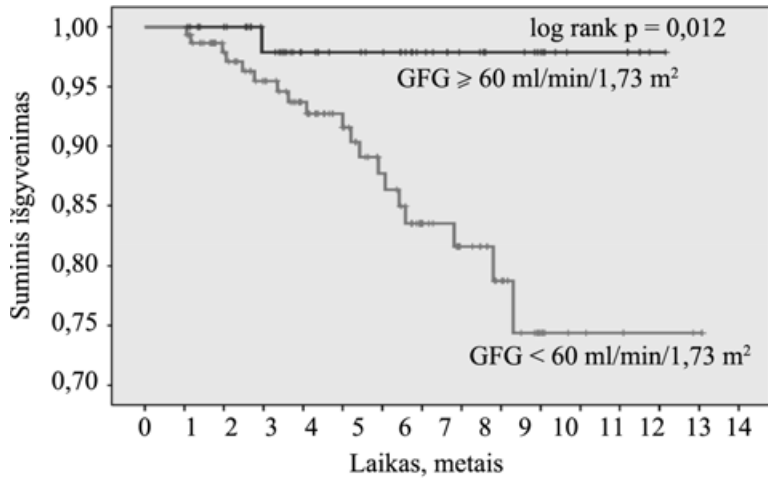


4.8.8 pav. Transplantuotų inkstų išgyvenimas, atsižvelgiant į GFG grupes po 1 m. po inksto transplantacijos, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu

Bendras transplantuotų **inkstų išgyvenimas**, ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFG grupėje, buvo po 3 m. – 96 proc., po 5 m. – 96 proc., po 7 m. – 92,9 proc., po 10 m. – 92,9 proc., o < 60 ml/min/1,73 m² GFG grupėje po 3 m. – 90,4 proc., po 5 m. – 80,1 proc., po 7 m. – 70,7 proc., po 10 m. – 56 proc. Šių grupių bendras **inkstų išgyvenimas** statistiškai patikimai skyrėsi (log rank p = 0,001), tačiau skirtumo negauta atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank p=0,069).

Kaplano–Mejerio **recipientų išgyvenimo** kreivės, skirtingose transplantuoto inksto funkcijos pagal GFG po 1 m. po transplantacijos grupėse, pateiktos 4.8.9 pav.

Bendras transplantuotų **recipientų išgyvenimas**, ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFG grupėje, po 3, 5, 7 ir 10 m. po transplantacijos buvo 97,9 proc., o < 60 ml/min/1,73 m² GFG grupėje po 3m. po transplantacijos – 95,5 proc., po 5 m. – 91,6 proc., po 7 m. – 83,5 proc., po 10 m. – 74,4 proc. Recipientų išgyvenimą šiose grupėse reikšmingai skyrėsi (log rank p = 0,012): ilgesnis recipientų išgyvenimas nustatytas ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFG grupėje.



4.8.9 pav. Recipientų išgyvenimas, atsižvelgiant į GFG grupes po 1 m. po inksto transplantacijos

5. DARBO REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Tyrime dalyvavusių inkstų recipientų bei donorų demografinių ir klinikinių duomenų aptarimas

Dešimties metų Kauno klinikų transplantacijos centro rezultatai buvo paskelbti žurnale „Medicina“ 2010 m. [27]. Nuo 2010 m. iki tyrimo pabaigos inksto transplantacijų skaičius Kauno klinikose išaugo daugiau nei 40 proc. (prisidėjo 127 inksto transplantacijos). Lyginant su dešimties metų Kauno klinikų inkstų transplantacijos duomenimis, pacientai nei pagal lyties pasiskirstymą, nei pagal amžių, HLA nesutapimų skaičių, pakartotinių transplantacijų skaičių nesiskyrė. Taip pat nesiskyrė pakaitinės inkstų terapijos trukmės vidurkis iki inksto transplantacijos. Per pastaruosius tris metus atsirado pacientų, kuriems atlikta jau trečia inksto transplantacija (2 pacientai). Padidėjo ir reikšmingai skyrėsi gavusių įvadinę terapiją antikūnais skaičius ($p = 0,004$). Manome, kad dažnesnis antikūnų skyrimas įvadinei imunosupresijai gali būti susijęs su augančiu pakartotinių transplantacijų bei sensitizuotų pacientų skaičiumi. Statistiškai reikšmingai sumažėjo recipientų, gavusių imunosupresijos schemą su ciklosporinu ($p = 0,025$), nes į imunosupresijos schemas įtrauktas takrolimuzas bei sumažėjo azatioprino naudojimas. Kaip ir bendroje populiacijoje [211], taip ir tarp inkstų recipientų, kaip skelbia pastarųjų metų publikacijoje amerikiečių mokslininkų grupė, nutukusių asmenų ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) yra daugiau nei trečdalis, [53]. O Europos bendroje populiacijoje 2015 m. PSO duomenimis nutukusių vyrų buvo 21,5 proc., o moterų – 24,5 proc. [212]. Mūsų tiriamųjų tarpe nutukusių recipientų dažnis buvo ženkliai mažesnis (13,8 proc.). Teigiamas IgG prieš CMV mūsų pacientams buvo nustatytas daugiau nei 80 proc. atvejų, tai atitinka paplitimą ir bendroje populiacijoje.

Nustatėme, kad mūsų nagrinėtiems inkstų recipientams dažniausia priežastis, sukėlus galutinį inkstų funkcijos nepakankamumą, buvo glomerulonefritas, po 14 proc. sudarė inkstų policistozė bei diabetinė nefropatija. USRD sistemos 2015 m. skelbiami duomenys panašūs, pirmą vietą tarp galutinio inkstų nepakankamumo priežasčių taip pat užima glomerulonefritas [213]. Vidutiniškai 3 nesutapimai pagal HLA sistemą buvo nustatyti LSMUL KK inkstų recipientams. Šiaurės Airijoje mokslininkai ištyrę daugiau nei 700 inksto recipientų, kuriems transplantuoti inkstai 1986 – 2005 m., nustatė mažesnę HLA nesutapimų skaičių, vidutiniškai 2,2 [214]. Kitų Europos šalių duomenys buvo panašūs kaip mūsų tyrime [215, 216].

Bendras **donorų** amžiaus vidurkis buvo nedidelis – 42,7 m., tai galimai susiję su sąlyginai nedideliu ribinių donorų skaičiumi (16,8 proc.). Klein ir

Hwang su kolegomis išanalizuotose pacientų grupėse ribinių donorų skaičius buvo panašus [217, 218]. Tačiau kitų tyrimų duomenimis, ribinių donorų buvo 20 ir daugiau procentų [219, 220]. Mūsų tyrime donorų pagrindinės mirties priežastys pasiskirstė vienodai (cerebrovaskulinė patologija – 47,8 proc., trauma – 48,9 proc., kita – 3 proc.), donoro arterinės hipertenzijos anamnezė buvo ketvirtadaliui efektyvių donorų. 23 proc. donorų su arterine hipertenzija buvo aptikta ir italų atliktame mirusių donorų recipientų tyrime [215]. Remiantis Europos inkstų geros praktikos gairėmis donorams su smegenų mirtimi šaltos išemijos laikas neturėtų viršyti 24 val. [197]. Mūsų tiriamiesiems donoro inkstų šaltos išemijos laiko mediana 20 val. Lyginant mūsų tirtų recipientų duomenis su literatūra, Kauno klinikose transplantuoti recipientai buvo mažiau nutukę, ribinių donorų skaičius buvo nedidelis, o šaltos išemijos laiko mediana neviršijo rekomenduojamo Europos inkstų geros praktikos gairėse.

5.2. Imunosupresinio gydymo ypatumų bei jo ryšio su transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimu aptarimas

Šiuo metu inkstų transplantologijoje žinomi ir naudojami antikūnų terapijai šie preparatai: limfocitus ardantys agentai – ATG, antileukocitinis globulinas ir monomurab-CD3 bei interleukino 2 receptorių antagonistai – basiliksimabas ir daklizumabas. KDIGO gairės rekomenduoja kaip įvadinės terapijos dalį kartu skirti ir antikūnų terapiją [221], esant įrodymams, kad įvadinė imunosupresija su antikūnų terapija sumažina ūminių atmetimo reakcijų riziką [222, 223] bei turi įtakos inkstų išgyvenimui [224, 225]. Paskutiniaisiais metais pasirodo ir prieštaringų nuomonių antikūnų įvadinės terapijos naudos ir žalos santykio požiūriu. Atsirado mokslinių tyrimų, kurie teigia, kad ATG ir interleukino 2 receptorių antagonistų skyrimas nesumažina nei ūminių atmetimų, nei vėluojančios inksto funkcijos dažnio bei neturėjo teigiamo poveikio inkstų ir recipientų išgyvenimui bei pvz. ATG skyrimas buvo susijęs su didesne infekcijų (tiek bakterinių ŠTI, tiek specifinių virusinių infekcijų) [226, 227] bei onkologinių susirgimų po organų transplantacijos rizika [228]. Gaber su bendraautoriais, nustatė, kad ATG ir CMV infekcijos ryšys yra priklausomas nuo skiriamos ATG dozės (sumažinus ATG dozę CMV infekcijos dažnis sumažėjo iki 4,2 proc.) [229]. Taip pat aprašomas ir polioma viruso infekcijos ryšys su ATG skyrimu įvadinei terapijai [230, 231], bet kaip teigia Schold su bendraautoriais, tai greičiau susiję su stipresniu imunosupresiniu gydymu, kai gydomas ūminis atmetimas, nei su konkrečiu monokloniniu antikūnu [230]. 2016 m. publikuotame straipsnyje Opelz su kolegomis skelbia, kad hospitalizavimų skaičius dėl infekcinių komplikacijų po inksto transplantacijos tiek skiriant ATG,

ties interleukino 2 receptorių antagonistus buvo didesnis lyginant su negavusių įvadinės imunosupresijos su antikūnų terapija [224]. O mūsų tirtiems recipientams, kurie gavo antikūnų terapiją pagrinde interleukino 2 receptorių antagonistais, stebėtas reikšmingai mažesnis žaizdos infekcijų, pneumonijų bei imunosupresinio gydymo sukeltų komplikacijų dažnis, o ambulatoriniu laikotarpiu atsiradusios CMV infekcijos bei onkologinių ligų dažnis, antikūnų terapiją gavusių grupėje, nebuvo reikšmingai didesnis. Vertinant įvadinės imunosupresijos su antikūnų terapija įtaką inkstų išgyvenimui LSMUL Kauno klinikose transplantuotiems recipientams, nustatytas statistiškai reikšmingai skirtumas tarp grupių, įvadinei imunosupresijai, gavusių antikūnus lyginant su negavusiais. Kaplano–Mejerio būdu apskaičiuota, kad tiek bendras (log rank $p = 0,038$), tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (log rank $p = 0,031$) inkstų išgyvenimas buvo geresnis gavusiems antikūnų terapiją. Taip pat savo tyrime, palyginę minėtas recipientų grupes, nustatėme, kad, kaip ir teigia dauguma mokslinių publikacijų [222, 232], grupėje su antikūnų terapija stebimas mažesnis ūminių atmetimo reakcijų skaičius. Dėl mažų imčių mūsų tyrime nevertinome atskirų grupių pagal skirtą antikūnų terapiją (daklizumabas, bazi-liksimabas ar ATG).

Mūsų tirtiems inksto recipientams bazinei imunosupresijai buvo skiriama trijų vaistų terapija (CNI, MMF ir GK). GK skyrimas nutrauktas tik pavieniais atvejais (esant sunkiai koreguojamam cukriniam diabetui, aktyviai lėtinei infekcijai (pvz. virusinis hepatitas C), ryškiai osteoporozei, aseptinei klubo sąnario nekrozei). KDIGO gairės pataria, kad esant mažai imunologinei rizikai bei kai įvadinei imunosupresijai skiriami monokloniniai antikūnai, GK gali būti nutraukiami per pirmą potransplantacinę savaitę (įrodymų lygis 2B), bet jei GK buvo tęsti po pirmos potransplantacinės savaitės, rekomenduojama jų nenutraukti (įrodymų lygis 2C) [221]. Pastarųjų metų mokslinėse publikacijose aptariamos įvairios imunosupresinio gydymo schemos, anksti nutraukiant GK skyrimą, stengiantis išvengti GK pašalinio poveikio (potransplantacinio cukrinio diabeto, arterinės hipertenzijos, kardiovaskulinių įvykių, infekcijų ar kt. komplikacijų). Meksikos mokslininkai savo publikacijoje teigia, kad mažos rizikos recipientai, kuriems bazinei imunosupresijai skiriamas TAC ir MMF, ankstyvas GK nutraukimas neturėjo įtakos nei transplantuotų inkstų išgyvenimui, nei inkstų funkcijai, nei ūminių atmetimų dažniui [233]. Tuo tarpu Amerikos mokslininkai nustatė, kad reikšmingai blogesnis inkstų išgyvenimas buvo gavusių TAC ir SRL nei TAC ir MMF (atitinkamai, 70 proc. ir 91 proc., $p = 0,02$), kai neskiriami GK [234]. Dar daugiau dėmesio mokslinėse diskusijose skiriama įvadinės imunosupresijos kombinacijoms ir ankstyvam GK nutraukimui. Kato su bendraautoriais nustatė, kad stebint transplan-

tuotus recipientus 3 metus, ankstyvas GK nutraukimas buvo sėkmingas 62 proc. recipientų, kuriems GK skyrimo atnaujinti neteko, skiriant imunosupresinį gydymą CyA, MMF bei įvadinei imunosupresijai baziliksimabą. Taip pat, recipientams, kuriems GK skyrimas buvo nutrauktas, stebėtas geresnis metabolinis efektas – mažesnis cholesterolio kiekis kraujyje [235]. Lyginant ATG ir baziliksimabo įvadinės imunosupresijos grupes, esant ankstyvam GK nutraukimui, skirtumo tarp inkstų funkcijos po 1 m. po transplantacijos nestebėta [236]. Mūsų patirtis su takrolimuzo naudojimu bazinei imunosupresijai yra nedidelė (nuo 2011 m.). Kaplano–Mejerio būdu apskaičiavus inkstų išgyvenimą skirtingos bazinės imunosupresijos grupėse, reikšmingo skirtumo negavome, bet reikėtų didesnės imties ir ilgesnio stebėjimo laiko.

5.3. Ankstyvojo potransplantacinio laikotarpio komplikacijų bei jų įtakos transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui aptarimas

Ankstyvojo pooperacinio laikotarpio komplikacijos yra reikšmingos ne tik ankstyvajai inkstų funkcijai, bet ir ilgalaikiam transplantuotų inkstų išgyvenimui. Ištyrę 277 inkstų recipientus, nustatėme, kad ankstyvuojų laikotarpiu komplikuota pooperacinė eiga buvo 65,3 proc. recipientų. Adamska su bendraautoriais savo publikacijoje teigia, kad ankstyvosios pirmo potransplantacinio mėnesio **infekcinės komplikacijos** buvo diagnozuotos 41,7 proc. inkstų recipientų, iš kurių didžiąją dalį sudarė ŠTI, net 82 proc., antroje vietoje – pooperacinės žaizdos infekcija (14 proc.), trečioje – bakteriemija (5,8 proc.) ir ketvirtoje – pneumonija (1,6 proc.) [237]. Pusei mūsų tirtų recipientų diagnozuotos infekcinės komplikacijos. Kaip ir minėtame tyrime, taip ir pas mus, pačios dažniausios buvo ŠTI bei trečioje vietoje liko – sepsis, tačiau kitos komplikacijos pasiskirstė skirtingai. Priešingai nei Adamska ir kolegų atliktame tyrime, rečiausiai pasitaikė žaizdos infekcijos, antroje vietoje buvo pneumonijos. Nepaisant to, kad profilaktinis ureterovezikulinės jungties stentavimas yra taikomas kaip apsauginė priemonė nuo pagrindinių urologinių komplikacijų – šlapimo protėkio ir striktūros [238, 239], tačiau ureterinis stentas bei Foley kateteris vertinami kaip vieni iš svarbiausių ŠTI rizikos veiksnių, ypač ankstyvajame laikotarpyje po transplantacijos [239, 240], kurie priklausomai nuo jų laikymo trukmės didina riziką mikroorganizmų kolonizacijai, o vėliau ir biofilmų ant stentų ir kateterių paviršiaus formavimuisi, kas didina šlapimo takų infekcijų riziką, blogina inkstų išgyvenimą, esant imunosupresinio gydymo fonui [241]. Mūsų tiriamiesiems recipientams ureteriniai stentai profilaktikos tikslais buvo įvesti daugumai pacientų. Kaip dar vienas ankstyvųjų infekcinių komplikacijų bei bakteriemijos rizikos veiksnių kitų autorių

yra įvardijamas KMI [242]. Šlapimo takų infekcijas po inkstų transplantacijos predisponuojantys veiksniai mūsų tyrime nebuvo nustatinėti, todėl palyginti su kitų mokslininkų duomenimis negalime. Tačiau įvertinę inkstų išgyvenimą, atsižvelgiant į infekcinių bei ŠTI komplikacijų buvimą, nustatėme, kad recipientų grupėse, kuriose buvo diagnozuotos infekcinės komplikacijos (log rank $p < 0,001$) ir ŠTI (log rank $p = 0,002$) **inkstų** išgyvenimas buvo trumpesnis. **Recipientų** išgyvenimui įtakos neturėjo nei infekcinės komplikacijos (log rank $p = 0,691$), nei ŠTI (log rank $p = 0,933$).

Bendras **limfocelių** dažnis literatūros duomenimis siekė net ir 33,9 proc. [243], tačiau buvo aprašoma ir labai mažas (tik 0,6 proc.) limfocelių dažnis [244], jos diagnozuojamos tarp 2 savaitės ir 6 mėn. po transplantacijos, tačiau tai daugumoje atvejų yra ankstyvojo potransplantacinio laikotarpio komplikacijos. Simptominių limfocelių svyravo nuo mažiau nei 0,6 proc. iki 12 proc. [244–246]. Mūsų tyrimo duomenimis bendras limfos sistemos komplikacijų dažnis buvo 13 proc., o limfocelių bendras dažnis siekė 5,4 proc.

Šlapimo protėkio dažnis literatūros duomenimis svyruoja nuo 1 iki 4 proc. [247–250]. Šlapimo protėkio mūsų tiriamiesiems recipientams dažnis buvo didesnis ir siekė 5,8 proc.

Ūminio atmetimo dažnis ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu buvo 12 proc. Įvertinome ūminio atmetimo gydymo efektą: ketvirtadaliui pacientų gydymo efektas buvo geras, pusei pacientų ūminio atmetimo progresavimą pavyko sustabdyti, tačiau transplantuoto inksto funkcija po gydymo liko sutrikusi ir penktadaliui gydymas buvo nesėkmingas – progresavo inksto funkcijos sutrikimo požymiai. Literatūros šaltinių duomenimis pastaraisiais metais ūminio atmetimo dažnis svyruoja nuo 9 iki 30 proc. [96, 110, 251, 252]. Kadangi vienas iš pagrindinių rizikos veiksnių ūminio atmetimo išsivystymui yra nepakankama imunosupresija, todėl įvertinome skirtos imunosupresijos bei įvadinės imunosupresijos (antikūnų terapijos) ryšį su ūmine atmetimo reakcija. Nei vienas iš šių veiksnių reikšmingos įtakos ankstyvos ūminio atmetimo reakcijos išsivystymui mūsų tirtiems recipientams neturėjo, tačiau nustatėme, kad tiek bendras, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, ilgalaikis **inkstų išgyvenimas** reikšmingai priklausė nuo ūminio atmetimo reakcijos ankstyvuoju potransplantaciniu laikotarpiu. Tuo požiūriu mokslinės literatūros duomenys prieštaringi. Kaip ir mūsų, Koo ir bendraautorių, klinikiniame tyrime, ankstyvas ūminis atmetimas buvo reikšmingas rizikos veiksnys ilgalaikiam inksto išgyvenimui, lyginant su pacientais, kuriems ūminis atmetimas nebuvo diagnozuotas [251]. Panašūs duomenys 2014 m. paskelbti ir McCaughan [214] bei 2015 m. Jalalzadeh [252] ir bendraautorių. Štai McGee su bendraautoriais teigia, kad ankstyvas, per 30 dienų po transplantacijos

diagnozuotas ūminis transplantuoto inksto atmetimas yra reikšmingas rizikos veiksnys inkstų išgyvenimui, tiek bendram, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu [157]. Tuo tarpu kiti paskutinių metų tyrimai rodo, kad ankstyvas tiek B, tiek T ląstelių sukeltas ūminis atmetimas neturi reikšmingo poveikio ilgalaikiam inkstų išgyvenimui [253, 254]. Mes nustatėme, kad **recipientų išgyvenimui** ūminis atmetimas neigiamos reikšmės neturėjo. Tačiau Irano mokslininkai, ištyrę daugiau nei šešis su puse šimto inkstų recipientų, savo publikacijoje teigia, kad tiek ankstyvas, tiek vėlyvas ūminis atmetimas buvo reikšmingas 5 metų recipientų išgyvenimui, bet neturėjo įtakos 1 m. recipientų išgyvenimui [252].

Vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos dažnis mokslinėje literatūroje labai įvairuoja: gali siekti tik kelis procentus [255], o kai kurių autorių duomenimis nustatomas net daugiau nei pusei transplantuotų pacientų [93], tam įtakos gali turėti ir skirtingi vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos apibrėžimai [90], ir skirtingi imunosupresinio gydymo protokolai [93]. Kiek daugiau nei ketvirtadaliui mūsų tirtų inkstų recipientų buvo diagnozuota vėluojanti transplantuoto inksto funkcija. Kai kurie autoriai pastarųjų metų publikacijose nurodo, net didesnę šios komplikacijos dažnį [93, 189]. Mūsų tyrime vėluojanti transplantuoto inksto funkcija turėjo įtakos transplantuotų **inkstų išgyvenimui** (tiek bendram, tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu), o **recipientų išgyvenimas** nuo vėluojančios inksto funkcijos nepriklausė. Jung ir bendraautorių tyrime vėluojanti transplantuoto inksto funkcija neturėjo įtakos 5 metų recipientų išgyvenimui, tačiau buvo reikšminga 1 ir 3 m. inkstų išgyvenimui, nors 5 m. inkstų išgyvenimui įtakos neturėjo [256]. Įtakos nei inkstų, nei recipientų išgyvenimui šis rizikos veiksnys neturėjo ir Belgijos mokslininkų atliktame tyrime [255].

Iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų per ankstyvąjį stacionarinį periodą iš stebėjimo iškrito 10,1 proc. inkstų recipientų: 7 (2,5 proc.) – mirė, 21 (7,6 proc.) – grįžo į dializės po nesėkmingos transplantacijos. Dažniausia mirties priežastis buvo kardiovaskulinė patologija (miokardo infarktas, išeminis insultas), o trečdalį nesėkmingos transplantacijos priežasčių sudarė infekcinės komplikacijos, kiek mažesnes dalis – ūminė atmetimo reakcija, transplantuoto inksto venos ir/ar arterijos trombozė ir kt.

5.4. Ambulatorinio potransplantacinio laikotarpio komplikacijų bei jų įtakos transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimui aptarimas

Ambulatorinio periodo komplikacijos vertinamos, kaip veiksniai, galintys turėti įtakos tiek recipientų, tiek inkstų išgyvenimui. Savo tyrime išnagrinėję vėlyvojo ambulatorinio periodo komplikacijas nustatėme, kad pačios dažniausios komplikacijos šiuo laikotarpiu buvo infekcinės. Tarp

infekcinių komplikacijų ryškiai išsiskyrė **šlapimo takų infekcija**, kuri diagnozuota daugiau nei pusei inkstų recipientų. Beje, dažniausia ji buvo pirmais metais po inksto transplantacijos ir siekė net 44,1 proc. bei reikšmingai daugiau ŠTI buvo trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos lyginant su antrais potransplantaciniais metais. Yalci su bendraautoriais, išanalizavę pirmų metų po inksto transplantacijos komplikacijas, nustatė, kad daugiau nei 60 proc. inkstų recipientų buvo diagnozuotas bent vienas infekcijos epizodas. Kitų mokslinių publikacijų duomenimis, bendras infekcinių komplikacijų dažnis svyruoja apie 50 ar kiek daugiau procentų [257–259]. Kaip ir mūsų, taip ir kitų literatūros šaltinių duomenimis, pačios dažniausios per pirmus potransplantacinius metus tarp infekcinių komplikacijų buvo šlapimo takų infekcijos [133, 242, 258–260]. ŠTI dažnis, apžvelgiant mokslinę literatūrą, pirmais potransplantaciniais metais svyravo nuo 31 iki 70 proc. [133, 242, 257–260], tad mūsų tyrimo duomenys, lyginant su kitais autoriais, buvo panašūs.

Pirmais metais po transplantacijos mūsų tirtiems inksto recipientams **pneumonijų** dažnis buvo nedidelis (tik 4,8 proc.), lyginant su kitų autoriais, kurių duomenimis plaučių uždegimo dažnis svyravo nuo 5,2 iki 18 proc. [257–261].

Pati sunkiausia komplikacija – **sepsis**, diagnozuojama 4–35 proc. Recipientų per pirmus metus po inksto transplantacijos [134, 242, 258, 260, 261]. Mūsų tyrimo duomenimis per pirmus potransplantacinius metus sepsis diagnozuotas 11,6 proc. pacientų, o pagrindiniai sepsio vartai buvo šlapimo takai. Nustatėme, kad sepsis turėjo įtakos **recipientų** (log rank $p = 0,004$) bei **inkstų** tiek bendram (log rank $p < 0,001$), tiek atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu ($p = 0,001$) išgyvenimui.

Pati dažniausia virusinė infekcija recipientams po inksto transplantacijos – **CMV infekcija**, kuri yra labai paplitusi bendrojoje populiacijoje. Ši infekcija turi įtakos ne tik recipientų sergamumui kitomis infekcijomis [242], ūminio atmetimo išsivystymui [262], bet ir potransplantacinei inksto funkcijai [242, 262] bei jo išgyvenimui [82, 262]. Literatūros duomenimis CMV infekcijos dažnis svyruoja tarp 10–46 proc. [242, 260–262]. Mūsų tyrime CMV infekcija diagnozuota – 14,5 proc., o CMV liga – 2,8 proc. recipientų. Mirusių dėl CMV ligos tarp mūsų pacientų nepasitaikė ir **inkstų išgyvenimui** CMV infekcija įtakos neturėjo (nei vertinant viso ambulatorinio laikotarpio CMV infekcijas, nei 1 m. po transplantacijos).

Kai kurių autorių duomenimis, tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų potransplantaciniu laikotarpiu pasireiškęs **ūminis atmetimas** turi neigiamą įtaką ilgalaikiam inkstų išgyvenimui, lyginant su pacientais, kuriems ūminio atmetimo nebuvo [251]. Kitose mokslinėse publikacijose, palyginus ankstyvojo ir vėlyvojo potransplantacinio laikotarpio ūminio atmetimo grupes,

nustatyta, kad, ankstyvas ūminis atmetimas neturi įtakos ilgalaikiam inkstų išgyvenimui [253, 254], o vėlyvojo laikotarpio ūminė atmetimo reakcija daugiau neigiamai veikia ilgalaikį inkstų išgyvenimą, lyginant su ankstyvoju potransplantaciniu periodu buvusia atmetimo reakcija [252, 263–265]. Tačiau vėlyvojo laikotarpio ūminio atmetimo neigiamas poveikis inkstų išgyvenimui, Dorje ir bendraautorių nuomone, yra susijęs su jaunesniu amžiumi, dažnesniu netvarkingu imunosupresinių medikamentų vartojimu ar suboptimalia imunosupresija bei naujai susiformavusių donoro specifinių antikūnų atsiradimu [265]. Tai būtų galima paaiškinti didesniu jauno organizmo imunogeniškumu. Tuo tarpu ūminio atmetimo per pirmus potransplantacinius metus dažnio mažėjimas (net iki 5,8 proc.) pastarųjų keleto metų bėgyje yra susijęs su imunosupresinio gydymo schemų kaita, stiprėjant ir tobulėjant imunosupresiniam gydymui [93]. Mūsų tirtiems recipientams ambulatoriniu laikotarpiu ūminis atmetimas diagnozuotas 12 proc. Recipientų, per pirmus ambulatorinius metus po transplantacijos – 8 proc., o vėlesniais metais – perpus mažiau, ir ilgalaikiam **recipientų išgyvenimui** reikšmės neturėjo. Bet tiek per pirmus, tiek per vėlesnius potransplantacinius metus diagnozuotas ūminis atmetimas neigiamai paveikė **inkstų išgyvenimą**.

Viena iš chirurginių urologinių komplikacijų, kuri dažniausiai pasireiškia per pirmus potransplantacinius metus yra **šlapimtakio stenozė**. Mūsų tyrimo duomenimis bendras ambulatorinio laikotarpio šlapimtakių stenozės dažnis buvo 7,2 proc., didžiausias jis per pirmus metus po transplantacijos ir siekia 6,0 proc. Šios komplikacijos dažnis literatūroje svyruoja apie 1,5–3 proc. [248–250, 266]. Frayek su bendraautoriais teigia, kad ureterinių stentų naudojimas po inksto transplantacijos yra susijęs su šlapimtakio komplikacijų sumažėjimu [267], tačiau gali nulemti infekcinių komplikacijų padidėjimą [240].

Kardiovaskulinių komplikacijų dažnis po inksto transplantacijos svyruoja ir gali siekti net daugiau nei 20 proc. [268, 269], o ūminio koronarinio sindromo – nuo 7 iki 11 proc. [270, 271]. Vertinant rizikos veiksnius, pvz. esant nutukimui $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, De Lima su bendraautoriais nustatė, kad miokardo infarkto dažnis buvo 18 proc., o nenutukusių inksto recipientų – tik 5 proc. [272]. Mūsų tirtam inkstų recipientų kontingentui, kardiovaskulinės komplikacijos ambulatoriniu laikotarpiu nustatytos 18,4 proc. recipientų, miokardo infarktas – 4,0 proc., o išeminis insultas – 2,8 proc. Mūsų tyrimo duomenys ir mokslinėje literatūroje skelbiami rezultatai buvo panašūs.

Dar viena ambulatorinio laikotarpio komplikacija – **onkologinės ligos**. Tarp transplantuotų pacientų onkologinių ligų dažnis svyruoja 3–18 proc. (vidutiniškai – 6 proc.) [273–276]. Šių susirgimų po organų transplantacijų

nustatoma dvigubai daugiau nei bendroje populiacijoje, ypač limfoproliferacinių susirgimų [277], o kai kurie mokslininkai teigia, kad vėžinių susirgimų dažnis padidėja net 3–5 kartus [278–280]. Ankstesnių tyrimų duomenimis, praėjus 10 metų po transplantacijos, vartojant imunosupresinius medikamentus, piktybinių susirgimų rizika padidėja 13,8 karto lyginant su bendra populiacija [281]. Paskutinių metų publikacijoje, Helmy su kolegomis nurodo, kad bendras onkologinių ligų dažnis auga ilgėjant laikui po transplantacijos – 4,9 proc. po 1 metų, 14,4 proc. po 3 metų, 16,4 proc. po 5 metų ir 21,8 proc. po 10 metų [275]. Onkologinių ligų atsiradimo laikas po transplantacijos, kaip nurodoma mokslinėse publikacijose, gali būti įvairus – vidutiniškai 3–9,4 m. [282, 283]. Mūsų tirtiems recipientams onkologinių ligų dažnis buvo 6 proc. Dažniausiai diagnozuoti odos navikiniai susirgimai, kitų sričių navikai buvo labai reti.

