

RIZIKOS VEIKSNIAI, LEMIAN TY S 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 inkštai, 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 recipiento 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 neįtraukus 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 vienveiksnių logištinių analizės būdu nustatyti faktoriai, są-

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

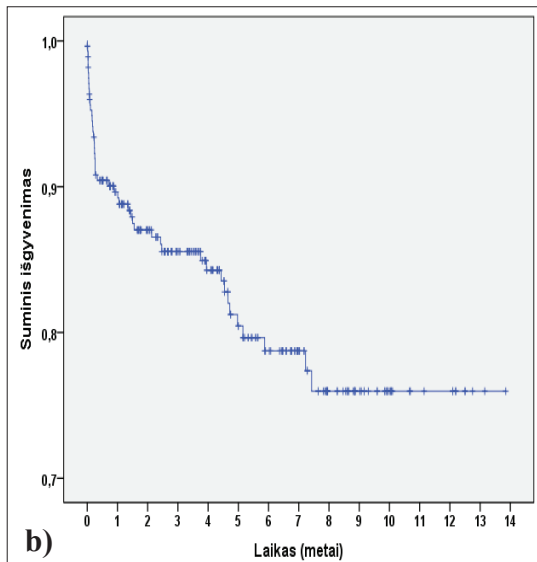
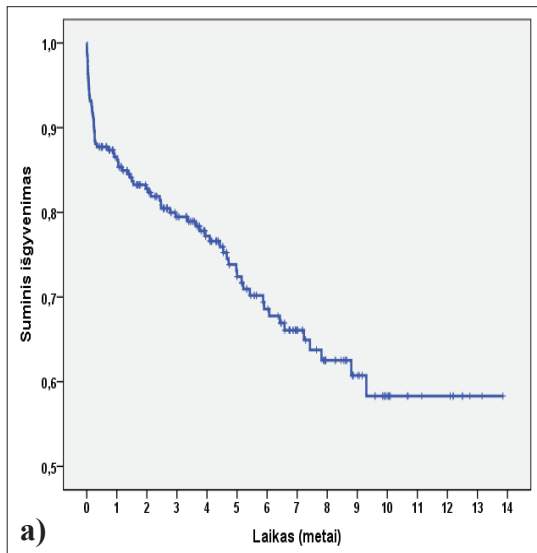
Mūsų tyrimas parodė, kad jaunesnis donoro amžius, gera ankstyva transplantuoto inksto funkcija bei tikslesnis imunologinis sutapimas yra svarbūs veiksniai transplantuoto inksto ilgalaikiam išgyvenimui. Visa tai nurodo, kad kruopšti donorų atranka, pooperacinė priežiūra ir imunosupresinio gydymo protokolų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

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

Metai po inkšto transplantacijos	Bendras inkšto išgyvenimas (proc.)	Inkšto išgyvenimas atmetus mirusius su veikiančiu transplantuotu inkštu (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 inkšto išgyvenimas: a) bendras transplantuoto inkšto išgyvenimas, b) transplantuoto inkšto išgyvenimas, neįtraukus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkštu

Tyrimo medžiaga ir metodai

Nuo 2000 m. gegužės 4d. iki 2013 m. gruodžio 31 d. LSMU Kauno klinikų Nefrologijos klinikoje buvo atlikta 290 inkšto transplantacijų iš mirusio donoro. Visi donoriai 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 inkšto recipientai. Surinkti demografiniai, klinikiniai bei laboratoriniai inkšto recipientų bei donorų duomenys. Palyginome pirmųjų dešimties metų transplantacijos rezultatus [1] su visos transplantuotų populiacijos duomenimis. Transplantuoto inkšto išgyvenimas apibrėžtas, kaip laikas nuo transplantacijos datos iki hemodializijų atnaujinimo, recipientų mirties ar tyrimo pabaigos datos. Recipientų išgyvenimas po inkšto transplantacijos apibrėžtas, kaip laikas nuo transplantacijos datos iki mirties ar tyrimo pabaigos datos. Pavėluota inkšto funkcija apibrėžiama kaip dializijų poreikis per pirmą savaitę po transplantacijos. Iš bendros recipientų grupės buvo atrinkti recipientai, kurių transplantuotas inkštas po stacionarinio laikotarpio veikė (n=249). Analizuojant veiksnius, susijusius su ilgalaikiu transplantuoto inkšto išgyvenimu, neįtraukėme pacientų, kuriems transplantuoto inkšto išgyvenimas galutiniame tyrimo taške nesiekė 5 metų po inkšto 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 inkštas veikė ≥ 5 metus (n=100); II grupė – recipientai, kurių inkštas 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 (χ), standartinis nuokrypis (SN), mediana (skliausteliuose pateikiama minimali ir maksimali reikšmė), kokybiniai kintamieji įvertinti procentiniais įverčiais. Dviejų grupių populiacijų duomenų vidurkių palyginimui, kai duomenų skirstinys normalusis, naudotas Stjudent'o t testas. Neparametrinis Mann-Whitney testas naudotas dviem nepriklausomoms imtims palyginti, kai duomenys nėra pasiskirstę 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 prognoštinė vertė 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.

