

Катедра Урология
Медицински Университет – София

Клиника по Урология
УМБАЛ „Александровска“ София

Проблеми на бъбречната трансплантация – възможности и хирургически проблеми

Доц. Д-р Петър Любенов Симеонов
Доцент към Катедра Урология, Медицински Университет –
София

Завеждащ отделение по Бъбречна трансплантация към
клиника по урология МБАЛ „Александровска“ София

София

2011

Увод

Трансплантацията е трансфер на органи, клетки и тъкани от един организъм на друг, започва преди много векове като примитивна практика за да се превърне в една модерна реалност. Съвременната медицина преодолява много предизвикателства и препятствия за да постигне успешна органна трансплантация. В съвременната - практика се извършва трансплантация на тъкани, органи, дори част от органи..

Трансплантацията може да се характеризира според генетична връзка между донора и реципиента или анатомичната локализация на имплантирането. Генетичният взаимоотношения се характеризира в 4 категории. В автографт, донора и реципиента е един и същ индивид. В изографт или синергична присадка, донор и реципиент са генетично идентични (напр. монозиготни близнаци). В алогографта или хомографт на донор и реципиент са генетично несвързани, но принадлежат на един и същи вид. В ксенографт или хетерографт, донора и реципиента принадлежат към различни видове. Базирайки се на локализацията на имплантиране, трансплантацията може да бъде разделена на ортотопична или хетеротопична. Ортотопичната трансплантация се отнася до донорски тъкани имплантирани в анатомично правилна позиция на реципиента; хетеротопичната трансплантация се позовава на преместването на имплантата в реципиента на място, различно от нормалната анатомия. [222]

I. Предистория

Най-ранните данни за ортотопичен автографт са от бронзовата епоха. Кръгъл костен диск е отстранен от калварията с цел облекчаване на интракраниалното налягане, а по-късно върнат отново като автографт. Писмени данни от Египет, Китай и Индия датиращи от много векове описват експериментирането с присадки.

1.1. Зората на модерната трансплантация

“В началото на 1960-те, трупното донорство бе мислено за невъзможно”

Съвременната органна трансплантация започва с напредъка в анестезиологията и асептична хирургия. През 1540г., алхимикът Валериус Кордус синтезира етер и наблюдава въздействието му върху животни. Използването на етер в хирургията и стоматологията стават широко разпространени в средата 1800 г. Джоузеф Листер - пионер в областта на асептична хирургия базира работата си въз основа на трудовете на Луи Пастьор. Алексис Карел е известен като основател на експерименталната органна трансплантация, тъй като пръв започва да развива съдови техники. Работата на Карел и Чарлз Гутрие, описани в труда „Трансплантация на вените и органите” служи като основа на съдова хирургия и органна трансплантация. Системата за органна перфузия, създадена от Карел и Чарлз Линдберг води до развитието на кардиопулмонарния байпас на Джон Гибон, като по този начин превръща отворена сърдечна хирургия в реалност.

Франк Ман проучва бъбречната и сърдечна трансплантация в клиниката Мейо през 1930г. Ранните опити трансплантация при човека, който започват с бъбречна трансплантация на алогографове през 1936 г. В началото не успяват до откриването на имуногенетиката и прилагането на имуносупресивни лекарства. Еволюцията на донорството на органи и обществените нагласи и днес преминават сложни противоречия. В началото на 1960-те, трупното донорство бе мислено за невъзможно. Живите донори са смятани за единствен източник на органи за трансплантация. За първи път в Масачузетската Общинска болница, е взет черен дроб от полицейски служител, чието сърце работи, въпреки че мозъкът е бил считан за мъртъв. Това събитие довело до развитието на концепцията за мозъчна смърт като биологична смърт. Спирането на циркулацията, което преди това се е определяло като необратима смърт. Концепцията за мозъчната смърт значително повишава броя на взетите органи за донорство. След приемането на концепцията за мозъчна смърт е била създадена, системата за органно дарителство чиято цел е да гарантира качеството и достъпността на органи по възможно най-ефективния начин. [226,225]

1.2. Национален закон за трансплантации

През 1984 г. американския Конгрес приема Националния трансплантационен акт, който забранява продажбата на органи за трансплантация. В национален мащаб трансплантационната система известна като „Organ Procurement and Transplantation Network”

поддържа национален регистър на потенциални реципиенти и предвижда органи и тъкани за повече от 15000 реципиенти годишно. Всички органи са безплатни, а системата се базира както на потребностите за момента, така и на принципа "първия има най-голямо право". [226]

1.3. Ранна история на трансплантационната имунология

Най-ранна теория относно механизма на недохранването и отхвърлянето на присадени тъкани, е предложено от Пол Елрих през 1906г. През 1910г. Карел отбелязва, че физиологичните смущения в трансплантирани органи вероятно са предизвикани от биологични фактори. [208,68]

Скоро след това, Виенския патолог Карл Ландщайнер открива АВО кръвногруповата система, което поставя началото на хемотрансфузията. Сър Питър Медуор, бе удостоен с Нобеловата награда за неговата пионерска работа, по въпросите на имунологичния характер на отхвърляне на кожен алографт при хора. Фактът, че лимфоцитите инфилтрират присадените тъкани е известен от 1914г.. Минават много години преди да се установи, че молекулярна основа на активиране на Т-лимфоцитите е причина за остро отхвърляне на присадените тъкани.