Nustatėme, kad skyrėsi ambulatorinių komplikacijų dažniai priklausomai nuo laiko po inksto transplantacijos. Mokslinės literatūros, lyginančios kiekvienus sekančius metus po transplantacijos neaptikome. Palyginę pirmų, antrų bei trečių ir vėlesnių metų po transplantacijos įvairių komplikacijų dažnius, nustatėme, kad, pirmais metais po transplantacijos reikšmingai daugiau buvo šlapimo takų infekcijų, sepsio (kurio pagrindiniai vartai buvo šlapimo takai), lyginant su antrais metais po transplantacijos. Manome, kad šį skirtumą galėjo nulemti ankstyvuojų periodu buvusios urologinės chirurginės komplikacijos bei „stipresnis“ imunosupresinis gydymas pirmaisiais metais po transplantacijos. Štai pvz. šlapimtakio stenozės dažnis didžiausias buvo pirmais metais po transplantacijos, lyginant tiek su antrais, tiek ir su vėlesniais metais. Tačiau vertinant vėlesnių STI dažnį, nustatyta, kad jų reikšmingai daugiau buvo trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos lyginant su antraisiais. Lygiai tokios pačios tendencijos stebimos ir vertinant sepsio dažnį ambulatoriniu periodu. Taip pat trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos reikšmingai daugiau diagnozuota pneumonijų. Galimai toks šių infekcinių komplikacijų padaugėjimas trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos yra nulemtas daugiau nei vieno metų stebėjimo periodo (trečiais, ketvirtais, penktais ir t. t. metais po transplantacijos). Ūminių atmetimo reakcijų pirmais metais po transplantacijos nustatėme reikšmingai daugiau nei antrais bei trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos, o onkologinių ligų, kaip ir nurodo kitos mokslinės publikacijos, daugėja ilgėjant laikui po transplantacijos [275] ir tai susiję su imunosupresijos vartojimu [228, 284], didėjančiu recipientų amžiumi [228, 277] bei virusinėmis infekcijomis [228, 285]. Daugumos imunosupresinio gydymo komplikacijų dažnis įvairiu laikotarpiu po transplantacijos nesiskyrė, išskyrus ciklosporino toksiškumo bei CMV infekciją. Šios virusinės infekcijos reikšmingai daugiau diagnozuota pirmais metais po transplantacijos,

lyginant tiek su antrais, tiek su trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos. Ir jos dažnis pirmais metais po transplantacijos nesiskyrė ar buvo net mažesnis lyginant su pastarųjų metų literatūros šaltiniais [260, 262]. Australų mokslininkai nustatė, kad morfologiniai pakitimai, rodantys CNI toksiškumo reiškinius, pacientams po inkstų transplantacijos buvo reikšmingai didesni CyA nei TAC gydomų recipientų grupėje ir buvo ryškiausi per pirmus potransplantacinius metus [286]. Ciklosporino toksiškumo reiškiniai mūsų tirtiems recipientams inksto biopsijos metu dažniausiai aptikti pirmais metais po transplantacijos. Reikšmingai mažiau CNI toksiškumo reiškinių diagnozuota antrais bei trečiais ir vėlesniais metais po transplantacijos, lyginant su pirmaisiais. Kadangi mūsų tirtiems recipientams protokolinės biopsijos buvo pradėtos atlikti tik nuo 2007 m., todėl su kitų autorių duomenimis nelyginame. Vertinant kardiovaskulines komplikacijas ambulatoriniu laikotarpiu, nustatėme, kad pirmais metais po transplantacijos jų buvo daugiau nei antrais, bet trečiais buvo daugiau lyginant su antrais ir pirmais metais po transplantacijos. Manome, kad trečių ir vėlesnių metų kardiovaskulinių komplikacijų didesnę dažnį galima paaiškinti ilgesniu stebėjimo laiku.

Išanalizavus transplantuotų inkstų praradimo priežastis per ambulatorinį laikotarpį po transplantacijos, nustatėme, kad pagrindinės inksto disfunkcijos priežastys buvo infekcinės komplikacijos bei lėtinė transplantuoto inksto nefropatija, glomerulų ligos, ir tik palyginus nedidelę dalį sudarė ūminė atmetimo reakcija. Amerikos mokslininkų tyrime, nagrinėjančiame transplantuotų inkstų praradimo priežastis, po trečdalį sudarė fibrozė/atrofija (kaip lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos histologinė išraiška) bei glomerulų ligos, 16 proc. – medicinės/chirurginės priežastys (čia įėjo infekcinės komplikacijos, neglomerulų ligos), 12 proc. – ūminis atmetimas ir 5 proc. atvejų priežastys liko nežinomos [287]. Mūsų tirtiems recipientams sugrįžusi pirminė inksto liga buvo diagnozuota vos keliems pacientams, o kitų mokslininkų duomenimis transplantuoto inksto praradimas dėl šios priežasties siekė net 22 proc. [214]. Tokį skirtumą galima būtų paaiškinti neilgu potransplantaciniu stebėjimu, vertinant tai, kad didžioji dalis transplantacijų LSMUL KK yra atlikta per 5–7 paskutinius metus. Taip pat galimai ne visais atvejais buvo atliktos transplantuoto inksto biopsijos, nes pacientui, įvertinus anamnezės duomenis bei inksto nepakankamumo progresavimo eigą, buvo atnaujinta pakaitinė inkstų terapija, nebesitikint transplantuoto inksto funkcijos pagerėjimo ir tranplantuoto inksto biopsija neatlikta.

Pacientų išgyvenimas po inksto transplantacijos pastaruosius du dešimtmečius gerėja (ERA-EDTA 2013) [288]. Mokslinėse publikacijose skelbiamas bendras recipientų mirtingumas po inksto transplantacijos per pirmus

metus svyruoja nuo 3 iki 7,7 proc. [257, 289]. Literatūroje, kaip pagrindinės mirties priežastys po inksto transplantacijos įvardijamos infekcinės, kardiovaskulinės komplikacijos ir onkologinės ligos. Nepaisant to, kad infekcijų dažnis dėl tobulesnės chirurginės technikos, profilaktinių programų bei imunosupresinio gydymo schemų pasikeitimo, linkęs mažėti [290], infekcijos vis tik išlieka vienu iš pagrindinių tiek recipientų, tiek inkstų išgyvenimą bloginančių veiksnių, ypač per pirmus potransplantacinius metus. Ir nežiūrint į tai, kad pastarąjį dešimtmetį su infekcija susijęs pirmų metų po transplantacijos mirtingumas nukrito mažiau 5 proc. [261], šios komplikacijos išlieka labai svarbios inkstų bei recipientų išėjimams [257, 289]. Infekcinių komplikacijų sąlygotas mirtingumas po inksto transplantacijos yra 2–3,5 proc. per pirmus metus po transplantacijos [257, 291]. Kaip labai svarbus rizikos veiksnys mirtingumui dėl infekcinių komplikacijų įvardijamas CD. Lyginant sergančius CD recipientus ir tuos, kuriems ši liga nebuvo diagnozuota, Hayer su bendraautoriais nustatė, kad diabetas buvo reikšmingas neigiamas veiksnys, tiek bendram, tiek infekcijų sąlygotam mirtingumui po inksto transplantacijos, o jau diagnozuotas CD transplantacijos metu buvo nepriklausomas rizikos veiksnys su infekcija susijusiam mirtingumui po transplantacijos [291]. Taip pat, kaip stiprus nepriklausomas veiksnys, didinantis mirtingumą po inksto transplantacijos, įvardijamas didėjantis recipientų amžius [292]. Antra pagal dažnį mirties priežastis - kardiovaskuliniai įvykiai [289, 292]. Ši priežastis, lyginant su bendra populiacija, yra net iki 50 kartų dažnesnė pacientams po organo transplantacijos [293, 294]. Farrugia su bendraautoriais nustatė, kad 38,8 proc. recipientų, kurie anamnezėje jau turėjo miokardo infarktą, per pirmus metus po transplantacijos mirė dėl kardiovaskulinių įvykių [289]. Dažniausios recipientų mirties priežastys mūsų tyrime buvo infekcinės komplikacijos bei kardiovaskuliniai įvykiai. Nustatėme, kad pirmų metų po transplantacijos mirtingumas buvo 3,3 proc. Mirusių dėl onkologinių ligų tarp mūsų tirtų recipientų nepasitaikė, tai galimai susiję su sąlyginai trumpu tyrimo laikotarpiu ir efektyviu protokoliniu recipientų stebėjimu. Kai kurių autorių duomenimis, tarp pacientų, mirusių dėl onkologinių ligų per pirmus metus po transplantacijos, net 61,5 proc. buvo recipientai, turėję onkologinių ligų anamnezę, o bendras mirtingumas dėl onkologinių ligų sudarė 18 proc. [289]. Mūsų tyrime beveik po trečdalį mirties priežasčių su veikiančiu transplantuotu inkstu sudarė kardiovaskuliniai įvykiai ir infekcinės komplikacijos. Panašiais duomenimis savo publikacijoje dalinasi ir McCaughan su bendraautoriais [214]. Jų tirtiems recipientams, mirusiems su veikiančiu transplantuotu inkstu, taip pat beveik trečdalį priežasčių sudarė kardiovaskulinės priežastys, 21 proc. – infekcinės komplikacijos. Skirtingai nuo mūsų duomenų, onkologinės ligos sudarė, net 22 proc. mirties priežasčių [214].

5.5. Visų tiriamųjų transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimo aptarimas

Išvertinę visų LSMUL KK transplantuotų inkstų išgyvenimą, nustatėme, kad lyginant su skelbiamais mokslinių tyrimų duomenimis jis yra panašus, o 5-10 metų inkstų išgyvenimas (neskaitant mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu), net ir geresnis [295, 296]. Tuo tarpu Gondos ir bendra autoriai palygino Europos bei JAV transplantuotų inkstų išgyvenimo rodiklius ir paskelbė, kad Europoje 1 m. inkstų išgyvenimas yra panašus kaip JAV (90,6 ir 91,5 proc., atitinkamai), tačiau lyginant 5 ir 10 m. išgyvenimą, Europoje jis stebėtas geresnis nei JAV (atitinkamai, 77,0 ir 71,3 proc. bei 56,5 ir 45,7 proc.), be to, stebimi rasiniai bei tautiniai transplantuotų inkstų išgyvenimo skirtumai [6]. Atsižvelgiant į pasikeitusias imunosupresijos schemas, profilaktinių priemonių galimybes, apskaičiavome pirmų šešių transplantacijos metų LSMUL KK bei vėlesnių 7 metų transplantuotų inkstų išgyvenimo rodiklius bei šias dvi grupes palyginome. Nors nei bendras, nei atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inksto išgyvenimas šiuose transplantacijos perioduose reikšmingai nesiskyrė (log rank $p = 0,296$ ir log rank $p = 0,069$, atitinkamai), tačiau yra stebimos transplantuotų inkstų išgyvenimo gerėjimo tendencijos. Veiksnius, galinčius turėti įtakos transplantuotų inkstų bei recipientų išgyvenimui, aptariame kituose skyriuose.

5.6. „Sėkmingos transplantacijos grupės“ veiksniai, nulemiančių transplantuotų inkstų išgyvenimą, aptarimas

Ištyrėme rizikos veiksnius, galinčius nulemti ilgalaikį transplantuotų inkstų išgyvenimą, lygindami recipientų grupes, kurių inkstai veikė mažiau arba daugiau nei 5 metus. Nustatėme, kad vyresnis **donoro amžius**, **recipientų hipertenzijos anamnezė**, didesnis **nesutapimų pagal HLA** sistemą skaičius bei **vėluojanti transplantuoto inksto funkcija** didino galimybę blogesniai transplantuotų inkstų išgyvenimui.

Moksliniuose pastarųjų metų tyrimuose skelbiama apie **donoro amžiaus** neigiamą įtaką transplantuotų inkstų išgyvenimui [46, 145, 297]. Kiti donoro rizikos veiksniai, tokie kaip donoro lytis, mirties priežastis, arterinės hipertenzijos anamnezė bei ribinis donoras, mūsų tirtiems inksto recipientams nedidino galimybės blogesniai ilgalaikiam inkstų išgyvenimui. Kitų klinikinių tyrimų duomenimis moteriška lytis [178], ribinių kriterijų donoras [181] buvo nepriklausomi veiksniai blogesniai inkstų išgyvenimui, o donoro mirties priežastis [178], kaip ir mūsų tyrime įtakos neturėjo. Lenkų mokslininkų grupė atliko įdomų tyrimą, kai to paties donoro inkstai buvo

transplantuoti skirtingo amžiaus grupių recipientams (> 60 m. ir < 60 m.) bei negavo reikšmingo skirtumo vertinant inkstų, recipientų išgyvenimą, vėluojančią inksto funkciją bei ūminę atmetimo reakciją minėtose grupėse [298]. Mūsų tyrime recipientų amžius taip pat neturėjo įtakos transplantuotų inkstų išgyvenimui. Vertinant **HLA nesutapimų** skaičiaus įtaką transplantuotų inkstų išgyvenimui, mokslinių publikacijų duomenys įvairūs. Guedes su bendraautorais ir kitų mokslinių straipsnių autoriai nustatė, kad HLA nesutapimų skaičius buvo reikšmingas veiksnys transplantuotų inkstų ilgalaikiam išgyvenimui [46, 166, 215]. Panašūs duomenys gauti ir mūsų tyrime. Lim ir bendra autoriai savo publikacijoje teigia, kad didesnis HLA nesutapimų skaičius turi įtakos tiek didesnei ūminio inksto atmetimo rizikai, tiek transplantuotų inkstų išgyvenimui (bendram bei atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ir net recipientų išgyvenimui [166]. O Meng ir bendra autoriai nustatė, kad HLA nesutapimų skaičius neturėjo reikšmės nei inkstų išgyvenimui bei ūminio atmetimo išsivystymui [299]. **Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija** yra žinomas veiksnys blogesnei transplantuoto inksto išeičiai [8, 300]. Mūsų tyrime šis veiksnys taip pat turėjo neigiamą įtaką inkstų išgyvenimui. Chaumont su bendraautorais savo tyrime aprašo, kad vėluojanti transplantuoto inksto funkcija tik kartu su ūminio atmetimo epizodu buvo reikšmingai susijusi su blogesniu inkstų išgyvenimu [255]. Nagrinėdami mūsų transplantacijos centro „sėkmingos transplantacijos grupę“ nustatėme, kad tiek ankstyvojo stacionarinio, tiek ambulatorinio laikotarpio **ūminio atmetimo reakcijos** įtakos ilgalaikiam inkstų išgyvenimui neturėjo, o kai kurių autorių mokslinėse publikacijose ūminis transplantuoto inksto atmetimas nurodomas, kaip vienas iš pagrindinių neigiamų veiksnių inkstų išgyvenimui, ypač ilgalaikiam [8, 301, 302]. Dar vienas svarbus modifikuojamas inkstų išgyvenimo veiksnys yra **šaltos išemijos laikas**, KDIGO gairėse rekomenduojamas kuo trumpesnis, ypač kai yra ilgesnė šalta išemija ir vyresnis donoras [114, 197]. Savo tyrime, mes nevertinome atskirų donoro amžiaus grupių šaltos išemijos laiko, o tiriant visų recipientų šaltos išemijos laiko įtaką inkstų išgyvenimui neigiamo poveikio negauta. Kiti mūsų tyrime nagrinėti donoro, recipientų, klinikiniai veiksniai bei stebėtos potransplantacinės komplikacijos nedidino galimybės blogesniam ilgalaikiam inkstų išgyvenimui. Tyrimo rezultatus, tiek pacientų, tiek inkstų išgyvenimo rodiklius, riboja nedidelis teoriškai 5 ir daugiau metų po transplantacijos galėjusių išgyventi pacientų skaičius (t. y. nuo transplantacijos dienos iki tyrimo pabaigos nebuvo praėję 5 ir daugiau metų), dėl palyginti trumpos inkstų transplantacijos istorijos LSMU Kauno klinikose bei neilgo galimo stebėjimo laikotarpio po inkstų transplantacijos.

5.7. Transplantuotų inkstų funkcijos ir ją nulemiančių veiksnių bei įtakos transplantuotų inkstų išgyvenimui aptarimas

Jau kuris laikas yra ieškoma būdų, kuo tiksliau numatyti galimą transplantuoto inksto funkcijos atsistatymo greitį. Danų mokslininkai 2016 m. publikacijoje, skelbia, kad kreatinino sumažėjimą 50 proc. per pirmą po-transplantacinę savaitę reikšmingai susijęs su hospitalizacijos trukme, ultragarso tyrimų bei inksto biopsijų skaičiumi bei neigiamai koreliavo su 1 m. po transplantacijos eGFG [303]. Portugalų mokslininkai nustatė, kad ankstyvajai pirmo pusmečio transplantuoto inksto funkcijai neigiamos įtakos turėjo vyresnis donoro amžius bei cerebrovaskulinė mirties priežastis, taip kaip ir vyresnis recipiento amžius, vyriška lytis, anemija, hipalbuminemija bei $KMI > 25 \text{ kg/m}^2$ [302]. Kitame tyrime ankstyva transplantuoto inksto funkcija (kreatinino kiekis kraujo serume) po 3, 6 ir 12 mėn po inksto transplantacijos priklausė nuo vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos ankstyvuojų potransplantaciniu laikotarpiu, lyginant su grupe recipientų, kuriems vėluojanti inksto funkcija nediagnozuota ($p < 0,05$) [304]. Potransplantaciniu laikotarpiu, esant vėluojančiai transplantuoto inksto funkcijai, yra naudojamos formulės, kuriomis nustatomas galimas inksto funkcijos atsistatymo greitis, įvertinant paskutinį donoro kreatinimą ir recipiento potransplantacinį GFG. Kanados mokslininkų tyrime rasta, kad didesnį inksto funkcijos atsistatymo indeksą turėjusių recipientų inkstų išgyvenimas (atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) buvo geresnis, lyginant su mažesnę indeksą turėjusiais recipientais, ir inksto nepakankamumo rizika (atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) buvo 45 proc. mažesnė turėjusiems ≥ 1 inksto funkcijos atsistatymo indeksą, lyginant su < 1 indeksu [300]. Vėluojanti transplantuoto inksto funkcija yra įvardijama kaip vienas iš ūminio atmetimo rizikos veiksnių, kuris taip pat sąlygoja ir blogesnę transplantuotų inkstų funkciją bei išgyvenimą [117].

Nustatėme, kad įvairiais laiko tarpsniais po transplantacijos daugiau nei pusei recipientų buvo trečia lėtinės transplantuoto inksto ligos stadija. Panašus lėtinės transplantuoto inksto ligos pasiskirstymas stebėtas ir kitų autorių publikacijose [305, 306]. Įvertinę GFG pokytį tarp 1 ir 3 m. po transplantacijos, nustatėme, kad GFG sumažėjo $\geq -1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 49,7 proc. recipientų, išliko stabilus – 7,8 proc., o padidėjo – 42,5 proc., tačiau veiksnių, kurie sąlygoja tokius GFG pokyčius nenustatyta. Clayton su bendraautorais 2016 m., atlikęs panašų tyrimą, nustatė, kad GFG mažėjimas susijęs su eksponentiškai augančiu recipientų mirtingumu ir transplantuotų inkstų funkcijos nepakankamumu. eGFG sumažėjimas 30 proc. yra susijęs su mirtingumo rizika bei prastesniu inkstų išgyvenimu, atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu [307]. Ir mūsų tirtiems

recipientams GFG sumažėjimas tarp 1 ir 3 m. po inksto transplantacijos įtakuoja blogesnę tiek recipientų, tiek bendrą ir atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, inkstų išgyvenimą.

Įvertinę, veiksnius, galinčius nulemti inkstų funkciją praėjus 1 metams po inksto transplantacijos, nustatėme, kad donoro ir recipiento amžius, KMI, vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, ūminė atmetimo reakcija ankstyvuojų laikotarpiu bei šlapimo takų infekcija ir imunosupresijos sukeltos komplikacijos ambulatoriniu laikotarpiu, susiję su mažesniu GFG 1 m. po transplantacijos.

Panašūs duomenys gauti ir lyginant GFG grupes 1 m. po inksto transplantacijos. Geresnė ($GFG \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) transplantuotų inkstų funkcija, praėjus vieniems metams po inksto transplantacijos priklausė ne tik nuo **donorų**, bet ir nuo **recipientų amžiaus**. Logistinės regresijos būdu nustatyta, kad esant vyresniam nei 40 m. recipientui bei vyresniam nei 50 m. donorui, šansų santykis, kad po 1m. po transplantacijos GFG bus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, yra atitinkamai, 4,591 ir 4,455. Panašius duomenimis skelbia ir kiti autoriai, pvz. Mikolasevic su bendraautoriais 2015 m. publikacijoje teigia, kad transplantuotų inkstų kreatinino vidurkis (1 m. po transplantacijos) buvo didesnis, kai vyresniam recipientui buvo įsodintas vyresnio donoro inkstas, tačiau reikšmingo skirtumo, lyginant jaunesnius ir vyresnius recipientus bei vertinant transplantuotų inkstų funkciją ir 1 m. recipientų ar inkstų išgyvenimą, nestebėta [216]. Mūsų tyrime didžiausias šansų santykis, kad GFG po 1 m. po transplantacijos bus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ gautas esant **ūminei atmetimo reakcijai** ankstyvuojų periodu, o ambulatoriniu laikotarpiu diagnozuotos **imunosupresijos sukeltos komplikacijos** didino šansų santykį blogesnei 1 m. transplantuoto inksto funkcijai 2,095. Reikšmingai didesnis **nesutapimų pagal HLA** sistemą skaičius nustatytas geresnės inkstų funkcijos grupėje. Manome, kad tam įtakos turėjo tai, kad esant didesnei imunologinei rizikai, skirta antikūnų terapija reikšmingai sumažino ūminių atmetimų skaičių ($p = 0,002$), lyginant su grupe negavusia antikūnų, o ūminis atmetimas, kaip aprašyta anksčiau, ypač didino blogesnės inkstų funkcijos galimybes mūsų recipientams. Tarp dažniausių veiksnių 1 m. transplantuotų inkstų funkcijai ir kitų autorių mokslinėse publikacijose taip pat minimi: ūminis atmetimas [308, 309], šlapimo takų infekcijos [130], vėluojanti transplantuoto inksto funkcija [91, 304, 310]. Kai kurie autoriai tarp veiksnių įtakančių transplantuoto inksto funkciją praėjus 1 metams po transplantacijos, įvardija – pakartotinas chirurgines – urologines intervencijas [130], donoro mirties priežastį (geresnė transplantuoto inksto funkcija stebėta inkstų, kurių donorai mirė po smegenų mirties nustatymo, lyginant su neplakančios širdies donorais) [311]. Bodro su bendraautoriais teigia, kad bent vienas ūminio PN epizodas

po transplantacijos yra susijęs su transplantuoto inksto praradimu 1 m. po transplantacijos [130]. Vertindami KMI įtaką transplantuoto inksto funkcijai, kai kurie autoriai teigia, kad KMI neturėjo įtakos inkstų funkcijos rodikliams praėjus metams po transplantacijos [312], tačiau dauguma autorių nurodo, kad KMI yra vienas iš svarbesnių veiksnių vėluojančiai transplantuoto inksto funkcija [58, 313–315], o ji sąlygoja inksto funkcijos rodiklius 1 m. po transplantacijos. Mūsų tyrime **KMI** padidėjimas vienetu, reikšmingai didino šansų santykį 1,221, blogesnei 1 m. transplantuotų inkstų funkcijai. Donoro amžius, kaip vienas iš ribinio donoro kriterijų, gali turėti įtakos inksto funkcijai po 1 m. po transplantacijos [218, 311, 316]. Teigiama, kad nuo imunosupresijos režimo taip gali priklausyti inksto funkcija po transplantacijos, dažniausiai atkreipiant dėmesį į CNI nefrotoksiškumą: pvz. lyginant SRL ir TAC imunosupresijos grupes, didesnis GFG nustatytas SRL grupėje [317], ypač vertinant inksto funkciją praėjus daugiau nei 1 m. po inksto transplantacijos, taip pat, kaip ir lyginant SRL ir CyA imunosupresijos grupes [318]. Kai kurie autoriai skirtumo tarp imunosupresijos schemos su CyA lyginant su TAC, vertinant transplantuotų inkstų funkciją, negavo, taip pat nesiskyrė ir inkstų bei recipientų išgyvenimas [319]. Savo tyrime imunosupresijos (CyA ir TAC) grupių dėl labai skirtingų imčių nelyginome.

Mūsų tirtiems recipientams, kurių GFG po 1 m. buvo ≥ 60 ml/min/1,73 m², bendras **inkstų išgyvenimas** buvo reikšmingai geresnis lyginant su blogesnės 1 m. po transplantacijos inksto funkcijos grupe (log rank $p = 0,001$). Atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu reikšmingo inkstų išgyvenamumo skirtumo tarp šitų grupių negauta (log rank $p = 0,069$). O **recipientų išgyvenimas** reikšmingai geresnis buvo GFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² grupėje (log rank $p = 0,012$).

IŠVADOS

1. Pacientams, kuriems LSMUL KK 2000–2013 m. atliktos mirusių donorų inkstų transplantacijos, dažniausios tiek ankstyvojo, tiek vėlyvojo po-transplantacinio laikotarpio komplikacijos buvo infekcinės, diagnozuotos apie pusėi inkstų recipientų. Iš infekcinių komplikacijų dažniausiai pasitaikė šlapimo takų infekcijos. Specifinės transplantuotiems pacientams komplikacijos, kaip vėluojanti inksto funkcija – nustatyta kiek daugiau nei ketvirtadaliui recipientų, o ūminis atmetimas tiek stacionariniu, tiek ambulatoriniu laikotarpiu buvo 12 proc. atvejų.
2. Pacientų, kuriems LSMUL KK 2000–2013 m. atlikta inkstų transplantacija vienerių metų **inkstų išgyvenimas** buvo – 86,6 proc., trejų – 79,5 proc., penkerių – 72,4 proc. septynerių – 66,1 proc., dešimties – 58,3 proc. Atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu, 1 m. inkstų išgyvenimas – 89,6 proc., 3 m. – 85,6 proc., 5 m. – 80,4 proc., 7 m. – 78,7 proc., 10 m. – 76,0 proc. **Recipientų išgyvenimas**: 1 m. – 96,7 proc., 3 m. – 93,5 proc., 5 m. – 91,2 proc., 7 m. – 86,6 proc., 10 m. – 82,0 proc. Lyginant laikotarpį nuo 2007 iki 2013 m. su ankstesniu transplantacijų periodu, stebimos transplantuotų inkstų išgyvenimo gerėjimo tendencijos.
3. Transplantuotų inkstų išgyvenimas buvo prastesnis jei **ankstyvuoju stacionariniu** periodu buvo infekcinės komplikacijos, šlapimo takų infekcija, ūminis atmetimas, vėluojanti inksto funkcija. Recipientų išgyvenimas, atsižvelgiant į ankstyvojo stacionarinio laikotarpio komplikacijas, reikšmingai nesiskyrė. Inkstų recipientams, kuriems įvadinei imunosupresijai buvo skirta antikūnų terapija, nustatyta mažiau infekcijų, imunosupresinio gydymo sukeltų komplikacijų bei ūminių atmetimo reakcijų ankstyvuoju stacionariniu laikotarpiu, jų transplantuotų inkstų išgyvenimas buvo geresnis.
4. **Ambulatoriniu** laikotarpiu diagnozuotos komplikacijos: sepsis, ūminis atmetimas, pneumonija ir per pirmus potransplantacinius metus diagnozuota šlapimo takų infekcija, turėjo neigiamą poveikį bendram transplantuotų inkstų išgyvenimui. Recipiento išgyvenimui įtakos turėjo – sepsis. Blogesnę 1 m. transplantuotų inkstų funkciją ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) reikšmingai prognozavo donoro amžius daugiau nei 50 m., vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, ūminė atmetimo reakcija stacionariniu laikotarpiu, imunosupresijos sukeltos komplikacijos ambula-

toriniu laikotarpiu ir recipiento amžius daugiau nei 40 m. Transplantuotų inkstų ir recipientų išgyvenimas buvo reikšmingai ilgesnis grupėje su geresne transplantuotų inkstų funkcija 1 m. po inkstų transplantacijos.