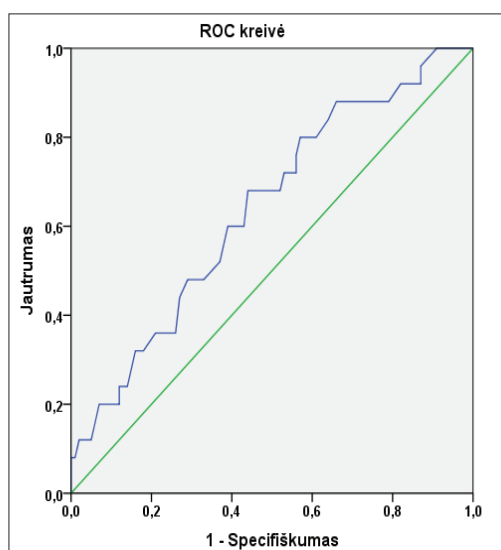
Visos tyrimo populiacijos recipientų demografiniai bei klinikiniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

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 transplantuotas inkstas 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 grupėms 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 (vienveiksni 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. Daugiaveiksni 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. 1 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 logištinių 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).

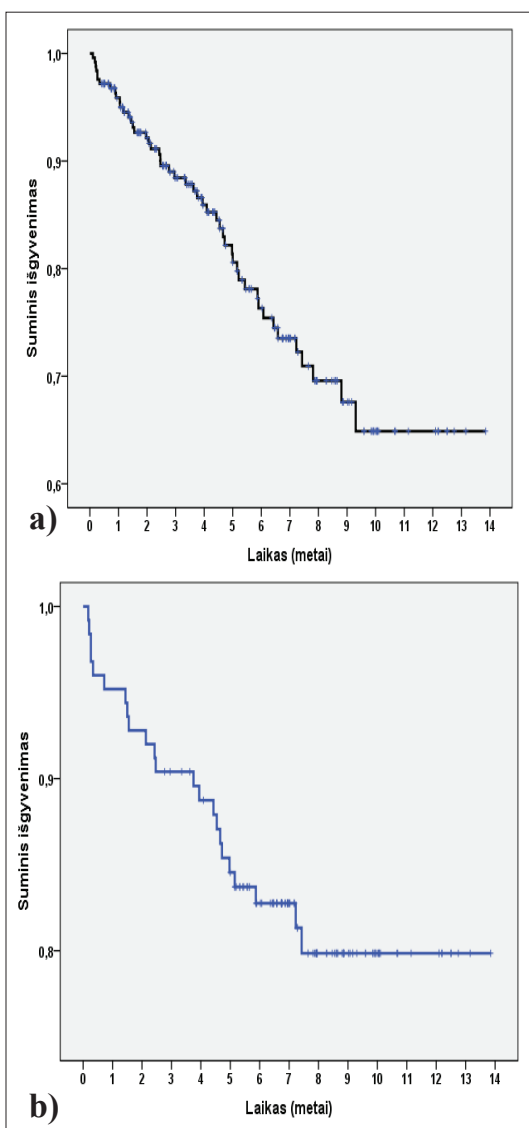
Donoro amžiaus plotas po ROC kreivę 0,655. Grupėje recipientų, kurių transplantuotas inkstas veikė ≥ 5 m., donorų mažiau nei 40 metų amžiaus buvo 58,3 proc., o 40 ir vyresnių donorų – 41,7 proc. ($p=0,001$). Logištinių regresijos būdu nustatyta, kad esant jaunesniam nei 40 metų donorui, šansų santykis (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. ($p=0,049$). Logištinių 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 logištinių regresinė analizę, nušatytas 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, vienvieksnė logištinių 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 įvadinei 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 daugiaveiksmės logištinių 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 ($r=1,132$, $p=0,027$). Daugiaveiksmės logištinių regresijos modelis pateiktas 6 lentelėje.



4 pav. Recipientų grupės, kurių transplantuotas inkstas po stacionarinio 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 stacionarinio 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 stebimas 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 bendraautorai 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 stebėtas geresnis nei JAV (77,0 ir 71,3 proc. bei 56,5 ir 45,7 proc., atitinkamai), be to, stebimi 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 nuštatėme, kad vyresnis donoro amžius, recipientų hipertenzijos anamnezė, didesnis nesutapimų pagal HLA sistemą skaičius bei pavėluota transplantuoto inksto funkcija didina 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 nuštatė, kad reikšmingo skirtumo vertinant inkstų ir recipientų išgyvenimą, pavėluotą inksto funkciją bei ūmaus atmetimo reakcijos dažnį minėtose grupėse, nebuvo [16]. Mūsų tyrime recipientų

amžius taip pat neturėjo įtakos transplantuoto inksto išgyvenimui. Vertinant HLA nesutapimų skaičiaus 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 įtakos 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 stacionarinio laikotarpio veikė, grupę, nustatėme, kad tiek ankstyvojo 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 stebėtos potransplantacinės komplikacijos nedidino galimybės blogesniam 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 stebėjimo laikotarpio po inksto transplantacijos.

Išvados

1. LSMU Kauno klinikose 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 duomenis.
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, 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.
2. Kramer A, Pippias 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/NEJM199912023412303>
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, 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. <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2013.0116>
7. 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. <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, Empana JP, Rabant M, Verine J, Roštaing 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.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3557>
9. Tanrisev M, Hoscoskun C, Ascı G, Sozbilen M, Firat O, Ertılav 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. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradiat 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, Pedroso 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, Baštos 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, Cohny 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, Tcherwenkov 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, 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.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu216>
 24. Fischer-Frohlich CL, Kutschmann M, Feindt J, Schmidtman I, Kiršte 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. Bumblytė

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 a 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