5. Blogesnę 5 metų transplantuotų inkstų išgyvenimą prognozavo vėluojanti transplantuoto inksto funkcija, daugiau nei 3 HLA nesutapimai ir vyresnis nei 40 metų donoro amžius.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kramer A, Pippas M, Stel V, Bonthuis M, Diez J, Afentakis N, et al: Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clinical Kidney Journal* 2016, 9:1-13.
2. Ziginskiene E, Kuzminskis V, Bumblyte IA, Santockiene L, Dalinkeviciene E, Kardaускаite Z, Uogintaite J, Motiejunaite A, Butautas E, Vainauskas V, Macius K, Sakalauskiene M, Steckis R, Gaupsiene E, Urbanaviciene J, Labutiene V: Parallels in development of hemodialysis service and kidney transplantations in Lithuania during 1996-2005. *Medicina (Kaunas)* 2007, 43 Suppl 1:114-120.
3. Eurotransplant Senior Program. <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=esp>
4. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K, Sorensen SS, Hazzan M, Klinger M, Abramowicz D, ERA-EDTA-DESCARTES Working Group: Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2015, 30(2):217-222.
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000, 342(9):605-612.
6. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G: Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013, 95(2):267-274.
7. Shaheen MF, Shaheen FA, Attar B, Elamin K, Al Hayyan H, Al Sayyari A: Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcome of deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010, 42(1):273-276.
8. Wang W, Li XB, Yin H, Yang XY, Liu H, Ren L, Hu XP, Wang Y, Zhang XD: Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chin Med J (Engl)* 2011, 124(8):1181-1184.
9. Reese PP, Hall IE, Weng FL, Schroppel B, Doshi MD, Hasz RD, Thiessen-Philbrook H, Ficek J, Rao V, Murray P, Lin H, Parikh CR: Associations between Deceased-Donor Urine Injury Biomarkers and Kidney Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2016, 27(5):1534-1543.
10. Parikh CR, Hall IE, Bhargoo RS, Ficek J, Abt PL, Thiessen-Philbrook H, Lin H, Bimali M, Murray PT, Rao V, Schroppel B, Doshi MD, Weng FL, Reese PP: Associations of Perfusate Biomarkers and Pump Parameters With Delayed Graft Function and Deceased Donor Kidney Allograft Function. *Am J Transplant* 2016, 16(5):1526-1539.
11. Zukowski M, Kotfīs K, Biernawska J, Zegan-Baranska M, Blaszczyk W, Kaczmarczyk M, Ciechanowicz A, Binczak-Kuleta A, Brykczynski M, Zietek Z, Bohatyrewicz R: Association of the rs10918594 of nitric oxide

- synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) polymorphisms with the graft function after kidney transplantation. *Ann Transplant* 2011, 16(3):72-76.
12. Kłoda K, Domanski L, Pawlik A, Kurzawski M, Safranow K, Ciechanowski K: Effect of the ICAM1 and VCAM1 gene polymorphisms on delayed graft function and acute kidney allograft rejection. *Ann Transplant* 2010, 15(4):15-20.
 13. Kurzawski M, Dabrowska J, Dziewanowski K, Domanski L, Peruzynska M, Drozdziak M: CYP3A5 and CYP3A4, but not ABCB1 polymorphisms affect tacrolimus dose-adjusted trough concentrations in kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2014, 15(2):179-188.
 14. Genvigir FD, Salgado PC, Felipe CR, Luo EY, Alves C, Cerda A, Tedesco-Silva H, Jr, Medina-Pestana JO, Oliveira N, Rodrigues AC, Doi SQ, Hirata MH, Hirata RD: Influence of the CYP3A4/5 genetic score and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. *Pharmacogenet Genomics* 2016, 26(10):462-472.
 15. Razukas V: Lietuvos nefrologijos raida (Development of nephrology in Lithuania). *Medicina* 2005, 41(1):1-3.
 16. Dainys B, Rainienė T: Pažymint pirmosios inksto transplantacijos Lietuvoje 35-metį. (35-th anniversary of first kidney transplantation in Lithuania). *Medicinos teorija ir praktika* 2005, 4(44):214-216.
 17. Dainys B, Rainienė T: Eksperimentinės inkstų transplantacijos Lietuvoje apžvalga (A retrospect of experimental renal transplantations in Lithuania). *Lietuvos chirurgija* 2005, 3(4):364-367.
 18. Želvys A, Stupenka R: 45 metų inkstų transplantacijos patirtis Lietuvoje (45 years experience of kidney transplantation in Lithuania). *Medicinos teorija ir praktika* 2012, 21(2.2):219-223.
 19. Miglinas M, Brazdžiūtė E: Nesuderinamos kraujo grupės inksto transplantacija – pasiekimai ir iššūkiai. *Medicinos teorija ir praktika* 2012, 18(4.2):564-570.
 20. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2014. <https://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=14>
 21. International Registry in Organ Donation and Transplantation. IRODaT Newsletter 2014. http://www.irodat.org/img/database/pdf/NEWSLETTER_2015_December2.pdf
 22. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9(11):2135-2141.
 23. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, 341(23):1725-1730.

24. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993, 270(11):1339-1343.
25. Anonymous The Order of the Minister of Health of the Republic of Lithuania "On the approval of 2015-2025 years transplantation programs". 2014, V-1462.
26. Nacionalinis Transplantacijos Biuras. Statistika. www.transplantacija.lt
27. Dalinkeviciene E, Kuzminskis V, Petruliene K, Skarupskiene I, Bagdonaviciute G, Bumblyte IA: Ten-year experience of kidney transplantation at the Hospital of Kaunas University of Medicine: demography, complications, graft and patient survival. *Medicina (Kaunas)* 2010, 46(8):538-543.
28. Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T, Buchler MW, Schmidt J: Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19 Suppl 4:iv48-54.
29. Lee S, Kim J, Shin M, Kim E, Moon J, Jung G, Choi G, Kwon C, Joh J, Lee S, Kim S: Comparison of outcomes of living and deceased donor kidney grafts surviving longer than 5 years in Korea. *Transplant Proc* 2010, 42(3):775-777.
30. Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV: Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 1999, 56(4):1551-1559.
31. Lietuvos Respublikos Žmogaus mirties nustatymo ir kritinių būklių nustatymo įstatymas. 2015, XII-2044.
32. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF: The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14(9):2387-2394.
33. Benck U, Schnuelle P, Kruger B, Nowak K, Riester T, Mundt H, Lutz N, Jung M, Birck R, Kramer BK, Schmitt WH: Excellent graft and patient survival after renal transplantation from donors after brain death with acute kidney injury: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 2015, 47(12):2039-2046.
34. Nakhjavani M, Ghaemi F, Ravaghi H, Aghighi M, Ghaemi F: Short-term survival in renal transplantation from brain-death donors: focusing on recipients with diabetes background. *Urol J* 2014, 11(2):1474-1477.
35. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, Rush D: Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005, 5(6):1405-1414.
36. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B: Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004, 4(3):378-383.
37. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, Gonzalez-Molina M, Capdevila L, Marcen R, Pascual J, Seron D, Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group: Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain:

- results from a multicentre case-control study. *Transpl Int* 2010, 23(9):907-913.
38. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C: Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008, 8(1):50-57.
 39. Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Holzen JP, Suwelack B, Senninger N, Wolters HH: Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant* 2014, 19:201-209.
 40. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, Stewart DE, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL: OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2013, 13 Suppl 1:11-46.
 41. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Port FK, Magee JC, Leichtman AB, Punch JD, Kaplan B: Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc* 2001, 33(1-2):1113-1114.
 42. Molmenti EP, Alex A, Rosen L, Alexander M, Nicastro J, Yang J, Siskind E, Alex L, Sameyah E, Bhaskaran M, Ali N, Basu A, Sachdeva M, Agorastos S, Rajendran P, Krishnan P, Ramadas P, Amodu L, Cagliani J, Rehman S, Kressel A, Sethna CB, Sotiropoulos GC, Radtke A, Sgourakis G, Schwarz R, Fishbane S, Bellucci A, Coppa G, Rilo H, Molmenti CL: Recipient Criteria Predictive of Graft Failure in Kidney Transplantation. *Int J Angiol* 2016, 25(1):29-38.
 43. Saudan P, Berney T, Goumaz C, Morel P, Martin PY: Renal transplantation with donors aged over 50: a long-term, single centre experience. *Swiss Med Wkly* 2001, 131(9-10):117-121.
 44. Elec A, Colosi H, Lucan M: Recipient Related Prognostic Factors for Graft Survival after Kidney Transplantation. A Single Center Experience. *Applied Medical Informatics* 2012, 31(3):25-36.
 45. Hatamizadeh P, Molnar MZ, Streja E, Lertdumrongluk P, Krishnan M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Recipient-related predictors of kidney transplantation outcomes in the elderly. *Clin Transplant* 2013, 27(3):436-443.
 46. Guedes AM, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Almeida M, Dias L, Castro Henriques A, Cabrita A: Over ten-year kidney graft survival determinants. *Int J Nephrol* 2012, 2012:302974.
 47. Orlandi PF, Cristelli MP, Aldworth CA, Freitas TV, Felipe CR, Silva Junior HT, Pestana JO: Long-term outcomes of elderly kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol* 2015, 37(2):212-220.
 48. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, Houde I, Baran D, Masse M, Boucher A, Le Lorier J, Elderly Recipients Transplant Group: Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005, 68(1):345-351.

49. Lai X, Chen G, Qiu J, Wang C, Chen L: Recipient-related risk factors for graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *PLoS One* 2014, 9(11):e112938.
50. Vavallo A, Lucarelli G, Spilotros M, Bettocchi C, Palazzo S, Selvaggi FP, Battaglia M, Ditunno P: Impact of donor-recipient gender on kidney graft and patient survival: short- and long-term outcomes. *World J Urol* 2014, 32(3):709-714.
51. Chen PD, Tsai MK, Lee CY, Yang CY, Hu RH, Lee PH, Lai HS: Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc* 2013, 112(12):783-788.
52. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Cibrik DM, Kaplan B: Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation* 2001, 71(3):429-432.
53. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D, Schnitzler MA, Brennan DC, Tuttle-Newhall JE: Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation? *Am J Nephrol* 2012, 36(6):575-586.
54. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP: Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation* 2000, 69(8):1591-1598.
55. Aminu MS, Sagren N, Manga P, Nazir MS, Naicker S: Obesity and graft dysfunction among kidney transplant recipients: Increased risk for atherosclerosis. *Indian J Nephrol* 2015, 25(6):340-343.
56. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM: Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005, 5(11):2710-2718.
57. Curran SP, Famure O, Li Y, Kim SJ: Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2014, 97(1):64-70.
58. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR: The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg* 2013, 257(5):978-984.
59. Furriel F, Parada B, Campos L, Moreira P, Castelo D, Dias V, Mota A: Pretransplantation overweight and obesity: does it really affect kidney transplantation outcomes? *Transplant Proc* 2011, 43(1):95-99.
60. Moreira TR, Bassani T, de Souza G, Manfro RC, Goncalves LF: Obesity in kidney transplant recipients: association with decline in glomerular filtration rate. *Ren Fail* 2013, 35(9):1199-1203.
61. Bardonnaud N, Pillot P, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, Guichard G, Bittard H, Kleinclauss F: Outcomes of renal transplantation in obese recipients. *Transplant Proc* 2012, 44(9):2787-2791.
62. Orlic L, Mikolasevic I, Jakopcic I, Grskovic A, Jelic Pranjic I, Racki S, Stimac D: Body mass index: short- and long-term impact on kidney transplantation. *Int J Clin Pract* 2015, 69(11):1357-1365.

63. Cheung CY, Chan YH, Chan HW, Chau KF, Li CS: Optimal body mass index that can predict long-term graft outcome in Asian renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2010, 15(2):259-265.
64. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, Caglia P, Amodeo C, Leonardi A, Gula R, Veroux P, Veroux M: The role of obesity in kidney transplantation outcome. *Transplant Proc* 2012, 44(7):1864-1868.
65. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A: Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002, 62(5):1848-1854.
66. Gomes RM, Guerra Junior AA, Lemos LL, Costa JO, Maciel AA, Alvares J, Filho CS, Cherchiglia ML, Andrade EI, Godman B, Acurcio FA: Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016, .
67. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, Gronhagen-Riska C, Finne P: Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation* 2014, 98(4):458-464.
68. Anonymous United States Renal Data System The 2014 Annual Data Report. Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. [(accessed on 6 June 2015)]. Available online: <http://www.usrds.org/2014/view/>.
69. Rangel E, de Sá J, Melaragno C, Gonzalez A, Linhares M, Salzedas A, Medina-Pestana J: Kidney transplant in diabetic patients: modalities, indications and results. *Diabetol Metab Syndr* 2009, 1(2).
70. Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH, Beladi-Mousavi M: Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: a multicenter study in Iran. *Iran J Kidney Dis* 2012, 6(6):452-456.
71. Suzuki T, Nakao T, Harada S, Nakamura T, Koshino K, Sakai K, Nobori S, Ito T, Ushigome H, Yoshimura N: Results of kidney transplantation for diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc* 2014, 46(2):464-466.
72. Noguchi H, Kitada H, Kaku K, Kurihara K, Kawanami S, Tsuchimoto A, Masutani K, Nakamura U, Tanaka M: Outcome of renal transplantation in patients with type 2 diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc* 2015, 47(3):608-611.
73. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, Dahle DO, Asberg A, Jenssen T: Associations Between Posttransplantation Diabetes Mellitus and Renal Graft Survival. *Transplantation* 2016, .
74. Citomegaloviruso sukelto ligos. Paplitimas. <http://www.ulac.lt/ligos/C/citomegaloviruso-sukeltos-ligos>
75. Paget G, Naicker S: Considering Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Positive Renal Transplant Recipients from Positive Donors in a Resource Limited South African Public Hospital. *J Nephrol Therapeutic* 2011, 1(2).

76. Diaz J, Henao J, Rodelo J, Garcia A, Arbelaez M, Jaimes F: Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2014, 46(1):160-166.
77. Fishman JA, Ramos EIP, B.J.G., Sayegh MH, Blake P, eds: *Infection in Renal Transplant Recipients in Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation. 2nd edn Phi* 2005.
78. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998, 338(24):1741-1751.
79. Buchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, Hurault de Ligny B, Le Meur Y, Thierry A, Villemain F, Heng AE, Moulin B, Morin MP, Noel C, Lebranchu Y, SPIESSER Group: Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant* 2007, 7(11):2522-2531.
80. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, Shihab FS: Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant* 2011, 11(11):2453-2462.
81. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, Degre M, Fauchald P, Rollag H: Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004, 66(1):329-337.
82. Meije Y, Fortun J, Len O, Aguado JM, Moreno A, Cisneros JM, Gurgui M, Carratala J, Munoz P, Montejo M, Blanes M, Bou G, Perez JL, Torre-Cisneros J, Ramos A, Pahissa A, Gavalda J, Spanish Network for Research on Infection in Transplantation (RESITRA) and the Spanish Network for Research on Infectious Diseases (REIPI): Prevention strategies for cytomegalovirus disease and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D+/R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort. *Transpl Infect Dis* 2014, 16(3):387-396.
83. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC: The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003, 3(4):445-451.
84. Fleming JN, Taber DJ, Pilch NA, McGillicuddy JW, Srinivas TR, Baliga PK, Chavin KD, Bratton CF: A randomized, prospective comparison of transition to sirolimus-based CNI-minimization or withdrawal in African American kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2016, 30(5):528-533.
85. Roodnat JJ, Hilbrands LB, Hene RJ, de Sevaux RG, Smak Gregoor PJ, Kalvan Gestel JA, Konijn C, van Zuilen A, van Gelder T, Hoitsma AJ, Weimar W: 15-Year Follow-Up of a Multicenter, Randomized, Calcineurin Inhibitor Withdrawal Study in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2014, 98(1):47-53.

86. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK: A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Hum Pathol* 2015, 46(1):34-39.
87. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF, ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007, 357(25):2562-2575.
88. Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF, Sirolimus High-Risk Study Group: Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. *Transplantation* 2008, 86(9):1187-1195.
89. Martinez-Mier G, Soto-Miranda E, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Mateu-Rivera LJ, Mendez-Lopez MT, Trujillo-Martinez MF, Uscanga-Montesano A, Avila Y Falfan D: Induction Immunosuppressive Therapy Use in Deceased Donor Kidney Transplantation: 11-Year Experience in Veracruz, Mexico. *Transplant Proc* 2016, 48(2):600-604.
90. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR: Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(9):2995-3003.
91. Shin JH, Koo EH, Ha SH, Park JH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Jung SH, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, Huh W: The impact of slow graft function on graft outcome is comparable to delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2016, 48(3):431-439.
92. Sellers MT, Gallichio MH, Hudson SL, Young CJ, Bynon JS, Eckhoff DE, Deierhoi MH, Diethelm AG, Thompson JA: Improved outcomes in cadaveric renal allografts with pulsatile preservation. *Clin Transplant* 2000, 14(6):543-549.
93. Serur D, Saal S, Wang J, Sullivan J, Bologa R, Hartono C, Dadhanian D, Lee J, Gerber LM, Goldstein M, Kapur S, Stubenbord W, Belenkaya R, Marin M, Seshan S, Ni Q, Levine D, Parker T, Stenzel K, Smith B, Riggio R, Cheigh J: Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26(1):317-324.
94. Sainz MM, Toro JC, Poblete HB, Perez LF, Nicovani VH, Carrera MG: Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. *Transplant Proc* 2009, 41(6):2655-2658.
95. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, Loi P, Mboti F, Donckier V, Vereerstraeten P, Abramowicz D: Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008, 85(7 Suppl):S3-9.

96. Sert I, Colak H, Tugmen C, Dogan SM, Karaca C: The effect of cold ischemia time on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014, 25(5):960-966.
97. Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL, Alves-Filho G, Mazzali M: Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009, 41(3):849-851.
98. Noriega-Salas AL, Alberu J, Sanchez-Cedillo AI, Navarro-Vargas L, Visag V, Vintimilla-Moscoso A, Lopez-Jimenez JL, Madrigal-Bustamante J, Contreras AG, Vilatoba-Chapa M: Changes in frequency of delayed graft function in deceased donor renal transplant recipient in a tertiary care center in Mexico. *Rev Invest Clin* 2015, 67(2):89-97.
99. Decruyenaere A, Decruyenaere P, Peeters P, Vermassen F: Validation in a Single-Center Cohort of Existing Predictive Models for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Ann Transplant* 2015, 20:544-552.
100. Martinez-Vaquera S, Navarro Cabello MD, Lopez-Andreu M, Jurado JM, Haad CR, Salas RO, Benot AR, Hernandez JP, Arista JC, Aljama P: Outcomes in renal transplantation with expanded-criteria donors. *Transplant Proc* 2013, 45(10):3595-3598.
101. Hamed MO, Chen Y, Pasea L, Watson CJ, Torpey N, Bradley JA, Pettigrew G, Saeb-Parsy K: Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant* 2015, 15(6):1632-1643.
102. Gill J, Dong J, Rose C, Gill JS: The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int* 2016, 89(6):1331-1336.
103. Kamoun M, Holmes JH, Israni AK, Kearns JD, Teal V, Yang WP, Rosas SE, Joffe MM, Li H, Feldman HI: HLA-A amino acid polymorphism and delayed kidney allograft function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(48):18883-18888.
104. Dutkiewicz G, Binczak-Kuleta A, Pawlik A, Safranow K, Wisniewska M, Ciechanowicz A, Dziedziejko V, Ciechanowski K, Domanski L: Lack of association of C599T polymorphism in the glutathione peroxidase (GPX1) gene with delayed graft function, acute kidney graft rejection and chronic allograft nephropathy. *Ann Transplant* 2010, 15(3):30-34.
105. Lacquaniti A, Caccamo C, Salis P, Chirico V, Buemi A, Cernaro V, Noto A, Pettinato G, Santoro D, Bertani T, Buemi M, David A: Delayed graft function and chronic allograft nephropathy: diagnostic and prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biomarkers* 2016, 21(4):371-378.
106. Lee EY, Kim MS, Park Y, Kim HS: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 as predictive biomarkers for delayed graft function after kidney transplantation. *J Clin Lab Anal* 2012, 26(4):295-301.
107. Gavela Martinez E, Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Beltran Catalan S, Kanter Berga J, Avila Bernabeu AI, Crespo Albiach J: Delayed graft

- function after renal transplantation: an unresolved problem. *Transplant Proc* 2011, 43(6):2171-2173.
108. Shaheen FA, Attar B, Hejaili F, Binsalih S, Al Sayyari A: Comparison of expanded criteria kidneys with 2-tier standard criteria kidneys: role of delayed graft function in short-term graft outcome. *Exp Clin Transplant* 2012, 10(1):18-23.
 109. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC: Delayed graft function influences renal function but not survival. *Transplant Proc* 2001, 33(1-2):1291.
 110. Umber A, Killackey M, Paramesh A, Liu Y, Qin H, Atiq M, Lee B, Alper AB, Simon E, Buell J, Zhang R: A comparison of three induction therapies on patients with delayed graft function after kidney transplantation. *J Nephrol* 2016, .
 111. Hueper K, Khalifa AA, Brasen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Wintterle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D: Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016, 44(1):112-121.
 112. Palmucci S, Cappello G, Attina G, Foti PV, Siverino RO, Roccasalva F, Piccoli M, Sinagra N, Milone P, Veroux M, Ettorre GC: Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation of transplanted kidneys. *Eur J Radiol Open* 2015, 2:71-80.
 113. Stolyar AG, Budkar LN, Solodushkin SI, Iumanova IF: Influence of Factors Associated With the Deceased-Donor on Kidney Transplant Outcomes. *Exp Clin Transplant* 2015, 13(5):394-401.
 114. Fischer-Frohlich CL, Kutschmann M, Feindt J, Schmidtman I, Kirste G, Fruhauf NR, Wirges U, Rahmel A, Schleicher C: Influence of Deceased Donor and Pretransplant Recipient Parameters on Early Overall Kidney Graft-Survival in Germany. *J Transplant* 2015, 2015:307230.
 115. Zukowski M, Bohatyrewicz R, Biernawska J, Kotfís K, Knap R, Zegan M, Ostrowski M, Brykczynski M: Cause of death in multiorgan donors and its relation to the function of transplanted kidneys. *Transplant Proc* 2009, 41(8):2972-2974.
 116. Hamida FB, Barbouch S, Bardi R, Helal I, Kaaroud H, Fatma LB, Hedri H, Abderrahim E, Abdallah TB, Ayed K, Maiz HB, Kheder A: Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009, 20(3):370-374.
 117. Nin M, Coitino R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, Lopez D, Rievas G, Rodriguez I, Gonzalez-Martinez F, Noboa O: Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: Single-Center Experience in Uruguay. *Transplant Proc* 2016, 48(2):612-615.

118. Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A: Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19 Suppl 3:iii38-42.
119. Cohen DJ, St Martin L, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS: Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant* 2006, 6(5 Pt 2):1153-1169.
120. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, Gutierrez C, Lopez V, Soler J, de la Vega E, Hernandez D: Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: a single transplant center study. *Transplantation* 2010, 89(6):714-720.
121. Fonseca I, Teixeira L, Malheiro J, Martins LS, Dias L, Castro Henriques A, Mendonca D: The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis. *Transpl Int* 2015, 28(6):738-750.
122. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR: Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014, 28(6):683-690.
123. Camargo LF, Esteves AB, Ulisses LR, Rivelli GG, Mazzali M: Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc* 2014, 46(6):1757-1759.
124. Barbouch S, Cherif M, Ounissi M, Karoui C, Mzoughi S, Hamida FB, Abderahim E, Bozouita A, Abdalla T, Kheder A: Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012, 23(6):1311-1314.
125. Papasotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs E, Maroulis I, Karavias D, Goumenos DS: Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail* 2011, 33(4):405-410.
126. Siliano PR, Rocha LA, Medina-Pestana JO, Heilberg IP: The role of host factors and bacterial virulence genes in the development of pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5(7):1290-1297.
127. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andres A, Otero JR, Morales JM, Aguado JM: Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010, 78(8):774-781.
128. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, San-Juan R, Andres A, Otero JR, Aguado JM: Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26(3):1065-1073.
129. Iqbal T, Naqvi R, Akhter SF: Frequency of urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on graft function. *J Pak Med Assoc* 2010, 60(10):826-829.

130. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, Cofan F, Ricart MJ, Esforzado N, Oppenheimer F, Moreno A, Cervera C: Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant* 2015, 15(4):1021-1027.
131. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratala J, Cordero E, Bou G, Munoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortun J, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI): Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012, 14(6):595-603.
132. Hurst FP, Neff RT, Faltz EM, Jindal RM, Lentine KL, Swanson JS, Agodoa LY, Abbott KC: Incidence, predictors, and associated outcomes of prostatism after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(2):329-336.
133. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B: Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014, 28(11):1263-1270.
134. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B: Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014, 16(4):605-615.
135. Origen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Polanco N, Gutierrez E, Gonzalez E, Merida E, Ruiz-Merlo T, Morales-Cartagena A, Perez-Jacoiste Asin MA, Garcia-Reyne A, San Juan R, Orellana MA, Andres A, Aguado JM: Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016.
136. Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A: Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007, 7(4):899-907.
137. Thornton SR, Hamilton N, Evans D, Fleming T, Clarke E, Morgan J, Kadi N: Outcome of kidney transplantation from elderly donors after cardiac death. *Transplant Proc* 2011, 43(10):3686-3689.
138. Frutos-Sanz MA, Guerrero-Gomez F, Daga-Ruiz D, Cabello-Diaz M, Lebron-Gallardo M, Quesada-Garcia G, Ruiz-Valverde A, Baena-Gonzalez V, Hernandez-Marrero D: Kidney transplantation with grafts from type III Maastricht non-beating-heart donors. *Nefrologia* 2012, 32(6):760-766.
139. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialova J, Chavez R, Asderakis A, Kaposztas Z: Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation* 2012, 94(12):1218-1223.
140. Hesse K, Aitken E, Clancy M, Vesey A: Expanded criteria donor and donation after circulatory death renal allografts in the West of Scotland: Their place in the kidney allocation process. *Surgeon* 2016, 14(3):136-141.
141. Seo CH, Ju JI, Kim MH, Jun KW, Ahn SH, Hwang JK, Kim SD, Park SC, Choi BS, Kim JI, Yang CW, Kim YS, Moon IS: Risk factors and long-term

- outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Ann Surg Treat Res* 2015, 89(4):208-214.
142. Veroux M, Grosso G, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, Sinagra N, Veroux P: Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27(4):1663-1671.
 143. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003, 3 Suppl 4:114-125.
 144. Young A, Dixon SN, Knoll GA, Garg AX, Lok CE, Lam NN, Kim SJ: The Canadian experience using the expanded criteria donor classification for allocating deceased donor kidneys for transplantation. *Can J Kidney Health Dis* 2016, 3:15-016-0106-9. eCollection 2016.
 145. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S: Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation* 2008, 85(11):1573-1579.
 146. Newstead CG, Dyer PA: The influence of increased age and age matching on graft survival after first cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992, 54(3):441-443.
 147. Pirsch JD, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffmann RM, Roecker E, Voss BJ, Lorentzen D, Knechtle SJ, Reed A, Kalayoglu M: The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 1992, 53(1):55-59.
 148. Morales JM, Campo C, Hernandez E, Andres A, Praga M, Montoyo C, Ortuno T, Mosquera JR, Rodicio JL: Influence of donor and recipient age on graft survival rate after renal transplantation with a protocol of low CyA doses. *Transplant Proc* 1991, 23(5):2622-2623.
 149. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Bohler T, Hauser I, Neumayer HH: Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15(5):696-700.
 150. Yuge J, Cecka JM: Sex and age effects in renal transplantation. *Clin Transpl* 1991, :257-267.
 151. Lim WH, Chang S, Chadban S, Campbell S, Dent H, Russ GR, McDonald SP: Donor-recipient age matching improves years of graft function in deceased-donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(9):3082-3089.
 152. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U: Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002, 2(7):664-670.
 153. Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E: The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13(10):2570-2576.
 154. Vereerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, Abramowicz D, Kinnaert P: Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss

- from both rejection and technical failure. *Clin Transplant* 1999, 13(2):181-186.
155. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994, 57(10):1450-1454.
 156. Silbiger SR, Neugarten J: The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995, 25(4):515-533.
 157. McGee J, Magnus JH, Islam TM, Jaffe BM, Zhang R, Florman SS, Hamm LL, Mruthinti N, Sullivan K, Slakey DP: Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *J Am Coll Surg* 2010, 210(5):718-725.e1, 725-6.
 158. Hutchens MP, Fujiyoshi T, Komers R, Herson PS, Anderson S: Estrogen protects renal endothelial barrier function from ischemia-reperfusion in vitro and in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012, 303(3):F377-85.
 159. Antus B, Liu S, Yao Y, Zou H, Song E, Lutz J, Heemann U: Effects of progesterone and selective oestrogen receptor modulators on chronic allograft nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(2):329-335.
 160. Delle H, Rocha JR, Cavaglieri RC, Vieira JM, Jr, Malheiros DM, Noronha IL: Antifibrotic effect of tamoxifen in a model of progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2012, 23(1):37-48.
 161. Aufhauser DJ, Wang Z, Murken D, Bhatti T, Wang Y, Ge G, Redfield R3, Abt P, Wang L, Svoronos N, Thomasson A, Reese P, Hancock W, Levine M: Improved renal ischemia tolerance in females influences kidney transplantation outcomes. *J Clin Invest* 2016, 126(5):1968-1977.
 162. Leivestad T, Reisaeter AV, Brekke IB, Vartdal F, Thorsby E: The role of HLA matching in renal transplantation: experience from one center. *Rev Immunogenet* 1999, 1(3):343-350.
 163. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J: HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999, 1(3):334-342.
 164. Gaston RS, Deierhoi MH, Young CJ, Hunt SL: "High-risk" renal transplantation: evolving definitions at a single center. *Clin Transpl* 2004, :121-126.
 165. Kim KH, Jung HY, Choi JY, Cho JH, Park SH, Kim YL, Kim HK, Huh S, Won DI, Kim CD: HLA gene dosage effect on renal allograft survival. *Transplant Proc* 2015, 47(3):635-639.
 166. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohnsey S, Russ GR, McDonald SP: Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2012, 26(4):E428-37.
 167. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA: The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation* 2016, 100(5):1094-1102.

168. Shin S, Kim YH, Choi BH, Choi JY, Jung JH, Cho HK, Han DJ: Long-term impact of human leukocyte antigen mismatches combined with expanded criteria donor on allograft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015, 29(1):44-51.
169. Morales JM, Marcen R, Andres A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, Capdevila L, Campistol JM, Oppenheimer F, Seron D, Vernet SG, Lampreave I, Valdes F, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardo L, Bustamante J: Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008, (111):S94-9. doi(111):S94-9.
170. Kuo HT, Huang E, Emami S, Pham PT, Wilkinson AH, Danovitch GM, Bunnopradi S: Effects of antibody induction on transplant outcomes in human leukocyte antigen zero-mismatch deceased donor kidney recipients. *Transplantation* 2012, 93(5):493-502.
171. Lee S, Shin M, Kim E, Kim J, Moon J, Jung G, Choi G, Kwon C, Joh J, Lee S, Kim S: Donor characteristics associated with reduced survival of transplanted kidney grafts in Korea. *Transplant Proc* 2010, 42(3):778-781.
172. Carter JT, Lee CM, Weinstein RJ, Lu AD, Dafoe DC, Alfrey EJ: Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation* 2000, 70(5):765-771.
173. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, Port FK, Agodoa LY: Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000, 36(1):153-159.
174. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, Ishitani MB, Sterioff S, Stegall MD: Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003, 3(6):715-721.
175. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU: The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005, 5(4 Pt 1):757-765.
176. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS: A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009, 88(2):231-236.
177. Hassanain M, Simoneau E, Doi SA, Aljiffry M, Aloraini A, Madkhali A, Metrakos P: Trends in brain-dead organ donor characteristics: a 13-year analysis. *Can J Surg* 2016, 59(2):7415.
178. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A: Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc* 2011, 43(1):74-76.
179. Kim SM, Ahn S, Min SI, Park D, Park T, Min SK, Kim SJ, Ha J: Cold ischemic time is critical in outcomes of expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant* 2013, 27(1):132-139.

180. Zadori G, Kovacs DA, Fedor R, Kanyari Z, Zsom L, Asztalos L, Nemes B: Results of Expanded-Criteria Donor Kidneys: A Single-Center Experience in Hungary. *Transplant Proc* 2015, 47(7):2189-2191.
181. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, Eladari D, Empana JP, Rabant M, Verine J, Rostaing L, Congy N, Guilbeau-Frugier C, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Giral M, Kessler M, Ladriere M, Delahousse M, Glotz D, Legendre C, Jouven X, Lefaucheur C, Loupy A: Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015, 351:h3557.
182. Chen L, Feng X, Wang Y, Xu X, Wan C, Wang J, Mu H: Study of the Role of Transforming Growth Factor beta-1 in Organ Damage Protection in Porcine Model of Brain Death. *Transplant Proc* 2016, 48(1):205-209.
183. Watts RP, Thom O, Fraser JF: Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant* 2013, 2013:521369.
184. Le Dinh H, Monard J, Delbouille MH, Hans MF, Weekers L, Bonvoisin C, Joris J, Lauwick S, Kaba A, Ledoux D, de Roover A, Honore P, Squifflet JP, Meurisse M, Detry O: A more than 20% increase in deceased-donor organ procurement and transplantation activity after the use of donation after circulatory death. *Transplant Proc* 2014, 46(1):9-13.
185. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, Corinne A, Muehlbacher F, Brezovsky P, Costa AN, Rozental R, Matesanz R, European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Council of Europe (CD-P-TO): Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011, 24(7):676-686.
186. Perez Valdivia MA, Gentil MA, Toro M, Cabello M, Rodriguez-Benot A, Mazuecos A, Osuna A, Alonso M: Impact of cold ischemia time on initial graft function and survival rates in renal transplants from deceased donors performed in Andalusia. *Transplant Proc* 2011, 43(6):2174-2176.
187. Han M, Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Kwon HY, Kim YJ, Ryu HJ, Ahn C, Yang J: Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. *Clin Transplant* 2014, 28(3):337-344.
188. Ounissi M, Cherif M, Abdallah TB, Bacha M, Hedri H, Abderrahim E, Goucha R, Kheder A, Slama RB, Derouiche A, Chebil M, Bardi R, Sfar I, Gorgi Y: Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013, 24(2):243-246.
189. Guy A, McGrogan D, Inston N, Ready A: Hypothermic machine perfusion permits extended cold ischemia times with improved early graft function. *Exp Clin Transplant* 2015, 13(2):130-137.
190. Lodhi SA, Lamb KE, Uddin I, Meier-Kriesche HU: Pulsatile pump decreases risk of delayed graft function in kidneys donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2012, 12(10):2774-2780.

191. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study Group: Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012, 366(8):770-771.
192. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, Darby C: Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21(6):1689-1696.
193. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ: Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 1999, 13(3):266-272.
194. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladriere M, Poignas A, Blidi A, Soullillou JP, Giral M, Dantan E: Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015, 87(2):343-349.
195. Gallinat A, Paul A, Minor T, Treckmann JW, Molmenti EP, Witzke O, Sotiropoulos GC: Optimized outcomes for renal allografts with cold ischemic times of 20 h or greater. *Int Urol Nephrol* 2012, 44(5):1417-1423.
196. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD: Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2011, 11(12):2647-2656.
197. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E: European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015, 30(11):1790-1797.
198. El Ters M, Grande JP, Keddiss MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG, Stegall MD, Cosio FG: Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant* 2013, 13(9):2334-2341.
199. Moreso F, Carrera M, Goma M, Hueso M, Sellares J, Martorell J, Grinyo JM, Seron D: Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012, 93(1):41-46.
200. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999, 55(2):713-723.
201. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente

- M: Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008, 8(4):753-760.
202. Liapis H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris AB, 3rd, Honsova E, Perkowska-Ptasinska A, David D, Goldberg J, Smith M, Mengel M, Haas M, Seshan S, Pegas KL, Horwedel T, Paliwa Y, Gao X, Landsittel D, Randhawa P, Banff Working Group: Banff histopathological consensus criteria for pre-implantation kidney biopsies. *Am J Transplant* 2016.
 203. Espinoza EH, Gonzalez-Parra C, Macias-Diaz DM, Uribe-Uribe NO, Alberu J, Morales-Buenrostro LE: Risk factors for Banff borderline acute rejection in protocol biopsies and effect on renal graft function. *Transplant Proc* 2010, 42(6):2376-2378.
 204. Shimizu T, Toma H, Hayakawa N, Shibahara R, Ishiyama R, Hayashida A, Fujimori D, Tsunoyama K, Ikezawa E, Kitajima S, Iida S, Ishida H, Tanabe K, Honda K, Koike J: Clinical and pathological analyses of interstitial fibrosis and tubular atrophy cases after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2016, 21 Suppl 1:26-30.
 205. Hofer J, Regele H, Bohmig GA, Gutjahr G, Kikic Z, Muhlbacher F, Kletzmayer J: Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation* 2014, 97(4):426-432.
 206. Ali H, Murtaza A, Anderton J, Ahmed A: Post renal biopsy complication rate and diagnostic yield comparing hands free (ultrasound-assisted) and ultrasound-guided biopsy techniques of renal allografts and native kidneys. *Springerplus* 2015, 4:491-015-1292-0. eCollection 2015.
 207. Laute M, Vanholder R, Voet D, Peeters P, Cokelaere K, Deloose S, Terryn W: Safety and sample adequacy of renal transplant surveillance biopsies. *Acta Clin Belg* 2013, 68(3):161-165.
 208. Anonymous KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013, 3(1):1-163.
 209. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, Hemming AW, Reed AI, Van der Werf WJ, Fujita S, Karlix JL, Scornik JC: Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002, 73(1):53-55.
 210. Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Kairevičė L, et al.: Malignancies after kidney transplantation: 3 clinical case reports. *Central European Journal of Medicine* 2013, 8(3):322-327.
 211. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM: Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014, 311(8):806-814.
 212. World Health Organisation: 2015 WHO Report. Global health indicators. 2015, (Part II):101-111.
 213. Bethesda M: United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2015.

214. McCaughan JA, Patterson CC, Maxwell AP, Courtney AE: Factors influencing survival after kidney transplant failure. *Transplant Res* 2014, 3:18-1440-3-18. eCollection 2014.
215. Napoli C, Grimaldi V, Cacciatore F, Triassi M, Giannattasio P, Picascia A, Carrano R, Renda A, Abete P, Federico S: Long-term follow-up of kidney transplants in a region of Southern Italy. *Exp Clin Transplant* 2014, 12(1):15-20.
216. Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L: Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol* 2015, 47(8):1415-1422.
217. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO: Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation* 2013, 95(4):611-616.
218. Hwang JK, Park SC, Kwon KH, Choi BS, Kim JI, Yang CW, Kim YS, Moon IS: Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: comparison with standard criteria deceased donors. *Transplant Proc* 2014, 46(2):431-436.
219. Papachristou E, Provatopoulou S, Savvidaki E, Kaplanis N, Kalliakmani P, Papasotiriou M, Fyssa L, Tsamantas A, Fokaefs E, Marangos M, Mira N, Maroulis I, Karavias D, Goumenos DS, Vlachogajannis J: Outcome of transplantation in renal allograft recipients from cadaveric donors with standard and expanded criteria: a single-center experience. *Transplant Proc* 2014, 46(9):3172-3174.
220. Marks WH, Wagner D, Pearson TC, Orlowski JP, Nelson PW, McGowan JJ, Guidinger MK, Burdick J: Organ donation and utilization, 1995-2004: entering the collaborative era. *Am J Transplant* 2006, 6(5 Pt 2):1101-1110.
221. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009, (113):S1-130. doi(113):S1-130.
222. Schwarz C, Bohmig G, Steininger R, Unger L, Kristo I, Kozakowski N, Berlakovich GA, Soliman T, Muhlbacher F: Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Steroids With or Without Interleukin-2 Receptor Antibody Induction Therapy: A Retrospective Cohort Analysis. *Transplant Proc* 2015, 47(8):2446-2449.
223. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004, 77(2):166-176.
224. Opelz G, Unterrainer C, Susal C, Dohler B: Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016.
225. Liborio AB, Mendoza TR, Esmeraldo RM, Oliveira ML, Paes FJ, Silva Junior GB, Daher EF: Induction antibody therapy in renal transplantation

- using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. *Int Immunopharmacol* 2011, 11(11):1832-1836.
226. Huang HF, Zhou JY, Xie WQ, Wu JY, Deng H, Chen JH: Basiliximab versus rabbit antithymocyte globulin as induction therapy for living-related renal transplantation: a single-center experience. *Int Urol Nephrol* 2016, 48(8):1363-1370.
 227. Kim JM, Jang HR, Kwon CH, Huh WS, Kim GS, Kim SJ, Joh JW, Oh HY: Rabbit antithymocyte globulin compared with basiliximab in kidney transplantation: a single-center study. *Transplant Proc* 2012, 44(1):167-170.
 228. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, Velten M, Moulin B, French Transplant Centers: Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant* 2012, 12(3):682-693.
 229. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, Brennan DC, Stevens RB, Kapur S, Ilsley JN, Kistler KD, Cosimi AB, Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators: Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. *Transplantation* 2012, 94(4):331-337.
 230. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU: Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009, 22(6):626-634.
 231. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC: An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009, 87(7):1019-1026.
 232. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, Muth BL, Pirsch JD, Fernandez LA, Bellingham JM, Mezrich JD, Foley DP, D'Alessandro AM, Odorico JS, Mohamed MA, Vidyasagar V, Ellis TM, Kaufman DB, Djamali A: Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 2014, 97(6):612-617.
 233. Andrade-Sierra J, Rojas-Campos E, Cardona-Munoz E, Evangelista-Carrillo LA, Puentes-Camacho A, Lugo-Lopez O, Gomez B, Valdespino C, Cerrillos I, Medina-Perez M, Jalomo B, Nieves JJ, Sandoval M, Ramos-Solano F, Monteon-Ramos F, Cueto-Manzano AM: Early steroid withdrawal in a renal transplant cohort treated with tacrolimus, mycophenolate mofetil and basiliximab. *Nefrologia* 2014, 34(2):216-222.
 234. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, Gallon L: Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7(3):504-512.
 235. Kato Y, Tojimbara T, Iwadoh K, Koyama I, Nanmoku K, Kai K, Sannomiya A, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S: Early steroid withdrawal protocol

- with basiliximab, cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal-transplant recipients. *Int Immunopharmacol* 2006, 6(13-14):1984-1992.
236. Martin ST, Roberts KL, Malek SK, Tullius SG, Vadivel N, De Serres S, Grafals M, Elsanjak A, Filkins BA, Chandraker A, Gabardi S: Induction treatment with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplant recipients with planned early steroid withdrawal. *Pharmacotherapy* 2011, 31(6):566-573.
 237. Adamska Z, Karczewski M, Cichanska L, Wieckowska B, Malkiewicz T, Mahadea D, Stronka M: Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2015, 47(6):1808-1812.
 238. Wilson CH, Rix DA, Manas DM: Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (6): CD004925. doi(6):CD004925.
 239. Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA, Chavez R, Kumar N, Asderakis A: Infective complications associated with ureteral stents in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009, 41(1):162-164.
 240. Bonkat G, Rieken M, Siegel FP, Frei R, Steiger J, Groschl I, Gasser TC, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Gurke L, Wyler S, Bachmann A, Widmer AF: Microbial ureteral stent colonization in renal transplant recipients: frequency and influence on the short-time functional outcome. *Transpl Infect Dis* 2012, 14(1):57-63.
 241. Ozturk BC, Ekici M, Yuceturk CN, Bayrak O: Bacterial colonization of double J stents and bacteriuria frequency. *Kaohsiung J Med Sci* 2013, 29(12):658-661.
 242. Galindo Sacristan P, Perez Marfil A, Osorio Moratalla JM, de Gracia Guindo C, Ruiz Fuentes C, Castilla Barbosa YA, Garcia Jimenez B, de Teresa Alguacil J, Barroso Martin FJ, Osuna Ortega A: Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45(10):3620-3623.
 243. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I, Patel P, Modlin C, Goldfarb D, Novick AC: The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004, 171(5):1788-1792.
 244. Dubeaux VT, Oliveira RM, Moura VJ, Pereira JM, Henriques FP: Assessment of lymphocele incidence following 450 renal transplantations. *Int Braz J Urol* 2004, 30(1):18-21.
 245. Zietek Z, Sulikowski T, Tejchman K, Sienko J, Janeczek M, Iwan-Zietek I, Kedzierska K, Rosc D, Ciechanowski K, Ostrowski M: Lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007, 39(9):2744-2747.
 246. Ulrich F, Niedzwiecki S, Fikatas P, Nebrig M, Schmidt SC, Kohler S, Weiss S, Schumacher G, Pascher A, Reinke P, Tullius SG, Pratschke J: Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant* 2010, 24(2):273-280.

247. Shum CF, Lau KO, Sy JL, Cheng WS: Urological complications in renal transplantation. *Singapore Med J* 2006, 47(5):388-391.
248. Harza M, Baston C, Preda A, Olaru V, Ismail G, Domnisor L, Daia D, Mitroi I, Baston MO, Sinescu I: Impact of ureteral stenting on urological complications after kidney transplantation surgery: a single-center experience. *Transplant Proc* 2014, 46(10):3459-3462.
249. Lempinen M, Stenman J, Kyllonen L, Salmela K: Surgical complications following 1670 consecutive adult renal transplantations: A single center study. *Scand J Surg* 2015, 104(4):254-259.
250. Ali-Asgari M, Dadkhah F, Ghadian A, Nourbala MH: Impact of ureteral length on urological complications and patient survival after kidney transplantation. *Nephrourol Mon* 2013, 5(4):878-883.
251. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, Kim YG, Oh HY, Huh W: The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract* 2015, 34(3):160-164.
252. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH: The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephrourol Mon* 2015, 7(1):e24439.
253. Famulski KS, Einecke G, Sis B, Mengel M, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF: Defining the canonical form of T-cell-mediated rejection in human kidney transplants. *Am J Transplant* 2010, 10(4):810-820.
254. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF: Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012, 12(2):388-399.
255. Chaumont M, Racape J, Broeders N, El Mountahi F, Massart A, Baudoux T, Hougardy JM, Mikhalsky D, Hamade A, Le Moine A, Abramowicz D, Vereerstraeten P: Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. *J Transplant* 2015, 2015:163757.
256. Jung GO, Yoon MR, Kim SJ, Sin MJ, Kim EY, Moon JI, Kim JM, Choi GS, Kwon CH, Cho JW, Lee SK: The risk factors of delayed graft function and comparison of clinical outcomes after deceased donor kidney transplantation: single-center study. *Transplant Proc* 2010, 42(3):705-709.
257. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR: Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007, 9(4):302-309.
258. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO: Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol* 2010, 32(1):75-82.
259. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, Boletis JN: Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45(4):1579-1583.

260. Yalci A, Celebi ZK, Ozbas B, Sengezer OL, Unal H, Memikoglu KO, Sengul S, Tuzuner A, Keven K: Evaluation of Infectious Complications in the First Year After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2015, 47(5):1429-1432.
261. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignano V, Vizcarra D, Tallarita T, Zerbo D, Virgilio C, Sciacca A, Cappello D, Stefani S, Veroux P: Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008, 40(6):1873-1876.
262. Bal Z, Uyar ME, Tatal E, Erdogan E, Colak T, Sezer S, Haberal M: Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients: one center's experience. *Transplant Proc* 2013, 45(10):3520-3523.
263. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant Study Report: Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008, 85(5):661-666.
264. Sijpkens YW, Doxiadis II, Mallat MJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Claas FH, Paul LC: Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003, 75(2):204-208.
265. Dorje C, Midtvedt K, Holdaas H, Naper C, Strom EH, Oyen O, Leivestad T, Aronsen T, Jenssen T, Flaa-Johnsen L, Lindahl JP, Hartmann A, Reisaeter AV: Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013, 96(1):79-84.
266. Vaccarisi S, Cannistra M, Pellegrino V, Cavallari G, Nardo B: Urologic complications in kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2011, 43(4):1074-1075.
267. Fayek SA, Keenan J, Haririan A, Cooper M, Barth RN, Schweitzer E, Bromberg JS, Bartlett ST, Philosophie B: Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation* 2012, 93(3):304-308.
268. Valdes-Canedo F, Pita-Fernandez S, Seijo-Bestilleiro R, Pertega-Diaz S, Alonso-Hernandez A, Cillero-Rego S, Fernandez-Rivera C, Oliver-Garcia J: Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc* 2007, 39(7):2239-2241.
269. Delville M, Sabbah L, Girard D, Elie C, Manceau S, Piketty M, Martinez F, Mejean A, Legendre C, Sberro-Soussan R: Prevalence and predictors of early cardiovascular events after kidney transplantation: evaluation of pre-transplant cardiovascular work-up. *PLoS One* 2015, 10(6):e0131237.
270. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA: Revised Cardiac Risk Index (RCRI) is a useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013, 96(7):639-643.
271. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA: Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16(2):496-506.

272. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Muela HC, David-Neto E, Bortolotto LA: Coronary events in obese hemodialysis patients before and after renal transplantation. *Clin Transplant* 2015, 29(11):971-977.
273. Rascente M, Pisani F, Barletta A, D'Angelo M, Giammaria A, Parzanese I, Rizza V, Iaria G, Famulari A: Malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005, 37(6):2529-2531.
274. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A: Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014, 85(6):1395-1403.
275. Helmy S, Marschalek J, Bader Y, Koch M, Schmidt A, Kanzler M, Gyoeri G, Polterauer S, Reinhaller A, Grimm C: Risk Factors for De Novo Malignancies in Women After Kidney Transplantation: A Multicenter Transversal Study. *Int J Gynecol Cancer* 2016, 26(5):967-970.
276. Saleeb R, Faragalla H, Yousef GM, Stewart R, Streutker CJ: Malignancies in a renal transplant population: The St. Michael's Hospital experience. *Urol Ann* 2016, 8(2):163-167.
277. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF,Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M: Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011, 306(17):1891-1901.
278. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N: De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993, 25(1 Pt 2):1383-1384.
279. Peto J: Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001, 411(6835):390-395.
280. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH: Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000, 355(9218):1886-1887.
281. Yang TC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD: Malignancy following renal transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998, 61(5):281-288.
282. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, Cannella G, Dissegna D, Gotti E, Marchini F, Maresca MC, Montagnino G, Montanaro D, Rigotti P, Sandrini S, Taioli E, Scalapogna M: Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003, 76(10):1448-1451.
283. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE: Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006, 296(23):2823-2831.
284. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, Leichtman AB, Held PJ, Port FK: Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004, 4(1):87-93.

285. Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, Wood Ives J, Snyder JJ, Qiu Y, Peng Y, Dharnidharka VR, Israni AK: Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *Am J Kidney Dis* 2011, 58(6):971-980.
286. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR: Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation* 2016, 100(8):1723-1731.
287. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG: Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009, 9(3):527-535.
288. ERA-EDTA Registry Report 2013. <https://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=14>
289. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A: Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int* 2014, 27(3):262-270.
290. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A: Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006, 20(4):401-409.
291. Hayer MK, Farrugia D, Begaj I, Ray D, Sharif A: Infection-related mortality is higher for kidney allograft recipients with pretransplant diabetes mellitus. *Diabetologia* 2014, 57(3):554-561.
292. Karim A, Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Ray D, Sharif A: Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation* 2014, 97(8):832-838.
293. Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006, 82(5):603-611.
294. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004, 18(5):596-604.
295. Orihuela S, Curi L, Nin M, Manzo L, Gonzalez G, Nunez N, Kurdian M, Cuneti L, Larre Borges P, Gonzalez-Martinez F: First 1500 Kidney Transplants at the Institute of Nephrology and Urology in Uruguay: Analysis of the Results. *Transplant Proc* 2016, 48(2):616-619.
296. Ma MA, Laguna-Teniente IR: Ten-Year Experience of Renal Transplantation at the Northwest National Medical Center, Sonora Mexico: A Survival Study. *Transplant Proc* 2016, 48(2):605-608.
297. Tanrisev M, Hoscokun C, Asci G, Sozbilen M, Firat O, Ertlav M, Ozkahya M, Toz H: Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail* 2015, 37(2):249-253.
298. Debska-Szlizien A, Jankowska MM, Wolyniec W, Zietkiewicz M, Gortowska M, Moszkowska G, Chamienia A, Zadrozny D, Sledzinski Z, Rutkowski B: A single-center experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation* 2007, 83(9):1188-1192.

299. Meng HL, Jin XB, Li XT, Wang HW, Lu JJ: Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients. *Chin Med J (Engl)* 2009, 122(4):420-426.
300. Wan SS, Cantarovich M, Mucsi I, Baran D, Paraskevas S, Tchervenkov J: Early renal function recovery and long-term graft survival in kidney transplantation. *Transpl Int* 2016, 29(5):619-626.
301. Alarrayed S, El-Agroudy A, Al-Arrayed A, Ghareeb S, Farid E, Garadah T, Abdulla S: Why does kidney allograft fail? A long-term single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011, 22(4):818-824.
302. Guedes-Marques M, Romaozinho C, Santos L, Macario F, Alves R, Mota A: Kidney transplantation: which variables should be improved? *Transplant Proc* 2015, 47(4):914-919.
303. Krogstrup NV, Bibby BM, Aulbjerg C, Jespersen B, Birn H: A new method of modelling early plasma creatinine changes predicts 1-year graft function after kidney transplantation. *Scand J Clin Lab Invest* 2016, 76(4):319-323.
304. Tugmen C, Sert I, Kebabci E, Murat Dogan S, Tanrisev M, Alparslan C, Kilicaslan Ayna T, Olmez M, Karaca C: Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Early Graft Function. *Prog Transplant* 2016, 26(2):172-177.
305. Marcen R, Morales JM, Fernandez-Rodriguez A, Capdevila L, Pallardo L, Plaza JJ, Cubero JJ, Puig JM, Sanchez-Fructuoso A, Arias M, Alperovich G, Seron D: Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus* 2010, 3(Suppl_2):ii2-ii8.
306. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CR: Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007, 7(5):1167-1176.
307. Clayton PA, Lim WH, Wong G, Chadban SJ: Relationship between eGFR Decline and Hard Outcomes after Kidney Transplants. *J Am Soc Nephrol* 2016.
308. Jung CW, Park KT, Kim SY, Kim SJ, Kim MG, Jo SK, Cho W, Kim HK: Clinical outcomes in kidney transplantation patients from deceased donors with acute kidney injury. *Transplant Proc* 2013, 45(8):2941-2945.
309. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D: Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2012, 120(4):c200-4.
310. de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO: Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. *PLoS One* 2015, 10(12):e0144188.
311. Kihara Y, Nakamura Y, Yokoyama T, Konno O, Iwamoto H, Kawachi S: Study of Cadaveric Kidney Transplantation: A Single Center Experience. *Transplant Proc* 2016, 48(3):725-728.

312. Kieszek R, Kwiatkowski A, Jedrzejko K, Domagala P, Bieniasz M, Wszola M, Drozdowski J, Tomaszek A, Gozdowska J, Zygier D, Paczek L, Durlík M, Chmura A: Impact of pretransplant body mass index on early kidney graft function. *Transplant Proc* 2014, 46(8):2689-2691.
313. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K: Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int* 2011, 80(2):218-224.
314. Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bosmuller C, Schneeberger S, Mayer G, Pratschke J, Ollinger R: Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation* 2012, 93(5):524-529.
315. Mos F, Roberti J, Fasce N, Paz M, Cicora F: Renal transplantation in obese patients: experience in an Argentine center. *Transplant Proc* 2014, 46(9):2981-2983.
316. Lionaki S, Kapsia H, Makropoulos I, Metsini A, Skalioti C, Gakiopoulou H, Zavos G, Boletis JN: Kidney transplantation outcomes from expanded criteria donors, standard criteria donors or living donors older than 60 years. *Ren Fail* 2014, 36(4):526-533.
317. Lebranchu Y, Sنانoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M, Rerolle JP, Thierry A, Moulin B, Subra JF, Deteix P, Le Pogamp P, Finzi L, Etienne I: Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the SPIESSER study. *Am J Transplant* 2012, 12(7):1801-1810.
318. Gatault P, Bertrand D, Buchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel PF, Rerolle JP, Thierry A, Sayegh J, Moulin B, Sنانoudj R, Rivalan J, Heng AE, Sautenet B, Lebranchu Y: Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. *Transpl Int* 2016, 29(1):41-50.
319. Alghamdi S, Nabi Z, Skolnik E, Alkorbi L, Albaqumi M: Cyclosporine versus tacrolimus maintenance therapy in renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2011, 9(3):170-174.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Straipsniai leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje ir turinčiuose citavimo rodiklį:

1. Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Petrulienė K, Skarupskienė I, Bagdonavičiūtė G, Bumblytė IA. Ten-years experience on kidney transplantation at the Hospital of Kaunas University of Medicine: demography, complications, graft and patient survival. *Medicina* 2010; 46(8) 538-43. [IF: 0.446]
2. Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Kairevičė L, Jančiauskienė R, Milonas D, Jievaltas M, Sribikienė B, Bumblytė IA. Malignancies after kidney transplantation: 3 clinical case reports. *Central European Journal of Medicine* 2013; 8(3) 322-327. [IF: 0.209]

Straipsniai recenzuojamuose mokslo leidiniuose, referuojamuose kitose duomenų bazėse:

1. Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Bumblytė IA. Rizikos veiksniai, lemiantys ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą: LSMU Kauno Klinikų 13 metų inkstų transplantacijos patirtis. *Sveikatos mokslai* 2016; 26(4) 52-60. [Index Copernicus]

Konferencijų tezės tarptautinėse konferencijose:

1. Petrulienė K, Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Bumblytė IA. Reactivation of Cytomegalovirus Infection after Kidney Transplantation. 10th Baltic Nephrology Conference, Jūrmala, Latvia. October 14-16, 2010: 13 23-23. Stendinis pranešimas.
2. Dalinkevičienė E, Auglienė R, Kuzminskis V, Jievaltas M, Peleckaitė L, Gryguc A, Bumblytė IA. First-year renal graft survival: which factors play the main role? 13th Nephrology Conference, Jūrmala, Latvia. October 13-15, 2016:24 39-40. Žodinis pranešimas.

Disertacijos tema pristatytų žodinių pranešimų sąrašas:

1. Inkstų transplantacijų rezultatai Kaune (2000–2010). Mokslinė praktinė konferencija: „Inkstų transplantacijos aktualijos“. Taurėnai, Lietuva, 2010 09 17-18.
2. Citomegalo viruso infekcija po inksto transplantacijos. Lietuvos transplantologų asociacijos konferencija: „Infekcija transplantologijoje“. Šventoji, Lietuva, 2013 04 13-14.
3. Infekcinės komplikacijos po inksto transplantacijos. Gydytojų pasitulinimo kursai – „Vidaus ligų diagnostikos ir gydymo naujovės“, 2013–2014m. Kaunas, 2014 06 12.
4. Infekcinės komplikacijos po inksto transplantacijos. Asociacija „Gyvasis“ konferencija: „Infekcijos ir inkstų funkcijos nepakankamumas“. Kaunas, Lietuva, 2014 11 15.

Ten-year experience of kidney transplantation at the Hospital of Kaunas University of Medicine: demography, complications, graft and patient survival

Eglė Dalinkevičienė¹, Vytautas Kuzminskis¹, Kristina Petrušienė¹, Inga Skarupskienė¹,
Gintarė Bagdonavičiūtė², Inga Arūnė Bumblytė¹

¹Department of Nephrology, Kaunas University of Medicine,

²Faculty of Medicine, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: kidney transplantation; complications; delayed graft function; survival; renal replacement therapy.

Summary. During 10 years, 163 cadaveric kidney transplantations were performed at the Hospital of Kaunas University of Medicine. The aim of this study was to analyze the first 10-year experience in kidney transplantation and to evaluate the most frequent early and late complications after transplantation, graft and patient survival, and impact of delayed graft function on graft survival.

Material and methods. A total of 159 patients were included into the study. Graft and patient survival was calculated at 1, 3, and 5 years after transplantation using the Kaplan-Meier method; graft function was also analyzed.

Results. Fifty-three patients (33.3%) in the early period and 72 (55.4%) in the late period had at least one episode of urinary tract infection. Less than half (47.2%) of patients had complications related to immunosuppressive treatment, mostly cytomegalovirus infection, in the late period. The risk of CMV reactivation was 3.98 times higher among recipients who received prophylaxis only with intravenous ganciclovir as compared to patients who received valganciclovir after a brief course of ganciclovir (OR, 3.98; 95% CI, 1.48–8.19; $P=0.003$).

Delayed graft function was observed in 53 cases (33.3%); 37 (23.3%) grafts were lost. Graft and patient survival at 1, 3, and 5 years after transplantation was 85%, 82%, and 71% and 97%, 94%, and 94%, respectively. Graft survival at 1, 3, and 5 years was worse among patients with delayed graft function as compared to patients with good graft function (69%, 69%, 50% vs. 93%, 86%, 84%, respectively; $P<0.05$).

Conclusions. Urinary tract infection was the most frequent complication after kidney transplantation. Reactivation of cytomegalovirus infection was present only in a quarter of our patients. The administration of valganciclovir was associated with a significantly lower incidence of CMV infection/disease. Graft and patient survival was sufficiently good. Delayed graft function was an independent risk factor for worse graft survival.

Introduction

The number of patients with end-stage renal disease is increasing every year. The most of them are on dialysis, but transplantation is the treatment of choice for many patients. Successful renal transplantation improves survival and quality of life and costs less than dialysis (1, 2).

Kidney transplantation in Lithuania was started in Vilnius in 1970. The first transplantation of cadaveric kidney at the Hospital of Kaunas University of Medicine was performed on May 4, 2000. During the next 10 years, 163 cadaver kidney transplantations were

done in Kaunas.

Success of transplantation depends not only on surgery, but also on management and nursing of post-transplant patients, and on the treatment of early and late complications after kidney transplantation. Immediate allograft function after kidney transplantation is very important. In kidney transplantation, the absence of immediate allograft function is known as delayed graft function (DGF) and is defined as the need for dialysis during the first week after transplantation. The frequency of DGF ranges from 5 to 50% in cadaveric donor kidney transplantations (3–5). DGF makes the

Correspondence to E. Dalinkevičienė, Department of Nephrology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50028 Kaunas, Lithuania. E-mail: egle.dalinkeviciene@gmail.com

Adresas susirašinti: E. Dalinkevičienė, KMU Nefrologijos klinika, Eivenių 2, 50028 Kaunas
El. paštas: egle.dalinkeviciene@gmail.com

management of patients more difficult, prolongs hospital stay, increases the costs of transplantation, has a negative impact on the rehabilitation of transplant recipients, and reduces graft survival rate (6, 7).

The aim of the present study was to analyze the results of kidney transplantations during the first 10 years after initiation of kidney transplantation program at the Hospital Kaunas University of Medicine and to evaluate the most frequent early and late complications after transplantation and impact of delayed graft function on survival of transplanted kidney.

Material and methods

We studied a population of 163 patients who had consecutively received a cadaveric kidney transplant at the Hospital of Kaunas University of Medicine between May 2000 and April 2010. Fig. 1 shows the dynamics of transplantation rate at the Hospital of Kaunas University of Medicine.

All the data concerning recipients were collected using a questionnaire and stored in a computerized database. Four patients were children (<16 years); they were excluded from analysis. Finally, 159 patients were involved into the study. The mean follow-up was 39.78 ± 29.22 months (range, 0.33–118.8 months).

We analyzed posttransplant complications in the early period (postoperative period in the hospital after kidney transplantation) and late period (outpatient observation period). The patients who died or lost transplant or whose data were missing in the early postoperative period ($n=29$) were excluded from the analysis of late complications. According to graft function after transplantation, we divided patients into two groups: with immediate graft function and with delayed graft function (defined as the need for dialysis in the first week after transplantation). We studied the impact of DGF after transplantation on graft survival. Graft and patient survival was calculated at 1, 3, and 5 years after transplantation.

The presented data were expressed as mean $\pm$ SD. Significance was assessed with the Student's *t* test for unpaired data. Patient and graft survival was calculated by the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was employed to compare survival between groups. Comparison of nonparametric data was done by the χ^2 test or Fisher's exact test. A *P* value of <0.05 was considered significant. All analyses were performed using the SPSS statistical software.

Results

Among 159 patients who underwent cadaveric kidney transplantation, 96 were males (60.4%) and 63 females (39.6%). The mean age of recipients at the time of transplantation was 43.21 ± 12.31 years (range, 16–69 years). A total of 150 patients (94.3%) were transplanted for the first time, while 9 (5.7%) underwent their second transplantation. Chronic glomerulonephritis was the primary kidney disease of recipients in 72 patients (45.3%), diabetic nephropathy in 22 (13.8%), polycystic kidney disease in 21 (13.2%), hypertensive nephropathy in 15 (9.4%), chronic pyelonephritis in 10 (6.3%), and other diseases in 19 (11.9%) patients. The mean duration of chronic dialysis until kidney transplantation was 36.18 ± 30.09 months. Nine (5.7%) patients were at high risk for CMV infection (R+/D+ serostatus), 140 (88%) patients at intermediate risk (R+/D+ and R+/D-), and 10 (6.3%) patients at low risk (R-/D-).

The mean HLA mismatch was 3.14 ± 0.84 (range, 0–5). Two (1.3%) patients had 0 mismatch, 3 (1.9%) patients 1 mismatch, 22 (13.8%) patients 2 mismatches, 79 (49.7%) patients 3 mismatches, 50 (31.4%) patients 4 mismatches, 3 (1.9%) patients 5 mismatches. The standard immunosuppressive regimen consisted of cyclosporin, steroids, and mycophenolate mofetil or azathioprine triple therapy. One hundred fifty-one (95%) patients received mycophenolate mofetil and 8 (5%) patients received azathioprine. Induction

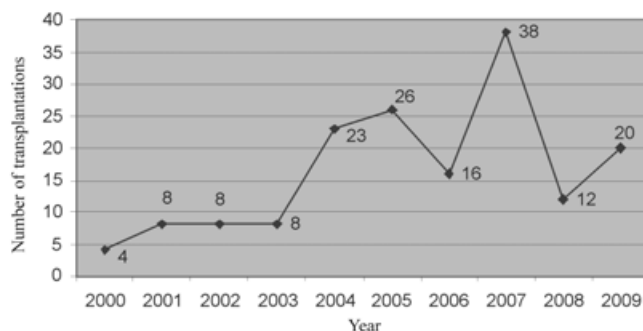


Fig. 1. Number of cadaveric kidney transplantations at the Hospital of Kaunas University of Medicine

Medicina (Kaunas) 2010; 46(8)

therapy with monoclonal antibodies (daclizumab or basiliximab) was prescribed only for patients (71.7% of patients) at moderate and high immunological risk (due to ≥ 3 HLA mismatches and/or lymphocytotoxic antibodies $\geq 50\%$).

In the early postoperative period, only 50 (31.4%) patients had no complications. The frequency of early and late complications is presented in Table 1. Fifty-three patients (33.3%) in the early and 72 (55.4%) in the late period had at least one episode of urinary tract infection. Urosepsis was diagnosed in 5% and 13.1% of patients in the early and late periods, respectively. Biopsy-proven acute rejection (Banff I–II) occurred in 12 (7.5%) and in 5 (3.8%) patients in the early and late periods, respectively. In the late period, 47.2% of patients had complications due to immunosuppressive treatment; most of them were cytomegalovirus (CMV) infections ($n=31$, 23.8%). CMV disease was diagnosed only in 4 (3.1%) patients. A total of 88 episodes of CMV infection/disease occurred in 35 patients: 14 patients had one episode of CMV infection, 15 patients had 2 episodes each, 6 patients had from 3 to 12 episodes each. As there was no valganciclovir in Lithuania until 2007, anti-CMV prophylaxis only with intravenous (IV) ganciclovir was prescribed during the period of hospitalization (28.7 ± 11.5 days) in all cases, except the combination of D–/R– and when the transplant in the early period after transplantation had to be removed. Prophylactic therapy during outpatient period was not possible. In 2007, we adopted an antiviral prophylaxis regimen for renal transplant recipients using oral valganciclovir after a brief course of IV ganciclovir. In our study, 63 (51.2%) patients received CMV prophylaxis only with IV ganciclovir during the period of hospitalization, and 60 (48.8%) patients received oral valganciclovir after a brief course of IV ganciclovir for a total of 3 months. Reactivation of CMV was documented in 26 (41.3%) patients from the first group and 9 (15.0%) from the second group (Table 2). Kidney recipients who received only IV ganciclovir during the period of hospitalization and did not receive prophylaxis with valganciclovir later on were at 3.98 times higher risk of CMV reactivation than those who received valganciclovir (OR, 3.98; 95% CI, 1.48–8.19; $P=0.003$). No lethal outcomes of CMV disease developed.

Complications due to malignancies were as follows: 2 (1.5%) patients developed prostatic carcinoma and 3 (2.3%) patients developed skin basalioma.

The frequency of urological-surgical complications was as follows: lymphocele in 7.5% in the early and in 8.4% of patients in the late periods, urinary leak in 9.4% of patients in the early period, and ureteral ste-

Table 1. Frequency of early and late complications after cadaver kidney transplantation

Complication	Early period	Late period
Lymphocele	7.5%	8.4%
Urinary leak	9.4%	–
Infectious complications:		
Wound	11.9%	–
Urinary tract	33.3%	55.4%
Urosepsis	5.7%	13.1%
Acute rejection	7.5%	3.8%
Complications due to immunosuppressive treatment:		
CMV infection	0.6%	23.8%
Myelosuppression	1.3%	4.6%
Polyoma virus	–	0.8%
Herpes virus	0.6%	2.3%
Malignancy:		
Prostate carcinoma	–	1.5%
Skin basalioma	–	2.3%
Others	–	3.1%
Aseptic osteonecrosis	–	3.1%
Myocardial infarction	3.1%	3.8%

Table 2. The rate of cytomegalovirus CMV reactivation depending on a prophylaxis regimen

Prophylaxis regimen	With CMV reactivation	Without CMV reactivation
IV ganciclovir	26 (41.3%)	37 (58.7%)
IV ganciclovir + oral valganciclovir	9 (15%)	51 (85%)

$P=0.003$.

nosis in 7.7% of patients in the late period (3.1% required reanastomosis).

During the follow-up of 39.78 ± 29.22 months (median, 35.23 months; range, 0.33–118.8 months), 37 (23.3%) grafts were lost, more than half ($n=24$) of them during the first year after transplantation. Mortality of patients with a functioning graft during the first year after transplantation was 3.1% (3 patients) and was caused by ischemic stroke, septic shock, and myocardial infarction.

The causes of graft loss were chronic transplant nephropathy in 13 (8.2%) cases, graft infection in 10 (6.3%) cases, patient's death with a functioning graft in 8 (5%) cases, and acute rejection in 3 (1.9%) cases. Three (1.9%) grafts were lost due to other reasons.

The overall graft and patient survival at 1, 3, and 5 years after transplantation was 85%, 82%, and 71%, and 97%, 94%, and 94%, respectively (Figs. 2 and 3). DGF was observed in 53 cases (33.3%). Patients in both groups (with immediate or DGF) were similar

regarding gender and age. Graft survival at 1, 3, and 5 years was worse among patients with DGF in comparison to patients with immediate graft function (69%, 69%, 50% vs. 93%, 86%, 84%, respectively) (Fig. 4). DGF was an independent risk factor for worse graft survival (RR, 3.58; 95% CI, 1.85–6.92; $P < 0.001$).

Discussion

Lithuania is a small country, so it is difficult to find a recipient of appropriate tissue compatibility for each procured cadaver donor kidney. National rationing of donor organs to achieve minimal mismatching and maximal matching could potentially decrease the average number of HLA mismatches from 3.6 to 1.2 (8). In our study, the mean HLA mismatch was 3.14. Held et al. reported a 84.3% adjusted one-year graft survival for grafts with no mismatches and 77% for grafts with 4 mismatches (8).

In our study, graft survival at 1, 3, and 5 years after transplantation was 85%, 82%, and 71%, respectively. Other studies reported 88–90%, 79%, and 68–76% graft survival at 1, 3, and 5 years after transplantation, respectively (9, 10). This comparison shows that graft survival was a little worse or similar. However, patient survival was better in our study than in other reports (97% vs. 95–96% at 1 year after transplantation; 94% vs. 88% at 3 years after transplantation; and 94% vs. 81–88% at 5 years after transplantation) (9, 10). Analyzing the impact of transplant kidney function on graft survival, we found that patients with DGF had a 3.58-fold higher relative risk for worse graft survival. Defined as the necessity for dialysis in the first postoperative week, DGF developed in 33.3% of patients in our study. Others reported DGF in 20–50% of patients receiving a first cadaveric graft (4, 5, 7). In some studies, DGF was an independent risk factor for allograft survival (7), the same as in our study. In the Hospital of Kaunas University of Medicine, transplantation program is on primary stage; therefore, our survival results are sufficiently good comparing with other reports.

Acute rejection is a very serious and important complication of a kidney transplant. Patients with a history of acute rejection episodes are more likely to have late allograft failure (11, 12). The reported frequency of acute rejection is less than 10–15% at the recent time due to improvements in immunosuppression (10, 13, 14). We observed a rather low rate of acute rejection in 7.5% and 3.8% of cases in the early late periods, respectively, that could be explained by use for induction therapy of monoclonal antibodies in moderate and highly sensitized patients.

Our study showed that infection, particularly of the

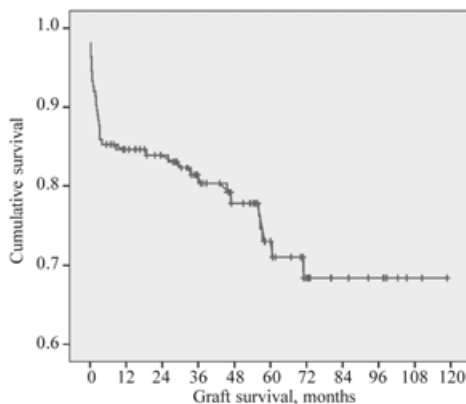


Fig. 2. Kaplan-Meier graft survival curves of kidney transplant recipients (n=159)

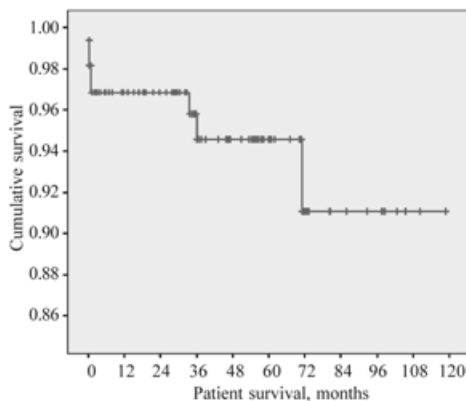


Fig. 3. Kaplan-Meier patient survival curves of kidney transplant recipients (n=159)

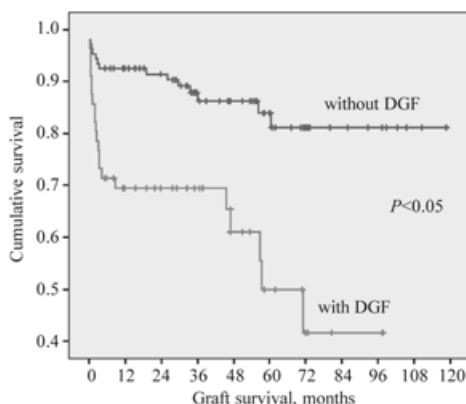


Fig. 4. Graft survival according to early posttransplant graft function (presence of DGF)

urinary tract, was the most frequent early and late complication. It occurred in 33.3% and 55.4% of patients in the early and late periods, respectively. Similar data were reported in others studies, with an incidence of urinary tract infection ranging from 35% to 79% (15–19). Viral infections mainly occurred in the late period. According to literature, one-third of patients in the late period suffer from viral complications, mostly from CMV infection (16–36%). Prophylaxis with antiviral medications reduces CMV disease- and CMV-associated mortality in solid organ transplant recipients, and it should be used routinely in CMV-positive recipients and in CMV-negative recipients of CMV-positive organ transplants (16, 18). In our study, CMV infection was observed in 23.8% of patients. Because of anticytomegalovirus prophylaxis after transplantation with IV ganciclovir until 2007 and 3-month anticytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir from 2007, there were no CMV infection-related deaths, and CMV disease was very rare (3.1%).

It is known that due to immunosuppression treatment in the late period after kidney transplantation, the prevalence of neoplastic diseases in patients with transplanted kidneys is 4 to 5 times higher than in general population of similar age and gender (20). We observed new cases of oncologic diseases in 6.9% of patients, mostly cases of skin basalioma and prostatic carcinoma. Several studies have reported that the incidence of malignancies after renal transplantation ranges from 3 to 12% (21, 22).

Development of immunosuppressive therapy significantly improved early outcomes of kidney transplantation. However, improvement was not so great in long-term graft survival (23, 24). Chronic allograft nephropathy was reported as the main cause of late

graft loss in other transplant centers (14, 25). Incidence of others causes varied. We also observed that chronic allograft nephropathy (proven by biopsy or clinic) was the main cause of late graft loss, documented in 8.2% of our patients.

Summarizing the 10-year experience, we can conclude that kidney transplantation program is going well as patient and graft survival and complication rate was sufficiently good or similar to others transplantation centers. Relative risk for worse graft function was higher in the group with DGF in our kidney transplant recipients. Urinary tract infection was the most frequent complication after kidney transplantation. In the late period, we observed an increase in the number of cases of viral complications, particularly CMV infection. Our report prompts us to continue the optimizing of the management of kidney transplant recipients.

Conclusions

1. Graft survival at 1, 3, and 5 years after cadaveric kidney transplantation was 85%, 82%, and 71% and patient survival was 97%, 94% and 94%.

2. Delayed graft function was an independent risk factor for worse graft survival, being present in 33.3% of patients.

3. Among complications after cadaveric kidney transplantation, urinary tract infection was most prevalent; acute rejection developed in a few cases.

4. Reactivation of cytomegalovirus infection was present only in a quarter of the patients.

5. The administration of valganciclovir was associated with a significantly lower incidence of cytomegalovirus infection reactivation as compared to prophylaxis only with ganciclovir.

Inkštų transplantacijų dešimties metų patirtis Kauno medicinos universiteto klinikose: demografiniai duomenys, komplikacijos, transplantato ir paciento išgyvenamumas

Eglė Dalinkevičienė¹, Vytautas Kuzminskis¹, Kristina Petruilienė¹, Inga Skarupskienė¹,
Gintarė Bagdonavičiūtė², Inga Arūnė Bumblytė²

¹Kauno medicinos universiteto Nefrologijos klinika, ²Kauno medicinos universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: inksto transplantacija, komplikacijos, pavėluota transplantuoto inksto funkcija, išgyvenamumas, pakaitinė inkstų terapija.

Santrauka. Kauno medicinos universiteto klinikose per dešimt metų buvo transplantuoti 163 kadaveriniai inkstai. Šio darbo tikslas – išanalizuoti pirmųjų dešimties metų Kauno medicinos universiteto klinikose atliktų inksto transplantacijų rezultatus, įvertinti dažniausias ankstyvasias ir vėlyvasias potransplantacinio laikotarpio komplikacijas, paciento ir transplantuoto inksto išgyvenamumą bei nustatyti pavėluotos inksto funkcijos įtaką transplantuoto inksto išgyvenamumui.

Medžiaga ir metodai. 159 pacientai buvo įtraukti į šį tyrimą. Transplantato išgyvenamumas skaičiuotas po 1, 3 ir 5 metų po transplantacijos ir analizuotas atsižvelgiant į inksto funkciją.

Rezultatai. Bent vienas šlapimo takų infekcijos epizodas ankstyvajame potransplantaciniame periode buvo

nustatytas 53 recipientams (33,3 proc.), o vėlyvajame – 72 (55,4 proc.). Vėlyvajame potransplantaciniam periode 47,2 proc. pacientų pasireiškė imunosupresinio gydymo sąlygotos komplikacijos, dažniausiai citomegaloviruso infekcija. CMV reaktyvacijos rizika buvo 3,48 karto didesnė pacientų, gavusių profilaktiką tik stacionariu laikotarpiu ir negavusių ambulatorinio gydymo valgancikloviru (ŠS, 3,48; 95% PI, 1,48–8,19); $p=0,003$. Pavėluota inksto funkcija buvo stebima 53 pacientams (33,3 proc.). Stebėjimo laikui buvo prarasti 37 (23,3 proc.) transplantuoti inkstai. 1, 3 ir 5 metų inkstų išgyvenamumas po transplantacijos buvo atitinkamai 85 proc., 82 proc. ir 71 proc., o pacientų – 97 proc., 94 proc. ir 94 proc. Transplantato 1, 3 ir 5 metų išgyvenamumas buvo prastesnis grupėje su pavėluota inksto funkcija, atitinkamai 69 proc, 69 proc., 50 proc. ir 93 proc., 86 proc., 84 proc.

Išvados. Dažniausia potransplantacinio laikotarpio komplikacija buvo šlapimo takų infekcija. Vėlyvajame potransplantaciniame periode citomegaloviruso reaktyvacija nustatyta ketvirtadaliui pacientų. Valgancikloviro vartojimas ambulatoriniu laikotarpiu susijęs su patikimai mažesniu CMV reaktyvacijos dažniu. Transplantuoto inksto ir pacientų išgyvenamumas buvo palyginti geras, lyginant su kitų autorių duomenimis. Pacientų, kuriems buvo stebima pavėluota inksto funkcija po transplantacijos, transplantato išgyvenamumas buvo blogesnis, nei pacientų su gera inksto funkcija iš karto po transplantacijos.

References

- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-30.
- Gaston RS, Gittlin MH. Psychosocial and financial aspects of transplantation. In: Danovich GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 495-504.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
- Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:930-5.
- Dominguez J, Lira F, Troncoso P, Aravena C, Gonzalez R. Factors that predict duration of delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41: 2668-9.
- Rosenthal JT, Danovich GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1991;51:1115-8.
- Gilar-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blanco G, Daguin P, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidney. *Kidney Int* 1998;54:972-8.
- Held PJ, Kahan BD, Hunsicker GL, Liska D, Wolfe RA, Port FK, et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med* 1994;331: 765-70.
- ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2004 Annual Report. Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; 2004. p. 62, 64, 70-3.
- The Scientific Registry of Transplant Recipients. 2008 OPTN/SRTR Annual Report. Available from: URL: www.ustransplant.org/annual_reports/2008
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70(7):1098-100.
- Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):814-21.
- Hamida FB, Barbouch S, Bardi R, Helal I, Kaaroud H, Fatma LB, et al. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009;20(3):370-4.
- Vergoulas G. Patient and graft survival after renal transplantation. *Hippokratia* 2004;8(2):51-6.
- Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, Iorio B, Condo S, Vega A, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2497-9.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9.
- Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobberingh EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:619-25.
- Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scifignano V, Vizcarra D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008;40:1873-6.
- Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:230-5.
- Sheil AG, Disney APS, Mathew TH, Amsiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1383-4.
- Rascente M, Pisani F, Barietta A, D'Angelo M, Giammaria A, Parzanese I. Malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2529-31.
- Trembay F, Fernandes M, Habbab F, deB Edwardes MD, Loertscher R, Meterissian S. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):785-8.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
- 2007 Annual Data Report. Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2008;51:S1-S319.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.

Received 8 June 2010, accepted 6 August 2010

Stripsnis gautas 2010 06 08, priimtas 2010 08 06

Malignancies after kidney transplantation: 3 clinical case reports

Case Report

Eglė Dalinkevičienė^{*1}, Vytautas Kuzminskis¹, Laura Kairevičė², Rasa Jančiauskienė²,
Daimantas Milonas³, Mindaugas Jievaltas³, Birutė Sribikienė¹, Inga-Arūnė Bumblytė¹.

¹ Department of Nephrology, Medical Academy,
Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania

² Department of Onco-haematology, Medical Academy,
Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania

³ Department of Urology, Medical Academy,
Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania

Received 24 July 2012; Accepted 27 December 2012

Abstract: Post-transplant malignancies present an aggressive course and are a significant cause of morbidity and mortality. Tumours of viral etiology have the greatest risk in renal transplant recipients. Oncogenic effect of immunosuppressive therapy is another major risk factor of post-transplant malignancy. We report cases of three different types of malignancies developed after kidney transplantation: non-Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcoma and germ cell testicular cancer (nonseminoma).

Keywords: Kidney transplantation • Malignancy • Non-Hodgkin's lymphoma • Kaposi's sarcoma • Germ cell testicular cancer (nonseminoma)

© Versita Sp. z o.o

1. Introduction

Transplant patients have a higher incidence of malignancies, and the types of them are different to compare with general population [1-3]. The relative risk of malignancies ranges from 2-3 fold increase for common malignancies (lung, prostate, breast, colon) to a 100- fold increase for nonmelanomatous skin cancers, lymphomas and Kaposi's sarcoma [1-7]. Comparison with hemodialysis patients shows 10-times higher risk of malignancy in transplanted patients [8,9]. The cumulative prevalence of malignancy increases with the duration of follow-up [10].

2. Case 1

A 41- year-old man, with a 3-year history of hemodialysis, received a cadaveric renal transplant in January 2010.

The cause of end – stage renal disease was bilateral hypoplastic kidneys. The post-transplant period was uneventful and graft function was excellent. Immunosuppression consisted of cyclosporine (150 mg; the serum cyclosporine level was in the range of 90-115µg/l), azathioprine (50 mg) and methylprednisolone (8 mg). Ten months after transplantation, the patient was presented to outpatient department complaining of general weakness, loss of appetite and decrease of weight. On physical examination, his weight was 50 kg, and BMI 17,3 kg/m². Laboratory investigation showed good graft function (serum creatinine 78 µmol/l) and slight hypoproteinemia (total protein 55 g/l, serum albumin 33 g/l). Gastroscopy revealed only few erosions in antral part. Chest x-ray showed no pulmonary opacities. Abdominal ultrasound revealed hypoechogenic multiple lesions in the right lobe of the liver, suggestive metastatic lesions.

The patient was admitted to nephrology department for further assessment. Computerized tomography (CT) of the abdomen confirmed the presence of multifocal

* E-mail: egle.dalinkeviciene@gmail.com

nodules (0.2-2.1 cm) in the liver and spleen and 1.4x1.5 cm hypodense node in transplanted kidney, typical to metastatic changes. The liver biopsy was performed. Histological evaluation revealed several polymorphic infiltrates, consisting mainly of medium-sized lymphoid cells positive for CD20, BCL-2, negative for CD3 (positive for small T lymphocytes), BCL-6, CD10, Cyclin D1 (Figure 1, A, B and C). The diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma was confirmed. After that, immunosuppression was reduced: azathioprine was stopped, dose of cyclosporine was reduced by half (75 mg). Methylprednisolone dose (8 mg) was left unchanged. The treatment of lymphoma consisted of 8 cycles of R-CHOP chemotherapy in standard dosage (rituximab + doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine + methylprednisolone). After chemotherapy, the metastatic nodular lesions in the liver, spleen and transplant kidney disappeared. Graft function remained normal. With the aim to minimize the risk of malignancy recurrence, immunosuppression scheme was changed: cyclosporine was switched to sirolimus and mycophenolate mofetil was appointed instead of azathioprine. The patient is under the follow-up by nephrologist and oncologist. One year after lymphoma treatment, no malignancy recurrence was observed.

3. Case 2

A 57-year-old man, with end-stage renal disease secondary to hypertensive nephropathy, was on maintain haemodialysis for 5 years. At the end of 2009, he received a cadaveric renal transplant. Immunosuppressive therapy included cyclosporine (250 mg; serum

cyclosporine level was in the range of 98-120 µg/l), mycophenolate mofetil (2g) and methylprednisolone (6 mg). The graft function was satisfactory (serum creatinine 200 µmol/l). Fourteen months after transplantation, a skin rash had occurred in the legs (Figure 2, A, B and C). The patient was referred to dermatologist and skin biopsy was performed. Very soon after that, hydronephrosis and pyelonephritis developed in transplanted kidney. Graft function deteriorated significantly (serum creatinine 721 µmol/l), requiring few sessions of haemodialysis. The patient was referred to urologist and nephrostomy was performed, graft function improved. At that time, results of skin biopsy were obtained (Figure 3, A and B). Histology revealed Kaposi's sarcoma. The sonography of the abdomen showed conglomerates of enlarged inguinal lymph nodes. Immunosuppression was reduced: mycophenolate mofetil was stopped, dose of cyclosporine was reduced by half (125 mg), methylprednisolone continued unchanged (6 mg). Treatment of Kaposi's sarcoma was started with doxorubicin 15mg/m². Few days later, pyelonephritis developed again in transplanted kidney with severe graft dysfunction (serum creatinine 1135 µmol/l). Haemodialysis was restarted. Treatment with antibiotics was ineffective, septic complications progressed. CT scan revealed abscess in transplanted kidney, extension of infiltration to surrounding graft tissue, and pelvic blood vessels. CT scan showed also multiple enlarged lymph nodes in the

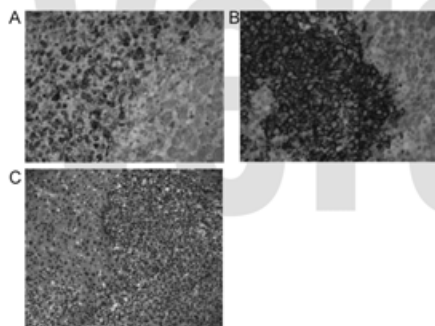


Figure 1. (A) Immunohistochemistry stain showing lymphoid cells positive for BCL-2 (magnification 400x), (B) lymphoid cells positive for CD20 (magnification 400x), (C) Hematoxylin-eosin (HE) stain showing lymphoma cells (magnification 200x).

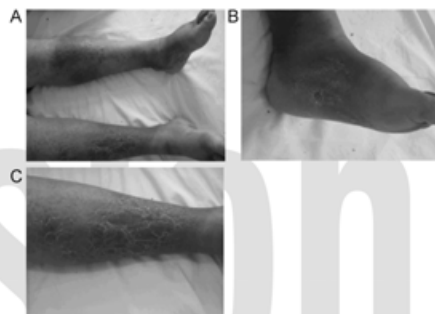


Figure 2. A skin rash (A, B and C) in the legs before treatment.

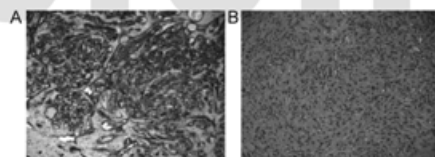


Figure 3. (A) Immunohistochemistry stain showing tumor cells with CD34 positivity (magnification 200x), (B) Kaposi sarcoma (skin tumor cells) in HE stain (magnification 200x).

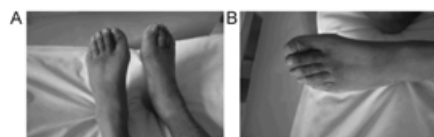


Figure 4. Extensive regression of Kaposi sarcoma after treatment (A and B), he only has hyperpigmented areas at knee levels, skin looks thin and delicate and easily bruised.

abdomen and pelvis. Because of life-threatening infection complications, it was decided to stop completely immunosuppression and to remove transplanted kidney. After graft nephrectomy, chemotherapy with doxorubicin was renewed. Following 3 cycles of chemotherapy, skin rash in the legs disappeared (Figure 4, A and B) and size of lymph nodes decreased. One year later after sarcoma treatment, the patient is doing well on ambulatory haemodialysis.

4. Case 3

A 25-years-old man had a renal graft transplantation in 2007 due to chronic glomerulonephritis. Postoperative immunosuppressive therapy consisted of cyclosporine (225 mg), azathioprine (75 mg) and methylprednisolone (4 mg). The serum cyclosporine level (95 µg/l) was

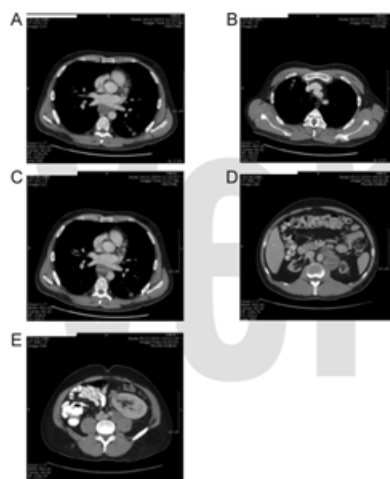


Figure 5. Thoracic, abdominal and pelvic CT scans. (A and B) Multiple small 0.2 – 0.9 cm in diameter metastases in both lungs. (C) Pathological 3.7x 2.7 cm lymph nodes in posterior mediastinum. (D) Conglomerates of multiple pathological paraaortic lymph nodes. (E) Metastasis in transplanted kidney.

stable. Three years after transplantation, he noticed the enlargement of left testicle. Ultrasound of left testicle revealed increased testis with 2x2 cm hyperechoic area inside. Preoperative human chorionic gonadotropin (hCG) was 1900 U/l (normal values 0-5 U/l), alpha fetoprotein (AFP)- 2491.9 kU/l (normal values 0-7.89 kU/l), LDH- 1179 U/l (normal values 0-248 U/l). In case of testicular malignancy suspicion, at 11/2010 left orchofuniculectomy was done. Morphological analysis confirmed mixed germ cell tumour: 95% of tumor mass was embryonal carcinoma and 5% mature teratoma, pT3 Nx Mx, R1. CT scan of chest, abdomen and pelvis (12/2010) revealed multiply small metastases in both lungs (Figure 5, A and B), pathological lymph nodes in posterior mediastinum (Figure 5, C), conglomerates of multiply pathological paraaortic lymph nodes (Figure 5, D) and metastasis in transplanted kidney (Figure 5, E).

We decided to start chemotherapy with 4 cycles of carboplatin (instead of cisplatin), etoposide, and bleomycin every 3 weeks. Doses of chemotherapy agents were reduced by 25%. Also prophylactic granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) were added after each chemotherapy cycle. Chemotherapy doses: carboplatin AUC 6 i.v. day 1 (350 mg); Etoposide 100 mg/m² i.v. day 1-5 neaisku (in total 720 mg for one cycle); Bleomycin 30 mg i.v. day 1, 8 and 15. Bleomycin was omitted at first cycle day 1 and day 15 (latter due to febrile neutropenia, thrombocytopenia, anemia); at cycle 2-day 1 and day 15 (latter due to thrombocytopenia); at cycle 3-day 15 (due to thrombocytopenia); at cycle 4-day 15 (due to febrile neutropenia, thrombocytopenia and anemia).

Renal function remained stable with creatinine ranges in 169-104-150 µmol/l during all treatment period.

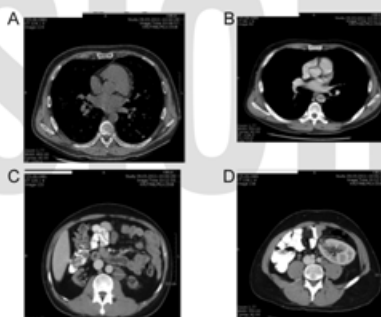


Figure 6. Residual masses of tumor after chemotherapy. (A) Left lung S6 metastasis. (B) No signs of pathological lymph nodes in posterior mediastinum. (C) Pathological paraaortic lymph nodes. (D) Metastasis in transplanted kidney.

Immunosuppression with cyclosporine (225 mg) and methylprednisolone (4 mg) was continued, azathioprine was omitted. Febrile neutropenia, also anemia, thrombocytopenia requiring blood components transfusions occurred after 1st and 4th chemotherapy cycles. After completion of 4 chemotherapy cycles, tumor markers decreased up to normal range (AFP-2.8kU/l, HCG-0.3U/l, LDH-213 U/l). Following the guidelines of the treatment, we decided to remove all residual masses of tumor (Figure 6, A, B, C and D—residual masses of tumor after chemotherapy, yellow lines).

Follow up visits were every 2-3 months. Until 02/2012- no signs of tumor progression; tumor markers were in normal ranges; chest, abdominal and pelvic CT showed no metastasis or pathological lymph nodes. Patient's performance status was good. Renal graft function was in adequate values.

5. Discussion

Malignancy is the third major cause of death in kidney transplant recipients (first two are cardiovascular diseases and infections) [9,11,12]. The main risk factors of post-transplant malignancy are immunosuppression and oncogenic virus. They both induced tumors after kidney transplantation. Immunosuppression can accelerate the occurrence of cancer. [7,13-15]. We reported 2 cases of post-transplant malignancy, associated with viral infections. First case is B-cell lymphoma (non-Hodgkin's). This lymphoproliferative disease is related to Epstein-Barr virus (EBV) [16]. Seronegative recipients which receive an organ from a seropositive donor are at highest risk. Anti-lymphocyte antibodies (ATG, OKT3) or large doses of cyclosporine or tacrolimus and azathioprine also increase the risk [17-20]. EBV transforms B-lymphocytes and promote uncontrolled proliferation [16,20,21]. In our case, lymphoma developed within first year after kidney transplantation and presented with lymphadenopathy and extranodal involvement of liver, spleen, graft. It presented a typical course of disease. Significant reduction of immunosuppression and treatment with rituximab and conventional chemotherapy (CHOP) reversed the process. Graft function remained in normal value. To reduce malignancy recurrence, cyclosporine was changed to sirolimus and azathioprine to mofetil mycophenolate. Some clinical evidence suggests that the incidence of post-transplantation malignancy is lower in patients receiving sirolimus or everolimus than in patients receiving other immunosuppressive therapies [5,22,23]. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitors presents antineoplastic effects by direct inhibition of cancer cell replication, by induction of apoptosis

and inhibition of IL-10, VEGF production and inhibition of angiogenesis [24,25]. MMF also may have a protective effect against malignancy. Some studies indicated an antitumor effect against colon and prostate cancer cells, others found MMF to be associated with a decrease in the relative risk of developing post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) compared to AZA [24]. Antiviral agents were not given to our patient with lymphoma as they are not recommended. Few studies have examined outcomes after lymphoma diagnosis. They found that posttransplant lymphoma is associated with a 17-fold increased risk of death due to disease complications [26].

The second case is Kaposi's sarcoma, related to Human Herpesvirus-8 (HSV-8). It presented 14 months later after kidney transplantation with macular skin lesion and later disseminated to lymphnodes. According to the literature, in 40 percent of cases the clinical course is aggressive with involvement of visceral organs, and may respond to reduction of the doses of immunosuppressive agents what leads to complete remission in 30 percent of the patients [27]. Others recommend to switch to sirolimus, but sometimes chemotherapy or radiotherapy are required [6]. The use of sirolimus in place of cyclosporin has been associated with complete regression of Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients [28,29]. In our case we stopped immunosuppression and removed the graft because of infection complication (abscess) in transplanted kidney. Haemodialysis was started and treatment with doxorubicin was given after what skin rash disappeared and lymphnodes decreased. The second line monotherapy is etoposide, vinblastine, doxorubicin, bleomycin and vincristine or combinations of these drugs [30,31].

The third our report is about very rare case of post-transplant malignancy. There are little literature data on metastatic testicular germ cell cancer after renal transplantation. Germ cell testicular tumors account for only 1.7 % of all de novo cancers after renal transplantation [32]. According to clinical experience in medical literature it is recommended to choose standard chemotherapy with cisplatin [32] or carboplatin [33], etoposide, bleomycin [32]. Dose reduction could be up to 25-50% and close monitoring of renal function is mandatory. Also prophylactic G-CSF for febrile neutropenia prevention is recommended. It is also recommended before chemotherapy discontinue azathioprine while leaving cyclosporine and glucocorticoids for immunosuppression [32]. Some authors suggest switching cyclosporine to sirolimus, which presents antiproliferative, antineoplastic effect [5,7]. Our patient developed germ cell testicular malignancy with multiply metastasis 3 years after kidney transplantation. We started with chemotherapy

with reduced doses of carboplatin and etoposide only by 25% while keeping full doses of bleomycin. We realized full complex treatment with GCSF prophylactic which led to tumor regression following tumor masses resection from transplanted kidney, left lung and retroperitoneal lymph nodes. Graft function remained in adequate values. Immunosuppression was continued with sirolimus (instead of cyclosporine), mycophenolate mofetil and methylprednisolone.

Early diagnose and treatment of posttransplant malignancies is very important. Preventive strategies and detecting of malignancies in the transplant patients relies upon periodic examinations and strict adherence to prophylactic measures. Specific problems relating to screening of malignancies after kidney transplantation are discussed in the American Society of Transplantation (AST) Clinical Practice Guidelines and European Best Practice Guidelines [34,35]. Guidelines recommends for liver cancer screening to monitor liver function tests with routine lab work, ultrasound of abdomen every 6-12 months, in presence of hepatitis C or B to check alpha-fetoprotein every 6-12 months, for cervical cancer screening – annual Pap smear and pelvic exam, especially in HPV+, for breast cancer- yearly mammogram for women over 40 years old, for prostate carcinoma-yearly rectal exam and PSA [34,35]. Ilgokai gavosi, reikes trumpinti.

In preventive of malignancies is important not only careful screening of the kidney recipients but the donors also. It helped to prevent underlying preexisting malignancies in donors. Today we have available

abundant information in regard to transmission risk of donor-recipient tumor thanks to registries such as Israel Penn Transplant Tumor Registry [36], United Network for Organ Sharing Registry [37], The Spanish National Transplant Organization (ONT) Tumor Registry [38] and others. Transmission of a tumor from donor to the recipients is rare [36,38], but we cannot forget that the risk exists. Malignant melanoma, choriocarcinoma, lymphoma, carcinoma of the lung, breast, colon, renal cell cancer belong to malignancies with an increased risk of donor to recipient transmission [36].

6. Conclusions

This report highlights the importance of cancer screening after renal transplantation. The screening should not be limited only to common malignancies as lymphoproliferative disease, Kaposi sarcoma, skin cancer. One from our three reported cases was very rare embryonal testicular carcinoma. Early diagnosis and treatment of posttransplant malignancies were successful in our patients. Preventive strategies as control of oncogenic virus must be implemented after transplantation in an attempt to reduce the development of malignant tumors.

Statement of Conflicts of Interest

The authors state no conflicts of interest.

References

- [1] Sheil AG, Disney APS, Mathew TH, et al. De novo malignancy emerges as a major causes of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1383
- [2] Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390–395
- [3] Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;355:1886–1887
- [4] Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:E5
- [5] Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, et al. The janus face of immunosuppression – de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007;71:1271–1278
- [6] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004;4:905–913
- [7] Morath C, Mueller M, Goldschmidt H et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1582–1588
- [8] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for endstage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93–99
- [9] Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16:1545–154
- [10] Yang TC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Malignancy following renal transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:281–288
- [11] Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1923–1928

- [12] Collins AJ, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):S1–S230
- [13] Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009;87:1347–1359
- [14] Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA et al. Posttransplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19:607–620
- [15] Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005; 80:1233–1243
- [16] Liebowitz, D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med.* 1998; 338:1413–1421
- [17] Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222–230
- [18] Dantal J, Hourmant M, Cantorovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623–628
- [19] Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant.* 2007;7: 2619–2625
- [20] Schmidtko J, Wang R, Wu CL, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder associated with an Epstein-Barr-related virus in cynomolgus monkeys. *Transplantation* 2002;73:1431–1439
- [21] Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514–1516
- [22] Campistol JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;1:581–589
- [23] Kahan BD, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:749–758
- [24] Chapman JR, Capistol JM. Malignancy in renal transplantation: opportunities with proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):i1–i3
- [25] Gurk-Turner C, Manitspitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new Mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation.* 2012;94(7):659–68
- [26] Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, et al. Lymphoproliferative Disorders After Adult Kidney Transplant: Epidemiology and Comparison of Registry Report With Claims-Based Diagnoses. *Am J Kidney Dis* 2011;58(6):971–980
- [27] Gotti E, Remuzzi G. Post-transplant Kaposi's sarcoma. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:130–137
- [28] Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004;77:760–762
- [29] Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317–1323
- [30] Shepherd FA, Maher E, Cardella C, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:2371–2377
- [31] Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, et al. Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly: a randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer* 1994;74:2873–2878
- [32] Olay Dahl, Geirfinn Vagstad, Bjarne Iversen. Cisplatin-based chemotherapy in a renal transplant recipient with metastatic germ cell testicular cancer. *Acta Oncologica* 1996; 35:759–761
- [33] Dean C, Bloomfield D, Holt S. The challenge of germ cell tumour therapy in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12):2867–2868
- [34] Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:S1–S6
- [35] European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):37
- [36] Penn I. Transmission of cancer from organ donor. *Nefrologia* 1995;15(3):205–213
- [37] Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation.* 2000;70(12):1747–1751
- [38] Garrido G, Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. *Transplantation* 2008;85(8):S61–63

RIZIKOS VEIKSNIAI, LEMIANTYS ILGALAIKĮ TRANSPLANTUOTO INKSTO IŠGYVENIMĄ: LSMU KAUNO KLINIKŲ 13 METŲ INKSTŲ TRANSPLANTACIJOS PATIRTIS

Eglė Dalinkevičienė^{1,2}, Vytautas Kuzminskis^{1,2}, Inga Arūnė Bumblytė^{1,2}

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademijos Nefrologijos klinika,

² Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos universiteto ligoninė Kauno klinikos

Raktažodžiai: inksto transplantacija, inksto išgyvenimas, mirusio donoro inkstai, pavėluota transplantuoto inksto funkcija.

Santrauka

Augant inksto transplantacijų skaičiui ir siekiant pagerinti transplantacijos baigtis, ieškoma veiksnių, kurie galėtų sąlygoti ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą. Tiek donoro, tiek recipientų veiksniai, tiek jų sąveika gali nulemti transplantacijos baigtis. Šiuo retrospektyviu tyrimu siekėme išanalizuoti mūsų centro transplantuotų pacientų populiacijos rezultatus bei įvertinti rizikos veiksnius, susijusius su blogesniu transplantuoto inksto išgyvenimu.

Išanalizuoti 277 inksto recipientų duomenys, kuriems inksto persodinimo operacija atlikta 2000 - 2013 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose (LSMUKK). Demografiniai ir klinikiniai duomenys palyginti su pirmųjų dešimties metų inkstų transplantacijų LSMUKK rezultatais, kurie jau buvo publikuoti [1]. Iš visos transplantuotų pacientų populiacijos atrinkti pacientai, kurie išvyko iš stacionaro su veikiančiu inkstu ir pagal transplantuoto inksto išgyvenimą suskirstyti į dvi grupes: I grupė – recipientai, kurių inkstas veikė ≥ 5 metus ($n=100$); II grupė – recipientai, kurių inkstas veikė < 5 metus ($n=25$).

Bendras visos LSMUKK transplantuotų populiacijos ($n=277$) inksto išgyvenimas po 1, 3, 5, 7 ir 10 m. - 86,6 proc., 79,5 proc., 72,4 proc., 66,1 proc. ir 58,3 proc., atitinkamai, o neįtrauktus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu - po 1, 3, 5, 7 ir 10 m. - 89,6 proc., 85,6 proc., 80,4 proc., 78,7 proc., 76,0 proc. atitinkamai. Lyginant grupes vienvieksnės logistinės analizės būdu nustatyti faktoriai, są-

lygojantys blogesnį ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą - donoro amžius, recipientų hipertenzijos anamnezė, didesnis nesutapimų pagal HLA sistemą skaičius bei pavėluota transplantuoto inksto funkcija, t.y. dializės poreikis po transplantacijos. Sudarytas daugiaveiksnių logistinės analizės modelis, kuriuo remiantis nustatyta, kad statistiškai reikšmingai trumpesnis nei 5 m. transplantuoto inksto išgyvenimas tikėtinas esant vyresniam nei 40 m. amžiaus donorui ($\$S 3,387$, $p=0,021$), pavėluotai transplantuoto inksto funkcijai ($\$S 3,426$, $p=0,015$) ir didesniai nei 3 nesutapimų skaičiui pagal HLA sistemą ($\$S 2,919$, $p=0,036$).

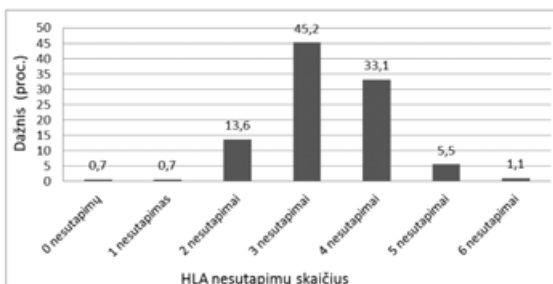
Mūsų tyrimas parodė, kad jaunesnis donoro amžius, gera ankstyva transplantuoto inksto funkcija bei tikslesnis imunologinis sutapimas yra svarbūs veiksniai transplantuoto inksto ilgalaikiam išgyvenimui. Visa tai nurodo, kad kruopšti donorų atranka, pooperacinė priežiūra ir imunosupresinio gydymo protokolų individualizavimas yra svarbus transplantacijos procese.

Įvadas

Inksto transplantacijų skaičius Lietuvoje auga. Nuo 2000 metų šis skaičius padidėjo daugiau nei dvigubai ir 2013 m. siekė 28/mln. gyv. [2]. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose (LSMUKK) inksto persodinimo operacijos atliekamos nuo 2000 m. gegužės mėn. 4 d. ir transplantuojami inkstai, kurių donorai čia paruošti. 2010 m. išanalizavome ir paskelbėme 163 Kauno transplantacijos centro pacientų, kuriems 2000 - 2010 m. buvo transplantuotas inkstas, duomenis [1]. Per kitus 5 metus mirusio donoro inkstai persodinti dar 114 recipientų, t. y. transplantuotų pacientų skaičius paaugo 70 proc. Todėl norėjome įvertinti, kaip keitėsi mūsų duomenys, skaičiuojant didesnę inksto recipientų imtį. Literatūros duomenimis, ly-

ginant su hemodializuojamais pacientais, laukiančiais inksto transplantacijos, išgyvenimas po transplantacijos yra geresnis [3]. Po transplantacijos stebima ir geresnė pacientų gyvenimo kokybė [3, 4] bei socialinė integracija [5]. Siekiant pagerinti transplantacijos baigtis, ieškoma veiksnių, kurie galėtų jas paveikti. Tiek donoro, tiek recipiento veiksniai, tiek jų sąveika gali nulemti transplantacijos baigtis. Ilgalaiškį transplantuoto inksto išgyvenimą sąlygojantys veiksniai yra plačiai aprašyti įvairių šalių mokslinėse publikacijose [6-9]. Iki šiol apie Lietuvos transplantuotų pacientų populiacijos dominuojančius rizikos veiksnius ilgalaikiam inksto išgyvenimui duomenys nebuvo skelbti.

Darbo tikslas – išanalizuoti ir įvertinti LSMUKK 2000 – 2013 metais atliktų inksto transplantacijų duomenis, palyginti recipientų



1 pav. Nesutapimų skaičius pagal HLA sistemą tarp transplantuotų pacientų

kontingentą bei demografinius duomenis su 10 m. transplantacijos duomenimis (2000-2010 m.), įvertinti rizikos veiksnius, sąlygojančius ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą.

1 lentelė. Transplantuotų pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys prieš inksto transplantaciją

SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; HD – hemodializė; PD – peritoninė dializė

Rodiklis	Pacientų duomenys
Lytis (proc.; n) vyrai	58,5; n=162
moterys	41,5; n=115
Amžius (vidurkis ± SN, m)	44,2 ± 11,7
Ūgis (mediana, cm)	172 (145-197)
Svoris (mediana, kg)	73 (41-130)
KMI (proc.)	
<25	55,4
25-29,9	30,8
≥30	13,8
Pakaitinės inkstų terapijos trukmė iki transplantacijos (mėn.)	24,0 (1-153)
Transplantacijų skaičius n; (proc.)	
pirma	258 (93,1)
antra	17(6,1)
trečia	2 (0,7)
Pakaitinės inkstų terapijos metodas taikytas prieš transplantaciją	
HD	95,7
PD	4,3
Arterinė hipertenzija (gydoma medikamentais)	81,1
CMV infekcija (proc.)	
anti CMV IgG (teigiamas)	84,1
anti CMV IgG (neigiamas)	15,9
HCV infekcija (proc.)	
anti HCV IgG (teigiamas)	5,1
anti CMV IgG (neigiamas)	94,9

2 lentelė. Bazinės imunosupresijos schemos po inksto transplantacijos LSMUKK

CyA – ciklosporinas; MMF – mikofenolato mofetilis; GK – gliukokortikoidai (metilprednizolonas); TAC – takrolimusas; AZA – azatioprinas.

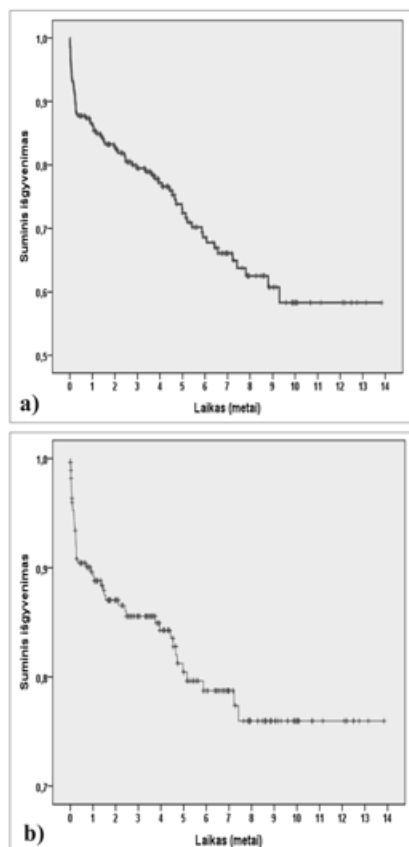
Bazinės imunosupresijos schema	n (proc.)
CyA + MMF + GK	248 (89,5)
TAC + MMF + GK	18 (6,5)
CyA + AZA + GK	8 (2,9)
Negavo imunosupresinio gydymo	3 (1,1)

3 lentelė. Donorų demografiniai ir klinikiniai duomenys

Rodiklis	Pacientų duomenys
Lytis (proc.; n) vyrai	63,5; n=176
moterys	36,5; n=101
Amžius (vidurkis ± SN, m)	42,7±15,5
Smegenų mirties priežastis (proc.)	
cerebrovaskulinės priežastys	47,8
trauma	48,9
kitos	3,3
Arterinės hipertenzijos anamnezė (proc.)	
buvo	25,0
nebuvo	75,0
Paskutinis kreatinino rodiklis (mediana, μmol/L)	93,00 (45-300)
Donoro įvertinimas (proc.)	
ribinis	16,8
optimalus	83,2
Šalta išemija (val.)	20,00 (9-32)

4 lentelė. Visos transplantuotų pacientų populiacijos bendras ir atmetus mirusius su transplantuotu inkstu inksto išgyvenimas bei recipientų išgyvenimas

Metai po inksto transplantacijos	Bendras inksto išgyvenimas (proc.)	Inksto išgyvenimas atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu (proc.)	Recipientų išgyvenimas (proc.)
1 m.	86,6	89,6	96,7
3 m.	79,5	85,6	93,5
5 m.	72,4	80,4	91,2
7 m.	66,1	78,7	86,6
10 m.	58,3	76,0	82,0



2 pav. Visos LSMUKK transplantuotų pacientų ($n=277$) suminis transplantuoto inksto išgyvenimas: a) bendras transplantuoto inksto išgyvenimas, b) transplantuoto inksto išgyvenimas, neįtraukus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu

Tyrimo medžiaga ir metodai

Nuo 2000 m. gegužės 4d. iki 2013 m. gruodžio 31 d. LSMU Kauno klinikų Nefrologijos klinikoje buvo atlikta 290 inksto transplantacijų iš mirusio donoro. Visi donorai paruošti LSMU Kauno klinikose. Į retrospektyvinį tyrimą nebuvo įtraukta 13 recipientų (vaikai iki 16 m. bei išvykę gyventi į užsienį ar neatvykstantys ambulatoriniam stebėjimui dėl nežinomos priežasties).

Galutiniame tyrime analizuojami 277 inksto recipientai. Surinkti demografiniai, klinikiniai bei laboratoriniai inksto recipientų bei donorų duomenys. Palyginome pirmųjų dešimties metų transplantacijos rezultatus [1] su visos transplantuotų populiacijos duomenimis. Transplantuoto inksto išgyvenimas apibrėžtas, kaip laikas nuo transplantacijos datos iki hemodializės atnaujinimo, recipientų mirties ar tyrimo pabaigos datos. Recipientų išgyvenimas po inksto transplantacijos apibrėžtas, kaip laikas nuo transplantacijos datos iki mirties ar tyrimo pabaigos datos. Pavėluota inksto funkcija apibrėžiama kaip dializės poreikis per pirmą savaitę po transplantacijos. Iš bendros recipientų grupės buvo atrinkti recipientai, kurių transplantuotas inkstas po šlacioarinio laikotarpio veikė ($n=249$). Analizuojant veiksnius, susijusius su ilgalaikiu transplantuoto inksto išgyvenimu, neįtraukėme pacientų, kuriems transplantuoto inksto išgyvenimas galutiniame tyrimo taške nesiekė 5 metų po inksto transplantacijos (t. y. nuo jų transplantacijos dienos iki tyrimo pabaigos nebuvo praėję 5 ir daugiau metų), likę pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupė – recipientai, kurių inkstas veikė ≥ 5 metus ($n=100$); II grupė – recipientai, kurių inkstas veikė < 5 metus ($n=25$).

Statistinei duomenų analizei atlikti naudotas SPSS 21.0 duomenų paketas. Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis ($\bar{x}$), standartinis nuokrypis (SN), mediana (skliaustuose pateikiama minimali ir maksimali reikšmė), kokybiniai kintamieji įvertinti procentiniais įverčiais. Dviejų grupių populiacijų duomenų vidurkių palyginimui, kai duomenų skirstinys normalusis, naudotas Student'o t testas. Neparametrinis Mann-Whitney testas naudotas dviem nepriklausomoms imtims palyginti, kai duomenys nėra pasiskirsę pagal normalųjį skirstinį. Kokybiniams duomenims palyginti tarp dviejų grupių naudotas neparametrinis Paerson'o chi kvadrato testas. Išgyvenimo analizei pasirinktos Kaplan-Meier išgyvenimo kreivės. Visi rasti statistiškai reikšmingi veiksniai įtraukti į multivariacinę analizę, kuri skaičiuota taikant logistinę regresiją. Laboratorinių tyrimų kritinėms reikšmėms nustatyti buvo naudotos ROC kreivės (angl. *Receiver Operating Curves*). Testo prognošinei vertei nustatyti buvo apskaičiuojamas plotas po kreive. Hipotezėms tikrinti ir statistiniam patikimumui nustatyti pasirinktas reikšmingumo lygmuo, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Recipientų demografiniai ir klinikiniai duomenys.

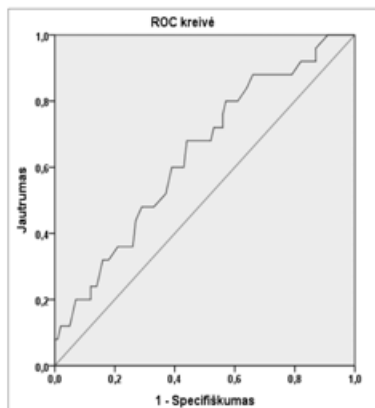
Visos tyrimo populiacijos recipientų demografiniai bei klinikiniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

Pradinę tiriamąją grupę ($n=277$) sudarė 58,5 proc. vyrų ir 41,5 proc. moterų. Recipientų amžiaus vidurkis transplantacijos metu – $44,2 \pm 11,7$ m., pakaitinės inkstų terapijos trukmės iki inksto transplantacijos mediana 24,0 (1–153) mėn. Po transplantacijos vidutiniškai stebėta $50,91 \pm 40,79$ mėn. (mediana 44,98 (0,03 – 166,18 mėn.)). 82,3 proc. iš mūsų tiriamųjų gavo indukcinę terapiją monokloniniais antikūnais. Nesutapimų skaičius pagal HLA sistemą tarp transplantuotų pacientų parodytas 1 paveiksle. Beveik pusė inkstų recipientų turėjo 3 iš 6 nesutapimus su donoru, trečdalis recipientų – 4, o 13,6 proc. recipientų nesutapo 2 iš 6, bendras nesutapimų pagal HLA sistemą vidurkis $3,30 \pm 0,89$.

Bazinės imunosupresijos schemos pateiktos 2 lentelėje.

Daugiausia inksto recipientų taikyta imunosupresija CyA, MMF ir GK. TAC į imunosupresijos schemas įtrauktas tik nuo 2011 m. Trims pacientams bazinė imunosupresija nebuvo skirta, nes du iš jų mirė dėl kardiovaskulinių komplikacijų, o vienam dėl grėsmingo gyvybei kraujavimo po transplantuotą inkstą buvo pašalintas ankstyvuoju pooperaciniu periodu.

Donorų demografiniai ir klinikiniai duomenys. Visi donorų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 3 lentelėje.



3 pav. ROC kreivė donoro amžiui, recipientų grupės pagal inksto funkcionavimo laiką

Dauguma donorų buvo vyrai (63,5 proc.), vidutinis donorų amžius – $42,7 \pm 15,5$ metai, smegenų mirties pagrindinės priežastys (cerebrovaskulinė ir trauma) pasiskirstė panašiai – atitinkamai, 47,8 ir 48,9 proc., paskutinio kreatinino serume mediana $93,00 \mu\text{mol/L}$, ribinių donorų buvo tik 16,8 proc.

Transplantuoto inksto išgyvenimas. Visos LSMUKK transplantuotų populiacijos ($n=277$) bendras ir neįtraukus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu bei recipientų išgyvenimas pateiktas 4 lentelėje ir 2 paveiksle.

LSMUKK pirmų dešimties metų ir visos populiacijos demografinių bei klinikinų duomenų palyginimas. Lyginant su pirmų dešimties metų Kauno klinikų inkstų transplantacijos duomenimis [1], pacientai nei pagal lyties pasiskirstymą, nei pagal amžių, nei pagal HLA nesutapimų skaičių, nei pagal pakartotinių transplantacijų skaičių nesiskyrė. Taip pat nesiskyrė pakaitinės inkstų terapijos trukmė iki inksto transplantacijos. Per pastaruosius tris analizuojamus metus atsirado pacientų, kuriems atlikta jau trečia inksto transplantacija (2 pacientai). Padidėjo ir reikšmingai skyrėsi gavusių indukcinę terapiją monokloniniais antikūnais skaičius ($p=0,004$). Statistiškai reikšmingai sumažėjo recipientų, gavusių imunosupresijos schemą su ciklosporinu ($p=0,025$), nes į rutines imunosupresijos schemas įtrauktas takrolimusas bei sumažėjo schemos su

5 lentelė. Veiksnių, galinčių sąlygoti trumpesni nei 5 metų inksto išgyvenimą, šansų santykio analizė (vienveiksnė logistinė regresija)

Analizuojami požymiai	ŠS [95 proc. PI]
Donoro amžius	2,975 [1,170-7,564]
HLA nesuderinamumas	2,464 [0,989-6,139]
Pavėluota transplantuoto inksto funkcija	3,037 [1,176-7,845]

6 lentelė. Daugiaveiksnės logistinės regresinės analizės inksto funkcionavimo mažiau nei 5m. šansų santykiai, atsižvelgiant į transplantuoto inksto pavėluotą funkciją, donoro amžių ir nesutapimų pagal HLA skaičių

*Konstanta = -2,848

Analizuojami požymiai	ŠS [95 proc. PI]
Pavėluota transplantuoto inksto funkcija	
nebuvo	1
buvo	3,035 [1,076-8,560]*
Donoro amžius	
<40	1
>40	3,615 [1,302-10,036]*
Nesutapimai pagal HLA	
≤3	1
>3	3,101 [1,140-8,436]*

azatioprinu procentinis dydis. I ir 5 m. bendras inksto išgyvenimas lyginant su pirmų dešimties metų duomenimis buvo geresnis (86,6 proc. ir 72,4 proc. lyginant su 85 proc. ir 71 proc.), o recipiento išgyvenimo rodikliai liko labai panašūs.

Ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą sąlygojantys veiksniai. Mūsų tikslas buvo palyginti donoro ir recipiento charakteristikas bei nustatyti faktorius, sąlygojančius ilgesnį transplantuoto inksto išgyvenimą. Išanalizuota recipientų grupė, kurių transplantuotas inkstas po stacionarinio laikotarpio veikė ($n=249$). Iš šios recipientų grupės atrinkti pacientai, kurie buvo stebimi mažiausiai 5 metus po inkstų transplantacijos iki tyrimo pabaigos datos. Pacientų, kurių transplantuotas inkstas veikė ≥ 5 metus (I grupė), amžiaus vidurkis buvo $42,53 \pm 11,04$ m, o pacientų, kurių transplantuotas inkstas veikė < 5 metus (II grupė) - $42,92 \pm 15,05$ m. ($p=0,904$).

Siekiant išsiaiškinti veiksnius, bloginančius inksto išgyvenimą po transplantacijos, buvo naudotas logistinės regresijos metodas. Recipientų, kurių transplantuotas inkstas funkcionavo trumpiau, donorai buvo statistiškai patikimai vyresni, nei tų, kurių inkstas veikė daugiau nei 5 metus ($46,00 \pm 15,81$ m. lyginant su $37,3 \pm 15,05$ m., $p=0,012$). Remiantis ROC testu nustatyta slenkstinė donoro amžiaus riba – 40 metų (jautrumas – 68,0 proc., specifiskumas – 58,3 proc.) (3 paveikslas).

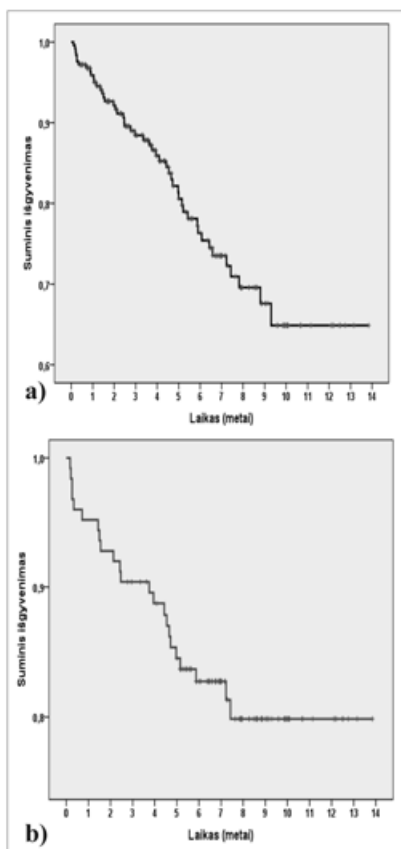
Donoro amžiaus plotas po ROC kreivę 0,655. Grupėje recipientų, kurių transplantuotas inkstas veikė ≥ 5 m., donorų mažiau nei 40 metų amžiaus buvo 58,3 proc., o 40 ir vyresnių donorų – 41,7 proc. ($p=0,001$). Logistinės regresijos būdu nustatyta, kad esant jaunesniam nei 40 metų donorui, šansų santykis (ŠS) $2,975$ [$1,170-7,564$] [95 proc. PI], kad transplantuotas inkstas išgyvens daugiau nei 60 mėnesių.

Nustatyta, kad didesnis HLA nesuderinamumas stebėtas < 5 metus funkcionavusių inkstų grupėje, lyginant su ≥ 5 metus veikusių inkstų recipientų grupe ($p=0,039$). Remiantis mediana nustatyta slenkstinė HLA nesutapimų riba – 3 (jautrumas – 50,0 proc., specifiskumas – 71,1 proc.). Jei nesutapimų pagal HLA buvo daugiau nei 3, tai 50 proc. transplantuotų inkstų išgyveno mažiau nei 5 metus, o daugiau nei 5 metus – 28,9 proc. ($p=0,049$). Logistinės regresijos būdu nustatyta, kad esant daugiau nei 3 nesutapimams pagal HLA sistemą, ŠS $2,464$ [$0,989-6,139$] [95 proc. PI], kad transplantuotas inkstas išgyvens mažiau nei 5 metus. Recipientų, prieš inksto transplantaciją sirgusių arterine hipertenzija, grupėje su ilgesniu inksto išgyvenimu stebėta statistiškai patikimai mažiau, nei grupėje, kur transplantuotas inkstas veikė mažiau nei 5 metus ($p=0,013$).

Grupės statistiškai patikimai skyrėsi pagal inksto funkciją tuoj po transplantacijos, vertinant pavėluotą transplantuoto inksto funkciją. Grupėje, kur transplantuotas inkstas išgyveno daugiau kaip 5 m., pavėluota inksto funkcija stebėta – 18,0 proc., o grupėje, kurioje inkstas išgyveno mažiau nei 5 m. – 40,0 proc. ($p=0,018$). Atlikus vieno veiksnio logistinę regresinę analizę, nušaltas ŠS $3,037$ [$1,176-7,845$] [95 proc. PI], kad buvus pavėluotai transplantuoto inksto funkcijai, inkstas išgyvens mažiau nei 5 m. Faktorių, galinčių turėti įtakos trumpesniam nei 5 metų inksto išgyvenimui, vienveiksnei logistinė regresinė pateikta 5 lentelėje.

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp I ir II grupės, analizuojant recipientų amžių ($p=0,904$), lytį ($p=0,268$), KMI ($p=0,379$), pakaitinės inkstų terapijos metodą ($p=0,455$), pasiskirstymą pagal pagrindinę inkstų nepakankamumą sukėlusią ligą ($p=0,543$), dializės trukmę iki transplantacijos ($p=0,783$), atliktų transplantacijų skaičių ($p=0,209$), šaltos išemijos trukmę ($p=0,530$) bei monokloninių antikūnų skyrimą įvadininei imunosupresijai ($p=0,295$), negauta. Grupės nesiskyrė ir vertinant antiCMV IgG ($p=0,241$) bei anti HCV IgG statusą ($p=0,538$) prieš inksto transplantaciją. Ilgesnės bei trumpesnės inksto išgyvenimo trukmės grupės, esant komplikuotai pooperacinei eigai ($p=0,221$), ūmiam atmetimui pooperaciniu laikotarpiu ($p=0,169$), nesiskyrė. Analizuojant ambulatorinio laikotarpio komplikacijas, recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas išgyveno > 5 m. ir < 5 metus, pagal ūmaus atmetimo ($p=0,171$), šlapimo takų infekcijų ($p=0,925$), sepsio ($p=0,412$), pneumonijų ($p=0,817$), onkologinių susirgimų ($p=0,057$), imunosupresijos sąlygotų komplikacijų ($p=0,788$), CMV infekcijos ($p=0,916$), CMV ligos ($p=0,309$), kardiovaskulinės sistemos komplikacijų dažnį ($p=0,920$) bei pagal stacionarizavimų skaičių po transplantacijos ($p=0,430$), statistiškai patikimai nesiskyrė.

Prognozuojant trumpesnį transplantuoto inksto funkcionavimą (mažiau nei 5 m.) daugiaveiksnių regresijos modelio analizei parinkti šie parametrai: donoro amžius, HLA nesuderinamumas, pavėluota transplantuoto inksto funkcija. Sudarytas daugiaveiksnių logistinės analizės modelis, kuriuo remiantis prognozuojama 82,1 proc. teisingų reikšmių [R^2 (Cox & Snell)=0,126, R^2 (Nagelkerke)=0,198]. Trumpesnis nei 5 m. transplantuoto inksto išgyvenimas tikėtinas esant vyresniam nei 40 m. amžiaus donorui ($r=1,285$, $p=0,014$), pavėluotai transplantuoto inksto funkcijai ($r=1,110$, $p=0,036$) ir didesniam nei 3 nesutapimų skaičiui pagal HLA sistemą ($r=1,132$, $p=0,027$). Daugiaveiksnių logistinės regresijos modelis pateiktas 6 lentelėje.



4 pav. Recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas po štacionarinio laikotarpio veikė ($n=249$), suminis transplantuoto inksto išgyvenimas: a) bendras transplantuoto inksto išgyvenimas, b) transplantuoto inksto išgyvenimas, neįtraukus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu

Recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas po štacionarinio laikotarpio veikė, bendras transplantuoto inksto išgyvenimas - 1 m. - 95,9 proc., 3 m. - 88,4 proc., 5 m. - 80,6 proc., 7 m. - 73,5 proc., 10 m. - 64,9 proc. Atmetus mirusius su transplantuotu inkstu, inksto išgyvenimas dar geresnis - 1 m. - 96,7 proc., 3 m. - 92,7 proc., 5 m. - 87,2 proc., 7 m. - 85,4 proc., 10 m. - 82,4 proc. (4 paveikslas).

Diskusija

Lyginant pirmų dešimties metų transplantacijų rezultatus Kauno klinikose su šiuo metu sukauptais 13 metų inkstų recipientų duomenimis, pagerėjo 1 ir 5 m. bendras inksto išgyvenimas, o recipientų išgyvenimo rodikliai liko labai panašūs, nepaisant to, kad padaugėjo pakartotinių transplantacijų bei sensitizuotų recipientų. Taip pat šėbimas reikšmingai didesnis pacientų, kuriems taikyta indukcinė terapija monokloniniais antikūnais, skaičius, lyginant su pirmų dešimties metų duomenimis. Manome, kad dažnesnis monokloninių antikūnų skyrimas gali būti susijęs su augančiu pakartotinių transplantacijų bei sensitizuotų pacientų skaičiumi. LSMUKK transplantuotų inkstų išgyvenimas lyginant su skelbiamais kitų tyrimų duomenimis yra panašus, o 5 ir 10 metų inkstų išgyvenimas (neskaitant mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu) net ir geresnis (LSMUKK 5 m. - 80,4 proc. ir 10 m. - 76,0 proc. lyginant su 5 m. - 76,0 proc. ir 10 m. - 62,0 proc. [10] ir LSMU KK 10 m. - 76,0 proc. lyginant su 10 m. - 72,8 proc. [11]). Tuo tarpu Gondos ir bendraautoriai palygino Europos bei JAV transplantuotų inkstų išgyvenimo rodiklius ir paskelbė, kad Europoje 1 m. inkstų išgyvenimas yra panašus (90,6 ir 91,5 proc., atitinkamai), tačiau lyginant 5 ir 10 m. išgyvenimą, Europoje jis šėbėtas geresnis nei JAV (77,0 ir 71,3 proc. bei 56,5 ir 45,7 proc., atitinkamai), be to, šėbimi rasiniai bei tautiniai transplantuotų inkstų išgyvenimo skirtumai [12].

Kitas šio tyrimo tikslas buvo ištirti rizikos veiksnius, galinčius sąlygoti ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą. Įvertinę statistinės analizės duomenis nustatėme, kad vyresnis donoro amžius, recipientų hipertenzijos anamnezė, didesnis nesutapimų pagal HLA sistemą skaičius bei pavėluota transplantuoto inksto funkcija didino galimybę blogesniai transplantuoto inksto išgyvenimui. Pastarųjų metų tyrimuose skelbiama apie donoro amžiaus neigiamą įtaką transplantuoto inksto išgyvenimui [9, 13, 14]. Kiti donoro rizikos faktoriai, tokie kaip donoro lytis, mirties priežastis, arterinės hipertenzijos anamnezė bei ribinio donoro kriterijų nuštatymas, mūsų tirtiems inksto recipientams nedidino galimybės blogesniai ilgalaikiam inksto išgyvenimui. Kitų klinikinių tyrimų duomenimis, moteriška lytis [15], ribinis donoras [8] buvo nepriklausomi veiksniai blogesniai inksto išgyvenimui, o donoro smegenų mirties priežastis [15], kaip ir mūsų tyrime, įtakos neturėjo. Lenkų mokslininkų grupė atliko įdomų tyrimą, kai to paties donoro inkstai buvo transplantuoti skirtingų amžiaus grupių recipientams (> 60 m. ir < 60 m.) ir nustatė, kad reikšmingo skirtumo vertinant inkstų ir recipientų išgyvenimą, pavėluotą inksto funkciją bei ūmas atmetimo reakcijos dažnį minėtose grupėse, nebuvo [16]. Mūsų tyrime recipientų

amžius taip pat neturėjo įtakos transplantuoto inksto išgyvenimui. Vertinant HLA nesutapimų skaičius įtaką transplantuoto inksto išgyvenimui, mokslinių publikacijų duomenys įvairūs. Guedes su bendraautorais ir kitų mokslinių straipsnių autoriai nustatė, kad HLA nesutapimų skaičius buvo reikšmingas veiksnys transplantuoto inksto ilgalaikiam išgyvenimui [6, 14, 17]. Panašūs duomenys gauti ir mūsų tyrime. Lim ir bendraautorai savo publikacijoje teigia, kad didesnis HLA nesutapimų skaičius turi įtaką tiek didesnei ūmaus inksto atmetimo rizikai, tiek transplantuoto inksto išgyvenimui (bendram bei atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkstu) ir net recipiento išgyvenimui [17]. Tuo tarpu Meng ir bendraautorai nustatė, kad HLA nesutapimų skaičius neturėjo reikšmės nei inksto išgyvenimui bei ūmaus atmetimo išsivystymui [18]. Pavėluota transplantuoto inksto funkcija yra žinomas veiksnys blogesnei transplantuoto inksto baigčiai [19, 20]. Mūsų tyrime šis veiksnys taip pat turėjo neigiamą įtaką inksto išgyvenimui. Tuo tarpu Chaumont su bendraautorais savo tyrime aprašo, kad pavėluota transplantuoto inksto funkcija tik kartu su ūmaus atmetimo epizodu buvo reikšmingai susijusi su blogesniu inksto išgyvenimu [21]. Nagrinėdami mūsų transplantacijos centro recipientų, kurių inkštai po šoninio laparotomijos pooperacinio, tiek ambulatorinio laikotarpio ūmaus atmetimo reakcijos įtakos ilgalaikiam inksto išgyvenimui neturėjo, tuo metu kai kurių autorių mokslinėse publikacijose ūmus transplantuoto inksto atmetimas nurodomas, kaip vienas iš pagrindinių neigiamų veiksnių inksto išgyvenimui, ypač ilgalaikiam. [7, 19, 22]. Dar vienas svarbus modifikuojamas inksto išgyvenimo veiksnys yra šalta išemija, kuri remiantis KDIGO gairėmis bei mokslinė literatūra rekomenduojama kuo trumpesnė, ypač kai kartu su ilgesne šalta išemija yra ir vyresnis donoro amžius [23, 24]. Savo tyrime mes nevertinome atskirų donorų amžiaus grupių šaltos išemijos laiko, o tiriant bendros recipientų populiacijos šaltos išemijos įtaką inksto išgyvenimui neigiamo poveikio negauta. Kiti mūsų tyrime nagrinėti donorų ir recipientų klinikiniai veiksniai bei šleibėtos potransplantacinės komplikacijos nedidino galimybės blogesniame ilgalaikiam inkstų išgyvenimui. Tyrimo rezultatus, tiek bendrus, tiek inksto išgyvenimo rodiklius, riboja nedidelis teoriškai 5 ir daugiau metų po transplantacijos galėjusių išgyventi pacientų skaičius (t. y. nuo transplantacijos dienos iki tyrimo pabaigos nebuvo praėję 5 ir daugiau metų), dėl palyginti trumpos inkstų transplantacijos istorijos LSMUKK bei neilgo galimo šleibėjimo laikotarpio po inksto transplantacijos.

Išvados

1. LSMU Kauno klinikoje per 13 m. laikotarpį išaugo metinis inksto transplantacijų skaičius, padaugėjo pakartotinių transplantacijų bei sensitizuotų recipientų, tačiau ilgalaikis inksto išgyvenimas pagerėjo ir yra panašus lyginant su Europos bei pasaulio transplantacijos centrų duomenimis.
2. Vertinant transplantacijos rezultatus, nustatyti veiksniai, galintys sąlygoti ilgalaikį transplantuoto inksto išgyvenimą: donoro amžius, pavėluota transplantuoto inksto funkcija ir HLA nesutapimų skaičius.

Literatūra

1. Dalinkeviciene E, Kuzminskis V, Petrušienė K, Skarupskienė I, Bagdonaviciute G, Bumblyte IA. Ten-year experience of kidney transplantation at the Hospital of Kaunas University of Medicine: demography, complications, graft and patient survival. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(8):538-543.
2. Kramer A, Pippas M, Stel V, Bonthuis M, Diez J, Afentakis N. et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clinical Kidney Journal* 2016; 9:1-13. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv151>
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(11):2135-2141.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-1730. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19991203412303>
5. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro įsakymas. Dėl 2015 – 2025 metų transplantacijos programos patvirtinimo 2014; V-1462.
6. Napoli C, Grimaldi V, Cacciatore F, Triassi M, Giannattasio P, Picascia A, Carraro R, Renda A, Abete P, Federico S. Long-term follow-up of kidney transplants in a region of Southern Italy. *Exp Clin Transplant* 2014; 12(1):15-20. <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2013.0116>
7. Guedes-Marques M, Romazinho C, Santos L, Macario F, Alves R, Mota A. Kidney transplantation: which variables should be improved? *Transplant Proc* 2015; 47(4):914-919. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.03.023>
8. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, Eladari D, Empena JP, Rabant M, Verine J, Roštaing L, Congy N, Guilbeau-Frugier C, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Giral M, Kessler M, Ladrière M, Delahousse M, Glotz D, Legendre C, Jouven X, Lefaucheur C, Loupy A. Long term outcomes of transplantation using

- kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015; 351:h3557.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3557>
9. Tanrisev M, Hoscoskun C, Asci G, Sozbilen M, Firat O, Ertilav M, Ozkahya M, Toz H. Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail* 2015; 37(2):249-253.
<http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2014.982488>
 10. Orihuela S, Curi L, Nin M, Manzo L, Gonzalez G, Nunez N, Kurdian M, Cuneti L, Larre Borges P, Gonzalez-Martinez F. First 1500 kidney transplants at the institute of nephrology and urology in uruguay: analysis of the results. *Transplant Proc* 2016; 48(2):616-619.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.035>
 11. Ma MA, Laguna-Teniente IR. Ten-year experience of renal transplantation at the Northwest National Medical Center, Sonora Mexico: a survival study. *Transplant Proc* 2016; 48(2):605-608.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.022>
 12. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95(2):267-274.
<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182708ea8>
 13. Chavalitdharmong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradit S. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation* 2008; 85(11):1573-1579.
<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31817059a1>
 14. Guedes AM, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedrosa S, Almeida M, Dias L, Castro Henriques A, Cabrita A. Over ten-year kidney graft survival determinants. *Int J Nephrol* 2012; 2012:302974.
 15. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc* 2011; 43(1):74-76.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.032>
 16. Debska-Szlizien A, Jankowska MM, Wolyniec W, Zietkiewicz M, Gortowska M, Moszkowska G, Chamienia A, Zadrozny D, Sledzinski Z, Rutkowski B. A single-center experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation* 2007; 83(9):1188-1192.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000260619.12790.a4>
 17. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohn S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2012; 26(4):E428-37.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x>
 18. Meng HL, Jin XB, Li XT, Wang HW, Lu JJ. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(4):420-426.
 19. Wang W, Li XB, Yin H, Yang XY, Liu H, Ren L, Hu XP, Wang Y, Zhang XD. Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(8):1181-1184.
 20. Wan SS, Cantarovich M, Mucsi I, Baran D, Paraskevas S, Tcher-venkov J. Early renal function recovery and long-term graft survival in kidney transplantation. *Transpl Int* 2016; 29(5):619-626.
<http://dx.doi.org/10.1111/tri.12775>
 21. Chaumont M, Racape J, Broeders N, El Mountahi F, Massart A, Baudoux T, Hougardy JM, Mikhalsky D, Hamade A, Le Moine A, Abramowicz D, Vereerstraeten P. Delayed graft function in kidney transplants: time evolution, role of acute rejection, risk factors, and impact on patient and graft outcome. *J Transplant* 2015; 2015:163757.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/163757>
 22. Alarrayed S, El-Agroudy A, Al-Arrayed A, Ghareeb S, Farid E, Garadah T, Abdulla S. Why does kidney allograft fail? A long-term single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(4):818-824.
 23. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squiflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European renal best practice guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(11):1790-1797.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu216>
 24. Fischer-Frohlich CL, Kutschmann M, Feindt J, Schmidtman I, Kirste G, Fruhauf NR, Wirges U, Rahmel A, Schleicher C. Influence of deceased donor and pretransplant recipient parameters on early overall kidney graft-survival in Germany. *J Transplant* 2015; 2015:307230.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/307230>

RISK FACTORS INFLUENCING LONG-TERM KIDNEY GRAFT SURVIVAL: 13 – YEAR EXPERIENCE OF KIDNEY TRANSPLANTATION AT THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

E. Dalinkevičienė, V. Kuzminskis, I. A. Bumblýtė

Key words: kidney transplantation, graft survival, cadaveric donors, delayed graft function.

Summary

Background. The number of kidney transplantations is growing rapidly. The attention in the transplantation area is now focused to improve outcomes of kidney transplantation and to find factors determining long-term graft survival. The aim of this retrospective study was to review a single's centre experience and to identify recipient and donor factors influencing the long-term graft survival.

Methods. We analysed data of 277 cadaveric renal transplant patients transplanted in renal transplantation center of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences and compared it with previous 10 years analysis of kidney transplantation results

in our hospital. Recipient and donor factors which may interact long-term graft survival were compared between ≥ 5 years ($n=100$) and <5 years graft survival ($n=25$) groups. A regression analysis for recipient and donor variables was used to estimate the risk of long-term kidney survival.

Results. Overall graft survival was 86.6 %, 79.5 %, 72.4 %, 66.1 % and 58.3 % at 1, 3, 5, 7 and 10 years, respectively. Death-sensored graft survival was 89.6 %, 85.6 %, 80.4 %, 78.7 % and 76.0 % at 1, 3, 5, 7 and 10 years, respectively. On univariate analysis, donor age, history of hypertension of recipient, HLA mismatches and delayed graft function showed significant differences. To determine independent predictive variables for long-term graft survival a multivariate logistic regression was performed. Significant predictors for worse long-term graft survival were older than 40 years donors

(OR=3.387, $p=0.021$), delayed graft function (OR=3.426, $p=0.015$) and more than 3 HLA mismatches (OR=2.919, $p=0.036$).

Conclusions. Our results show that an younger donor age, excellent early graft function and better immunological compatibility are of particularly importance for long-term graft survival. This leads to conclusion that careful donor selection, postoperative care and individualization of immunosuppressive protocols are still very important in current transplantation era.

Correspondence to: egle.dalinkeviciene@gmail.com

Gauta 2016-07-27

SUMMARY

INTRODUCTION

The growing number of patients with chronic kidney disease and end-stage kidney failure leads to the rising interest of care, treatment and outcomes of these patients. Kidney transplantation is one of the methods of renal replacement therapy. The growing number of kidney transplantations in recent years mainly focus on possibilities to prolong kidney graft and recipient survival, searching methods to minimize post-transplant complications, which may have an adverse effect on outcomes of kidney transplantation. According to ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association*) registry annual report in 2013, the mean number of kidney transplantations in Europe was 43 p.m.p. In Lithuania the number of kidney transplantations is similar neighbouring countries: Poland, Latvia, Estonia [1]. From 2005 the number of kidney transplantations increased by 60 percent [1, 2] and in 2013 reached 28 p.m.p. [1]. Despite the scientific achievements in the field of immunology, there are new challenges in transplantation. Expanded criteria and non-heart beating donors are alternative trends of donation. Non-heart beating donation is validated from 2015 in Lithuania and the first kidney transplantation from non-heart beating donor was performed in 2016 in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos. The non-heart beating and expanded criteria donors (Eurotransplant Senior Program [3], ERA - EDTA DESCARTES (*Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States*) [4] and national transplantation programs), which previously were considered to be unsuitable for transplantation, now together with living donation are the main kidney transplantation development engines in the world and in Lithuania. Besides epidemiological indicators, such as morbidity, mortality, **survival** is one of the most significant. Survival is an important indicator not only in providing daily care, but also in health policy, planning and forecasting of financial and medical resources, evaluating the prevention and treatment using new technologies and efficiency of methods. Kidney graft and patient survival is indicator of quality in transplantology. The scientific achievements of the last two - three decades made it possible to improve the short-term graft survival [5]. Despite innovations in the field of immunology, modern diagnostic and therapeutic novelties in recent years, the main challenge remains the improvement of long-term kidney transplant and recipient survival [6-8]. Therefore, to achieve these goals, the direction of

our research was chosen to analyse causes that may affect graft and patient survival. We believe that only a better analysis of the factors influencing survival rates, can help to warn complications, improve their early diagnosis and treatment and provide a higher quality post-transplant course and long-term kidney transplant and patient survival.

Aim of the study

The aim of the study was to analyze and evaluate factors influencing kidney transplant and recipient survival and to investigate possibilities to predict outcomes of kidney transplantation.

Objectives of the study

1. To analyze frequencies of early post-transplant and late (outpatient) period complications of all cadaveric kidney recipients transplanted in 2000 – 2013 in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos.
2. To evaluate kidney graft and recipient survival of patients who received cadaveric kidney transplant between 2000–2013 in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos.
3. To evaluate impact of early post-transplant period complications and donor's and recipient's demographic, clinical and immune factors on kidney graft and recipient survival and identify relation of prescribed immunosuppressive treatment with complications of early post-transplant period.
4. To evaluate impact of late (outpatient) period complications and donor's and recipient's demographic, clinical and immune factors to kidney graft and recipient survival and factors influencing 1 year kidney graft function.
5. To evaluate the donor's and recipient's factors that may help to predict kidney transplant outcomes.

Scientific novelty of the study

In recent years the main task of transplantology is directed to extension of the long-term graft survival. The experience in this field of other countries is widely considered in the scientific literature. Despite the fact, that already 46 years passed from the first kidney transplantation in Lithuania, there was no detailed analysis on this issue. There is a lack of published data about kidney transplantation outcomes in Lithuania. Some of the European countries (Belgium, Austria, Germany, Croatia, the Netherlands, etc.) are members of the Eurotransplant organization and share

donor organs and tissues within overall system. Meanwhile Lithuanian donor population is very homogeneous, therefore localized, country-specific features are possible. In this study, for the first time in Lithuania detailed analysis of the causes that may affect graft function and survival, investigation of factors influencing recipient survival and assesment of prognostic indicators of kidney graft survival is performed. These data are collected in one of two Lithuanian transplant centers. All donors were prepared in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos. In this scientific study for the first time the risk factors of the worse kidney graft and recipient survival have been established and prognostic indicators of shorter graft survival have been identified in Lithuanian population of kidney recipients. Therefore now we can compare differences and similarities of graft and recipient survival rates, the causes that could affect the outcomes of transplantation with the data of the other countries.

Material and methods of the study

The clinical study was approved by Kaunas Regional Ethics Committee for Biomedical Research (No. BE-2-9). Our study involved all cadaveric kidney recipients after renal transplantations performed between 4th of May 2000 and 31st of December 2013 at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos. The following groups of recipients were excluded from analysis: younger than 16 years ($n = 8$) and those whose data of late posttransplant period were missing ($n = 5$). The final study samples consisted of 277 recipients. Patients were followed up until death, return to dialysis or until the end of the study (31st of May 2014). Data of all recipients are prospectively collected, including demographic, clinical characteristic, immune status of donor and recipient, immunosuppressive treatment, early posttransplant (hospitalisation period after transplantation) and outpatient period complications. There were 28 patients who lost their graft or died during the early posttransplant period. During the outpatient period, 249 kidney recipients were followed. At the end of the study, 200 recipients had functioning grafts. Renal transplant function was evaluated by the presence of delayed graft function (DGF), estimated glomerular filtration rate (eGFR). DGF was defined by dialysis requirement during the first week after transplantation. eGFR was calculated using CKD-EPI equation. Basiliximab, daclizumab or antithymocyte globulin (ATG) was administered as induction therapy according to immunological risk. The immunosuppressive protocol was triple therapy of methylprednisolone, mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus).

Statistical analysis

The SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0) was used. Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and qualitative variables were described as percentage. The Kolmogorov-Smirnov test showed that the parameter values were normally distributed, thus parametric tests were used. Chi-square and t-test were used for univariate analysis. Control variables was studied in the multivariate analysis. Overall patient and overall and death- censored graft survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used to determine statistical differences in graft survival between different variables. Statistical significance was defined as a P value less than 0.05.

Results

Demographic and clinical characteristic of recipients (n=277) are summarized in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristic of recipients

Characteristic	Value
Gender, n (%) male	162 (58.5)
female	115 (41.5)
Mean age, years	44.2 $\pm$ 11.7
Height, median (min-max), cm	172 (145-197)
Weight, median (min-max), kg	73 (41-130)
BMI, n (%)	
<25	153 (55.4)
25-29.9	86 (30.8)
$\geq$ 30	38 (13.8)
Median time on dialysis, median (min-max), mo	24.0 (1-153)
Number of kidney transplantation, n (%)	
first	258 (93.1)
second	17(6.1)
third	2 (0.7)
Type of dialysis, n (%)	
HD	265 (95.7)
PD	12 (4.3)
History of hypertension, n (%)	81.1
CMV infection, n (%)	
anti CMV IgG (positive)	233 (84.1)
anti CMV IgG (negative)	44 (15.9)
HCV infection, n (%)	
anti HCV IgG (positive)	14 (5.1)
anti CMV IgG (negative)	263 (94.9)

The mean follow-up after transplantation was 50.91 ± 40.79 months. The mean HLA mismatch was 3.30 ± 0.89 .

Demographic and clinical characteristics of donors (n = 277) are summarized in Table 2.

Table 2. Demographic and clinical characteristic of donors

Characteristic	Value
Gender, n (%) male	176 (63.5)
female	101 (36.5)
Mean age, years	42.7 ± 15.5
Cause of brain death, n (%)	
cerebrovascular disease	86 (47.8)
trauma	88 (48.9)
others	6 (3.3)
History of hypertension, n (%)	
yes	33 (25.0)
no	99 (75.0)
Terminal serum creatinine, median (min-max), $\mu\text{mol/l}$	93.00 (45-300)
Expanded criteria donors, n (%)	
yes	20 (16.8)
no	99 (83.2)
Mean cold ischemia time, median (min-max), hrs	20.00 (9-32)

The impact of prescribed immunosuppressive treatment to complications in post-transplant period

Induction antibody therapy according to the immunological risk was prescribed to 82.3 % of recipients: daclizumab – 34.0%, basiliximab – 45.1% and ATG – 3.2%. In order to find out the relations between complications of post – transplant period and antibody therapy for induction immunosuppression our population was divided into two groups: I group – no antibody therapy (n=49), II group – prescribed antibody therapy (n=228). In order to increase the reliability of the study, these groups were randomized (Table 3).

Table 3. Comparison of frequencies of complications in groups according to antibody therapy usage for induction immunosuppression

Factors	I group No antibody therapy (n=49)	II group Antibody therapy (n=228; 88*)	p value
	n (%)	n (%)	
Infectious complications (early post-transplant period)	27 (55.1)	111(48.7); 37 (42.0)*	0.415; 0.142*
Wound infections (early post-transplant period)	8 (16.3)	12 (5.3); 2 (2.3)*	0.070; 0.002*
Urinary tract infection (early post-transplant period)	20 (40.8)	85 (37.3); 32 (36.3)*	0.613; 0.428*
Sepsis (early post-transplant period)	4 (8.2)	23 (10.5); 9 (10.2)*	0.912; 0.469*
Pneumonia (early post- transplant period)	10 (20.4)	27 (11.8); 6 (6.8)*	0.110; 0.018*
Delayed graft function	13 (26.5)	61 (26.8) 19 (21.6)*	0.974 0.512*
Acute rejection (early post-transplant period)	12 (24.5)	21 (9.2); 4 (4.5)*	0.003; 0.002*
Immunosuppressive complications (early post-transplant period)	11 (22.4)	20 (8.8); 4 (4.5)*	0.006; 0.001*
Oncologic disease (outpatient period)	4 (10.3)	11 (5.2); 3 (3.6)*	0.226; 0.141*
CMV infection (outpatient period)	6 (15.4)	30 (14.3); 11 (13.3)*	0.858; 0.751*

*Randomized group (n=88), rates of complications and p value.

Induction with antibody therapy was associated with lower frequency of wound infections ($p=0.002$), pneumonia ($p=0.018$), acute rejection and immunosuppressive complications ($p=0.001$) in early period after kidney transplantation. Induction without antibody therapy was increasing the probability of acute rejection ($OR=3.197[1.45-7.05]$, $p=0.004$) and immunosuppressive complications ($OR=3.011[1.335-6.787]$, $p=0.008$) in early post-transplant period after kidney transplantation. The induction with antibody therapy was associated with better overall (log rank $p=0.038$) and death-censored (log rank $p=0.031$) kidney graft survival.

Influence of early post-transplant period complications on kidney and graft survival. Risk factors for graft and recipient survival in early post-transplant period were evaluated. Overall and death-censored **graft survival** had significantly negative correlation with infectious complications after transplantation ((log rank $p=0.003$ and log rank $p<0.001$), urinary tract infections (log rank $p=0.004$ and log rank $p=0.002$), acute rejection (log

rank $p=0.003$ and log rank $p<0.001$) and delayed graft function (log rank $p<0.001$ and log rank $p<0.001$). However, there was no significant correlations between **patient survival** and infectious complications (log rank $p=0.691$), urinary tract infection (log rank $p=0.933$), acute rejection (log rank $p=0.263$) and delayed graft function (log rank $p=0.411$) after transplantation.

Influence on kidney and graft survival of outpatient period complications. Outpatient period risk factors for graft and patients survival also were evaluated. **Sepsis** diagnosed during the first posttransplant year was associated with worse overall (log rank $p<0.001$) and death – censored **graft** survival (log rank $p=0.001$). The occurrence of **acute rejection** during the all outpatient period and during the second posttransplant year and later was the risk factor for poorer overall (log rank $p=0.032$ and $p=0.008$) and death-censored (log rank $p=0.023$ and $p=0.001$) **graft** survival. However, acute rejection diagnosed in the first posttransplant year had no association with overall (log rank $p=0.203$) and death-censored **graft** survival (log rank $p=0.161$). There was a significant correlation between **urinary tract infection** occurred in the first posttransplant year and overall (log rank $p=0.024$) and death-censored (log rank $p=0.045$) **graft** survival. The occurrence of **CMV infection** during the all outpatient period and during the first posttransplant year was no risk factor for worse overall (log rank $p=0.996$ and $p=0.233$) and death-censored (log rank $p=0.293$ and $p=0.395$) **graft** survival. Pneumonia occurred during the outpatient period was also significantly associated with overall graft survival (log rank $p=0.024$). Meanwhile, death-censored **graft** survival was no associated with pneumonia, oncological diseases, cardiovascular complications, sepsis, urinary tract infections, regardless the time of complications during the outpatient period.

The occurrence of **sepsis** during the all outpatient period and during the first year after transplantation was significantly associated with worse **recipient** survival (log rank $p=0.014$ and log rank $p=0.004$, respectively). There were no significant correlations between recipient survival and acute rejection, pneumonia, CMV, urinary tract infection, oncological disease, cardiovascular complications.

Graft (overall and death-censored) and **recipient survival** rates of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos transplanted patients ($n=277$) (Table 4 and Figure1)

Table 4. *Graft (overall and death-censored) and recipient survival rates*

Years after transplantation	Overall graft survival, %	Death-censored garft survival, %	Recipient survival, %
1 y	86.6	89.6	96.7
3 y	79.5	85.6	93.5
5 y	72.4	80.4	91.2
7 y	66.1	78.7	86.6
10 y	58.3	76.0	82.0

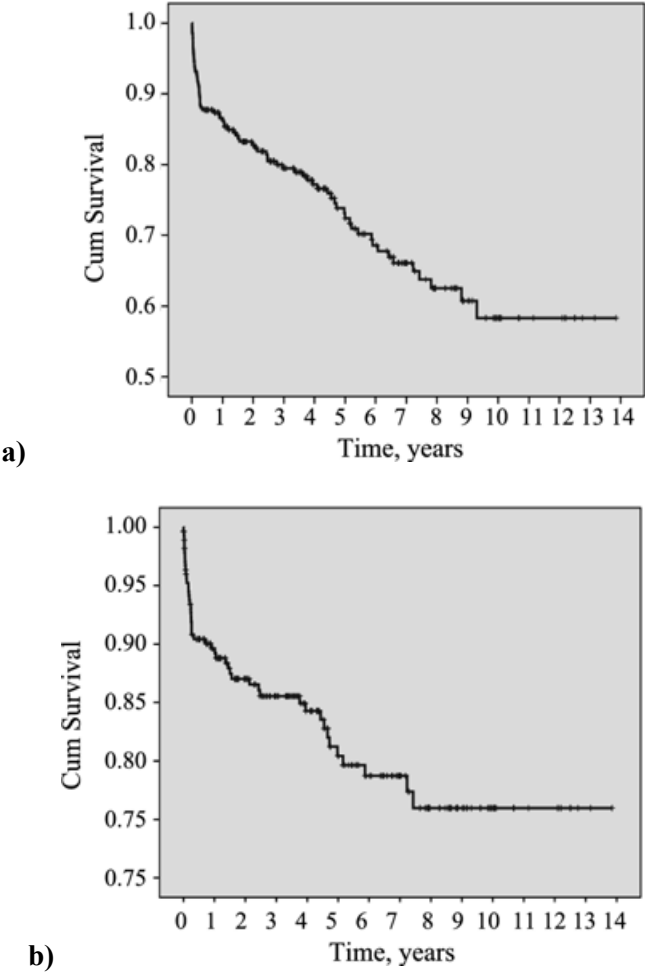


Fig. 1. *Overall (a) and death-censored (b) graft survival rates of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunos Klinikos recipients*

Analysis of factors influencing graft function 1 year after kidney transplantation. Our goal was to evaluate factors related with kidney function 1-year post-transplantation. Study population with ≥ 1 year graft survival, recipients ≥ 18 years old and ≥ 2 years of follow-up (n=182) was divided into 2 groups according to eGFR value 1 year after transplantation: I group – ≥ 60 ml/min/1.73m²; II group – < 60 ml/min/1.73m². Donor and recipient characteristics, postransplant period complications of upper and lower eGFR groups are presented in Table 5.

Table 5. Comparison of frequencies of demographic, clinical recipient's and donor's factors and postransplant complications in groups according to eGFR 1 year after transplantation

Factors	I group GFG ≥ 60 ml/min/1.73m ² (n=56)	II group GFG < 60 ml/min/1.73m ² (n=126)	P value
	mean $\pm$ SD or %	mean $\pm$ SD or %	
Donor age (y)	33.9 $\pm$ 14.6	42.5 $\pm$ 16.0	0.001
Recipient age (y)	37.4 $\pm$ 13.1	46.6 $\pm$ 9.1	<0.001
BMI (kg/m²)	22.93 $\pm$ 3.94	25.99 $\pm$ 4.27	<0.001
anti HCV IgG (+)	5.5 %	5.6 %	0.978
anti CMV IgG (+)	82.1 %	88.9 %	0.214
anti HBcor IgG (+)	20.0 %	21.4 %	0.828
anti HBs (+)	67.9 %	58.5 %	0.241
HLA mismatches	3.50 $\pm$ 0.88	3.19 $\pm$ 0.79	0.023
Time on dialysis before transplantation (months)	31.62 $\pm$ 24.72	33.64 $\pm$ 26.86	0.634
Cold ischemia time (hours)	20.70 $\pm$ 4.36	21.09 $\pm$ 3.62	0.561
Antibody therapy for induction immunosuppression	83.9 %	82.5 %	0.818
Complicated postoperative course	53.6 %	63.5 %	0.206
Delayed graft function	7.1 %	25.4 %	0.004
Acute rejection (early post-transplant period)	1.8 %	12.7 %	0.020
Acute rejection (outpatient period)	5.4 %	13.5 %	0.105
Immunosuppressive complications (outpatient period)	42.9 %	61.1 %	0.022
Urinary tract infection (outpatient period)	50.0 %	65.9 %	0.043
Oncologic disease (outpatient period)	10.7 %	6.3 %	0.308
Cardiovascular complications (outpatient period)	16.1 %	28.6 %	0.071

The threshold value by ROC test of donor age was 50 years (sensitivity 90.4%, specificity – 39.2%, area under the ROC curve 66.0%) and recipient age was 40 years (sensitivity 80.7%, specificity – 52.4%, area under the ROC curve 71.5%).

In univariate logistic regression analysis (Table 6) the following variables significantly ($p<0.05$) were associated with lower graft function 1 year after kidney transplantation: BMI (OR=1.221, $p<0.001$), delayed graft function (OR=4.613, $p=0.006$), acute rejection in early posttransplant period (OR=8.000, $p=0.046$), immunosuppressive complications (OR=2.095, $p=0.023$) and urinary tract infections (OR=1.930, $p=0.044$) in outpatient posttransplant period, donor age >50 years (OR=4.455, $p<0.001$) and recipient age >40 years (OR=4.591, $p<0.001$). HLA mismatches makes opposites influence – growing number of HLA mismatches decreased probability of worse graft function (OR=0.628, $p=0.026$).

Table 6. Factors associated with worse (GFG < 60 ml/min/1.73 m²) 1 year post-transplant graft function (univariate logistic regression)

Factors	OR [95 proc. PI]	p
Acute rejection in early post-transplant period	8.000 [1.034-61.898]	0.046
Delayed graft function	4.613 [1.548-13.744]	0.006
Immunosuppressive complications in outpatient period	2.095 [1.106-3.970]	0.023
Recipient age >40 years	4.591 [2.345-8.990]	<0.001
Donor age >50 years	4.455 [1.868-10.624]	<0.001
Urinary tract infection in outpatient period	1.930 [1.017-3.662]	0.044
Body mass index (BMI)	1.221 [1.110-1.342]	<0.001
HLA mismatches	0.628 [0.418-0.945]	0.026

All variables which were statistically significantly associated with lower graft function 1 year after transplantation in univariate logistic regression analysis were included in multivariate analysis. The results of the final model are presented in Table 7.

Table 7. Multivariate model of binary logistic regression for forecasting of worse (GFG < 60 ml/min/1,73m²) 1 year kidney graft function after transplantation

Factors	OR [95 proc. PI]
Delayed graft function no yes	1 5.376 [1.533-18.849]
Recipient age, years <40 >40	1 7.417 [3.255-16.901]
Acute rejection in early post-transplant period no yes	1 13.370 [1.411-126.733]
Immunosuppressive complications in outpatient period no yes	1 1.893 [0.885-4.048]
Donor age, years <50 >50	1 6.407 [2.153-19.065]

Constant = -1,502. Nagelkerke $r^2=0,395$, Cox & Snell $r^2=0,280$.
Forecasting meaning of the model - 79,1%.

In multivariate logistic regression model the lower 1 year post- transplant graft function was forecasted by delayed graft function, recipient age >40 years, donor age >50 years, acute rejection in early postranplant period, imunosuppressive complication in outpatient period.

Factors influencing long-term kidney graft survival

Our goal was to analyse and compare donor and recipient characteristics and post-transplant period complications, which could be associated with the shorter graft survival after kidney transplantation and to evaluate factors that may help to predict kidney transplant outcomes. We selected group of recipients whose kidneys were functioning after early postranplant period (after first hospitalisation after kidney transplantation) (n=249). Recipients with possible ≥ 5 -year graft survival (the follow-up time from kidney transplantation to the end of the study even theoretically should be at least ≥ 5 years: recipients transplanted after 30th of May 2009 were not included) (n=125) were selected from our cohort for further analysis. Recipient and donor factors which may interact long-term graft survival were compared between ≥ 5 years (n=100) and < 5 years graft survival (n=25) groups. Older than 40 years donors in <5 years graft survival group compared with ≥ 5 years graft survival group were significantly more common: 32.0% versus

68.0%, $p=0.001$. The threshold value by ROC test of donor age was 40 years (sensitivity 68.0%, specificity – 58.3%, area under the ROC curve 65.5%) (Fig. 2).

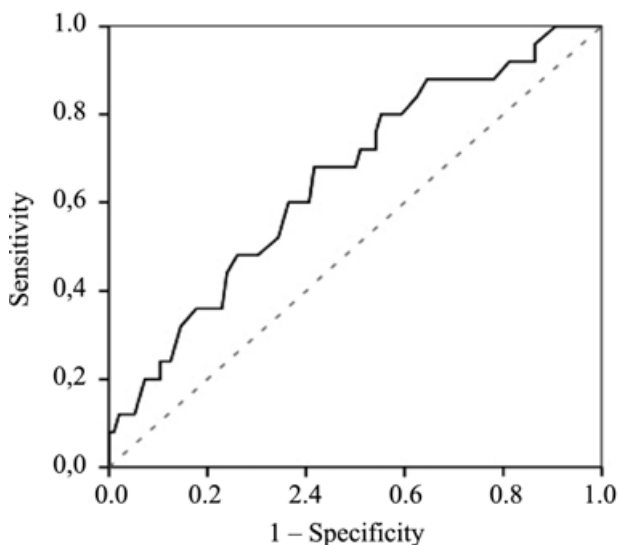


Fig 2. ROC curve derived from the logistic regression analysis of donor age according to transplant kidney functioning time

The HLA mismatches were higher in < 5 years graft survival group compared with ≥ 5 years graft survival group ($p=0.039$). The threshold value by median of HLA mismatches was 3 (sensitivity 50.0%, specificity – 71.1%). More than 3 HLA mismatches were significantly more common in < 5 years graft survival group compared with ≥ 5 years graft survival group: 50.0% versus 28.9%, $p=0.049$). History of hypertension of recipient was more common in < 5 years graft survival group ($p=0.013$). Delayed graft function also was more frequent in <5 years graft survival group compared with ≥ 5 years graft survival group: 40.0% versus 18.0%, $p=0.018$). Results of univariate logistic regression analysis with factors which were significantly associated with <5 years graft survival are presented in Table 8.

Table 8. Factors associated with shoter (<5 years) graft survival (univariate logistic regression)

Factors	OR [95 %CI]	p
Donor age >40 m.	2.975 [1.170-7.564]	0.022
HLA mismatches >3	2.464 [0.989-6.139]	0.053
Delayed graft function	3.037 [1,176-7,845]	0.022

To determine independent predictive variables for long-term graft survival a multivariate logistic regression was performed. Significant predictors for worse long-term graft survival were age of donors (>40 years) (OR=3.615, p=0.014), delayed graft function (OR=3.035, p=0.036) and >3 HLA mismatches (OR=3.101, p=0.027). The results of final model are presented in Table 9.

Table 9. Multivariate model of binary logistic regression for forecasting of worse (<5 years) kidney graft survival after transplantation

Factors	OR [95 %CI]
Delayed graft function no yes	1 3.035 [1.076-8.560]
Donor age, years < 40 > 40	1 3.615 [1.302-10.036]
HLA mismatches ≤ 3 > 3	1 3.101 [1.140-8.436]

Constant = -2,848. Forecasting meaning of the model – 82.1%.

Conclusions

1. The most frequent complications of early and outpatient period after kidney transplantation which were performed in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos in 2000–2013 were infectious complications (diagnosed in about 50 percent of recipients). The most frequent infectious complications was urinary tract infections. Specific complications of transplanted patients, such as delayed graft function was diagnosed in more than one fourth of patients, acute rejection in 12 percent of recipients in early period as in outpatient period too.

2. In the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Klinikos in 2000 – 2013 the overall and death-sensored **graft survival** at 1, 3, 5, 7, 10 years after transplantation was 86.6 %, 79.5%, 72.4%, 66.1%, 58.3%, and 89.6%, 85.6%, 80.4%, 78.7%, 76.0%, respectively. **Recipient survival** at 1, 3, 5, 7 and 10 years was 96.7%, 93.5%, 91.2 %, 86.6% and 82.0%. The trends of kidney graft survival improvement were observed comparing the transplantation period of 2007-2013 with a previous period (2000-2006).
3. **Early post-transplant** period complications, such as infectious complications, urinary tract infection, acute rejection, delayed graft function were significantly negatively associated with graft survival. Early post-transplant period complications had no significant influence on recipient survival. Induction with antibody therapy was associated with lower frequency of infections, acute rejection and immunosuppressive complications in early period after kidney transplantation. The induction with antibody therapy was associated with better kidney graft survival.
4. **Outpatient post-transplant** period complications, such as sepsis, acute rejection, pneumonia and urinary tract infection (first year after transplantation) were significantly negatively associated with overall graft survival. Recipient survival was negatively associated with sepsis. Worse 1 year post-transplant kidney function (GFG <60 ml/min/1.73m²) was significantly predicted by donor age >50 years, delayed graft function, acute rejection in early post-transplant period, immunosuppressive complications in outpatient period and recipient age >40 years. Better 1 year post-transplant kidney function was significantly associated with longer kidney graft and recipient survival.
5. Worse 5-year graft survival was significantly predicted by delayed graft function, HLA mismatches >3 and donor age >40 years.

PRIEDAI

1 priedas

TRANSPLANTUOTO LIGONIO STEBĖJIMO DUOMENYS

Paciento kodas

Amžius Gimimo metai..... Ūgis Svoris

Taikyta: HD PD Dializių pradžia

Pagrindinė inkstų liga: (lėtinis GN- 1, pielonefritas- 2, CD- 3, arterinė hipertenzija- 4, inkstų policistozė- 5, kita- 6)

Nuosavų inkstų pašalinimas: vieno abiejų data

Transplantacijos (Tx) data Kelinta Tx

Recipiento: kraujo grupė Rh faktorius.....

HLA , , ,

A B DR

citotoksiniai a/k: aukščiausias paskutinis.....

Virusai : CMV Ig G ☐ (teig- 1, neig- 0) Ig M ☐ (teig- 1, neig- 0)

HBV anti HBs ☐ (teig- 1, neig- 0) HBs Ag ☐ (teig- 1, neig- 0)

antiHBcor IgG ☐ (teig- 1, neig- 0) IgM ☐ (teig- 1, neig- 0)

HCV antiHCV IgG ☐ (teig- 1, neig- 0) IgM ☐ (teig- 1, neig- 0)

Nesutapimai pagal HLA: Balų skaičius: imunologinis

bendras

Prieš Tx buvę kardiovaskulinės komplikacijos:

0 – nebuvo

1 – MI

2 – KA

3 – kita (nurodyti)

Kardioechoskopija: 0 – neatlikta

1 – atlikta: MM/MI

Hipokinezės

Antihipertenzinių vaistų skaičius prieš Tx

Imunosupresija ir kitas gydymas

Įvadinė imunosupresija (Tx dieną): metilprednizolonas 250mg i/v (taip – 1, ne – 0) ☐

ciklofosfanas 200 mg i/v (taip – 1, ne – 0) ☐

daclizumab 1mg/kg i/v (taip – 1, ne – 0) ☐

kiek dozių skirta

kiti (nurodyti)..... (taip – 1, ne – 0) ☐

Bazinė imunosupresija: CyA- Neoral ar generinis CyA (taip – 1, ne – 0) ☐

nuo kurios dienos po transplantacijos pradėtas

Cell-Cept (taip – 1, ne – 0) ☐

AZA (taip – 1, ne – 0) ☐

Metilpred (taip – 1, ne – 0) ☐

kiti..... (taip – 1, ne – 0) ☐

CMV profilaktika: Cymevene (taip – 1, ne – 0) ☐

kiek dienų

Antigrybelinė profilaktika: Fluconozolis (taip – 1, ne – 0) ☐

kiek dienų

Antibiotikoterapija: profilaktika (per Tx) (taip – 1, ne – 0) ☐

a/b:

esant kateteriams, drenams (taip – 1, ne – 0) ☐

kiek dienų Foley kateteris.....d.

drenai.....d.

centr. venos kateteris.....d.

a/b:

Biseptolis (taip – 1, ne – 0) nuo kurios dienosd ☐

Pooperacinis periodas:

Transplantato pavėluota f-ja: (taip – 1; ne – 0) ☐

Ar taikytos HD (taip – 1; ne – 0) ☐

Po kiek dienų serumo kreatininas sumažėjo 50%d.

Pooperacinė eiga:

nekomplikuota (taip – 1, ne – 0) ☐

komplikuota (taip – 1, ne – 0) ☐

1. Limfos sistemos komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – limfocelė data

2 – gausi limforėja data

3 – limfostazė data

3. Hematoma: ☐

0 – nebuvo

1 – nekomplikuota

2 – komplikuota

2.1 spaudimo reiškiniai

2.2 supūracija

Sukėlėjas

Data

5. Inksto venos trombozė: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

data

7. Šlapimo takų infekcija: ☐

0 – nebuvo

1 – nuosavų inkstų

2 – nekomplikuota

3 – komplikuota

3.1 obstrukcija

3.2 sepsis sukėlėjas data

2. Žaizdos infekcija: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

Sukėlėjas

Data

4. Šlapimo protėkis: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

data

6. Inksto arterijos trombozė: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

data

8. Sepsis: ☐

0 – nebuvo

1 – vartai

1.1 šlapimo takai

1.2 žaizda

1.3 kateteris

1.4 nežinomi

sukėlėjas

data

9. Pneumonija: ☐

0 – nebuvo

1 - buvo sukėlėjas

data

10. Atmetimo r – jos: ☐

0 – nebuvo

1 – ūmi

2 – hiperūmi

3 – akceleruota

11. Imunosupresijos sukeltos komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – CyA nefrotoks. poveikis (biopsija) data.....

2 – virusinė infekcija data

2.1 CMV

2.2 polioma virusas

2.3 herpes virusas

2.4 kiti

3 – mielosupresija data

4 – HUS data

5 – diarėja data

6 – CD data

7 – dantenų hiperplazija data

8 – hipertrichozė data

9 – hipertenzija data

10 – tremoras data

11 – kitos (nurodyti) data

12 – kelios (nurodyti) data

Data	
Biopsija (Banff)	
Klinika	
Gydymas	
Efektas	

12. Kardiovaskulinės komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – miokardo infarktas data

2 – hipertenzinė krizė data

3 – ritmo sutrikimai data

4 – kita (nurodyti)data

išėitys

13. Kitos komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – insultas data

2 – embolija į plaučius data

3 – kojų tromboz. kompl. data

4 – kita (nurodyti).....

data

Ambulatorinio laikotarpio komplikacijos:

1. Šlapimtakių stenozė: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo ☐ data

2. Limfocelė:

0 – nebuvo

1 – buvo data

3. Inksto arterijos stenozė: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo data

4. Šlapimo takų infekcija: ☐

0 – nebuvo

1 – nuosavų inkstų

2 – nekomplikuota

3 – komplikuota

3.1 obstrukcija

3.2 sepsis

sukėlėjas

data

5. Sepsis: ☐

0 – nebuvo

1 – vartai

1.1 šlapimo takai

1.2 žaizda

1.3 kateteris

1.4 nežinomi

sukėlėjas

data

6. Pneumonija: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

sukėlėjas

data

7. Ūmi atmetimo r-ja: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo

Data	
Biopsija (Banff)	
Klinika	
Gydymas	
Efektas	

8. Lėtinė atmetimo r-ja: ☐ data

0 – nebuvo

1 – buvo patvirtinta biopsija

2 – nustatyta remiantis klinika

9. Onkologinės komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – oda data

2 – plaučiai data

3 – krūtis data

4 – virškinamasis traktas data

5 – prostata data

6 – mot. genitalijos data

7 – kraujodaros organai data

8 – kita (nurodyti)data

10. Imunosupresijos sukeltos komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – CyA nefrotoksinis poveikis (įrodytas biopsija) data

2 – virusinė infekcija data

2.1 CMV

2.2 polioma virusas

2.3 herpes virusas

2.4 kiti

3 – mielosupresija data

4 – HUS data

5 – diarėja data

6 – CD data

7 – dantenų hiperplazija data

8 – hipertrichozė data

9 – hipertenzija data

10 – tremoras data

11 – kitos (nurodyti) data

12 – kelios (nurodyti) data

11. Kardiovaskulinės komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – miokardo infarktas data

2 – hipertenzinė krizė data

3 – ritmo sutrikimai data

4 – kita (nurodyti) data

išeitys

14. Lūžiai: ☐

0 – nebuvo

1 – stuburo data

2 – galūnių data

3 – šlaunikaulio kaklelio data

4 – kiti (nurodyti)

data.....

12. Osteonekrozė: ☐

0 – nebuvo

1 – buvo data

13. Osteoporozė: ☐

0 – nebuvo

1 – diagnozuota prieš Tx data

2 – diagnozuota po Tx data

DEXA tyr. T lygmuo

15. Kitos komplikacijos: ☐

0 – nebuvo

1 – insultas data

2 – embolija į plaučius data

3 – kojų tromboz. komplikacijos data ...

4 – kita (nurodyti) data

Atsinaujinusi inkstų liga: ☐

data

0 – nebuvo

1 – FSGS

2 – IgA nefropatija

3 – MN

4 – diabetinė nefropatija

5 – kitos

Išėjys: ☐

1 – gyvas, Tx veikia

2 – galutinė Tx nepakankamumo stadija data

2.1 Tx nepašalintas

2.2 Tx pašalintas

2.2.1 infekcija

2.2.2 atmetimas

a – ūminis

b – lėtinis

2.2.3 kitos priežastys (nurodyti)

3 – mirtis data

3.1 kardiovaskulinės priežastys

3.2 infekcija

3.3 vėžys

3.4 nežinoma

3.5 kita (nurodyti)

Transplantuoto ligonio sekimas

	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	1 m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.	7 m.	8 m.	9 m.	10 m.
CyA (mg)													
CyA koncentracija													
Cell- Cept (mg)													
Medrol (mg)													
AZA (mg)													
Inksto f-ja (kreatininas μmol/l);nepakank priež.*													
AKS (mm Hg)													
Antihipertenzinių vaistų skaičius													
AKFI													
Diltiazemas													
Cholesterolis													
Statinai													

* Tx nepakankamumo priežastys:

- A – Tx nepakankamumas dėl infekcijos;
- B – Tx nepakankamumas dėl imunologinio atmetimo;
- C – techninis nepakankamumas
- D – atsinaujinusios inkstų ligos sukeltas nepakankamumas
- E – neaiški priežastis ar kelios priežastys
- F – Tx pašalintas
- G – nežinoma Tx f-ja, gyvena su funkcionuojančiu transplantuotu

DonorasLytis: ☐ (vyr.- 1, mot.-2)Amžius ☐ ☐Mirties priežastis: ☐ (trauma – 1, cerebrovaskulinė patologija – 2, kita – 3)

Kraujo grupė

HLA , , ,

	A	B	DR
Virusai			
CMV		IgM ☐ (teig- 1, neig- 0)	
		IgG ☐ (teig- 1, neig- 0)	
HBV		anti HBs ☐ (teig- 1, neig- 0)	HBs Ag ☐ (teig- 1, neig- 0)
		antiHBcor IgG ☐ (teig- 1, neig- 0)	IgM ☐ (teig- 1, neig- 0)
HCV		antiHCV IgG ☐ (teig- 1, neig- 0)	IgM ☐ (teig- 1, neig- 0)
Vazopresoriai	☐	(dopaminas- 1, noradrenalinas- 2, abu medikamentai – 3 ; negydyta – 4)	

dozė

Biocheminiai tyrimai: Na.....mmol/l

(paskutiniai) Ureammol/l

Kreatininas μmol/l

Diurezė (paskutinės paros)ml

BŠT: proteinurija- _____ ; hematurija- _____ ; leukociturija- _____ ; be pak.

Patologiniai radiniai inkstuose: ☐ (cista – 1, akmuo – 2, kita – 3; be pakitimų – 4)Hipertenzija anamnezėje ☐ (taip –1, ne – 0)Donoro įvertinimas: ☐ (geras –1, ribinis – 2, be širdies veiklos –3)

Išėjimo laikas: pirma šiltoji (min).....

antra šiltoji (min)

šaltoji (val)

Konservavimo tirpalas

CURRICULUM VITAE

Eglė Dalinkevičienė, M.D.

Date of birth: October 28th, 1977.

Work address: Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Nephrology, Eivenių 2, LT-50009, Kaunas, Lithuania

Email: egle.dalinkeviciene@gmail.com

Work place: Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Nephrology. Nephrologist, from August 2006 till present. Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy,

Assistant, from
September 2006 – June 2007.

Education: Kaunas University of Medicine, Lithuania
Master Degree in Medicine,
Doctor Professional Qualification, 2001,
Medical Doctor Professional Qualification, 2002,
Professional Qualification in Nephrology, 2006,
Kaunas Clinical Hospital, Lithuania,
Internship, September 2001 – June 2002.
Kaunas University of Medicine Clinics, Lithuania,
Residency of Nephrology, August 2002 – June 2006.
Lithuanian University of Health Sciences,
PhD Student, September 2010 – February 2016.

A member of Lithuanian Nephrology, Dialysis and Transplantation Association (LNDTA) since 2002 and member of Transplantation committee of LNDTA since 2015.

A member of Lithuanian Transplantology Association since 2013.

A member of European Renal Diseases Association and Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) since 2006.

PADĖKA

Nuoširdžiausiai dėkoju šio mokslinio darbo vadovui prof. V. Kuzminskiui už vadovavimą, energiją, patarimus, padrąsinamąjį žodį, pasitikėjimą ir tikėjimą manimi bei visapusišką palaikymą ir pagalbą. Dėkoju už galimybę dirbti su Jumis. Visada jaučiausi saugi ir suprasta. Ačiū Jums!

Dėkoju Nefrologijos klinikos vadovei prof. I. A. Bumblytei už patarimus ir konstruktyvias pastabas, už pagalbą organizaciniuose darbuose ir palaikymą.

Dėkoju visam Nefrologijos klinikos kolektyvui, kolegoms, kurie visada pagelbėjo patarimu, žodžiu ar darbu. Ačiū!

Dėkoju doc. R. Vaičiūnienei už visada ištientą pagalbą ranką, sugaištą laiką ir vertingus patarimus bei gyd. R. Auglienei už palaikymą ir bendradarbiavimą.

Dėkoju visiems savo draugams ir kolegoms, kurie palaikė sunkiomis akimirkomis ir džiaugėsi net ir mažomis pergalėmis.

Esu begalo dėkinga savo tėvams Violetai ir Gintautui Kanišauskams už įdiegtą norą mokytis, siekti, nepasiduoti, už visokeriopą pagalbą buityje bei beatodairišką tikėjimą ir palaikymą.

Labiliausiai dėkoju savo šeimai – vyrui Valdui ir vaikams – Matui ir Rūtai, už tai, kad visada buvote kartu, kad galėjau kasdien justį jūsų meilę ir palaikymą.