През годините, учените откриват, че основните цели на имунния отговор, са молекулите на главния комплекс на съвместимост (МНС) на присадката. Т лимфоцити на получателя разпознават МНС по 2 различни начина. Начало на прекия път започват цитотоксичните CD8 Т клетки, които взаимодействат с човешкия левкоцит антиген

(HLA) комплекс. При индиректния начин се активират CD4 T-клетките, което води до забавен тип реакция на свръхчувствителност, клетъчно-медирана токсичност, и алоантително производство.

1.4. Начални усилия в имunosупресията

Първоначалните опити за контролиране на отхвърляне започва с експерименти, включващи общо телесно облъчване. Първите данни идват през 1958 г. от Париж, Франция, където Мате, хематолог, лекува 6 болни, които случайно са били облъчени и преди това. Костно-мозъчните хомографтове при тези пациенти са били успешни, което е довело до идеята облъчването, да бъде използвано и при други органни трансплантации. За съжаление, за бъбречна трансплантация, облъчването води до негативна резултати, като само 2 са докладвани като успешни: един случай от Мерил през 1960 г. и още от Хамбургер през 1962 година.

Допълнителни усилия да се избегне и контрол отхвърлянето на трансплантирани органи довели до изследвания на лекарства. Робърт Шварц и Уилям Демешек показват, че с наркотика 6-mercaptopurine може да се предотврати производството на антитела срещу чужди протеини при зайци. През 1961 г., Джоузеф Мъри предписва 6-mercaptopurine на реципиент след бъбречна трансплантация за първи път. Пациентът за съжаление починал от лекарствена токсичност. Рой Калн от болница Петер Бент Бригам експериментира с 6-mercaptopurine и близкия до него азатиоприн, след като е разочарован от опитите с пълно облъчване на тялото.

Азатиоприн се използва самостоятелно, но не е много ефективен при човешка трансплантация. Внимателният проучвания, предприети от Томас Д. Щарзл в началото на 1960-те, показват, че комбинацията от кортикостероиди и азатиоприн водят до много по-добър успех. Кортизона е открит през 1936 г., като стероид на надбъбречната жлеза, които има имunosupресивни свойства. Преднизон, кортизонов дериват, е бил използван впоследствие при бъбречна трансплантация от трупни донори. През 1964 г., Дейвид Хюм отбеляза, че преднизолон не само е полезен за предотвратяване на провал на графта в нормални дози, но същевременно се наблюдава отхвърляне на бъбречния алографта в по-големи дози. Въпреки това, употребата на кортикостероиди променя необратимо нормалната функция на имунната система и води до други много сериозни нежелани реакции. [110,103]

1.5. Напредък в трансплантационната имунология

Гените, отговорни за имунологични реакции, водещи до отхвърляне на присадката са били наричани съвместимост гени. Петър Горер допълнително установява, че основния съвместимост локус е антиген II, и го именува съвместимост II. Допълнителна работа в областта на имунохематологията от Жан Дусе установява, че МНС гените са най-важните белези на индивидуална биологични идентичност. Dausset отбелязва, че МНС гени са необходими за представянето на пептид антигени на Т-клетъчните рецептори, а те играят основна роля в трансплантационната имунология. Ралф Зинкернагел и Петър Дохърти добавят към нарастващата група от

имунологични знания, че ролята на МНС е да "сигнализират промени при самозащита на имунната система." Изследвания върху хора водят до откритие, че генетичните контрол на HLA се намира в хромозома 6 в суперген района известен като МНС. Клас I МНС антигени включва HLA-A, HLA-B, и HLA-C. Освен това, клас II МНС антигени, които имат важно значение за трансплантация, се управляват от HLA-DR, HLA-DP, и HLA-DQ. Тези региони на хромозома 6 са здраво свързани и представляват хаплотип. [177]

1.6. Повлияване на имунната система

Познаването на имунология води до първата успешна трансплантация на бъбрек между идентични близнаци, през 1954г. В Петър Бент Бригам болница в Бостън, възможността за лечение на крайния стадий на бъбречно заболяване с бъбречна присаждане е била в процес на активно изследване. През 1952 г., Дейвид Хюм направи най-ранните опити за присаждане на бъбрек от несвързани донори и е установява, че присадените бъбреци функционира добре за кратък период от време. Една от неговите присадки оцелява няколко месеца, а той заявява, че хроничната уремия вероятно потиска имунната реакция при реципиента.

През 1954 г. Джоузеф Д. Мъри, извършва първата успешна бъбречна трансплантация на близнаци в болница Питър Бент Бригам в Бостън. Въпреки високодозовото облъчване на реципиента преди трансплантацията, тези опити са били неуспешни до голяма степен.

През следващите 25-години, откритията в имуносупресията проправят пътя за опити за повлияване на имунната система на реципиента. Тези изследователски усилия в крайна сметка водят до откриването на функцията на лимфоцитните, ролята на тимуса в имунната система (1961 г.), за очертаване на човешката МНС (1963), разграничаването на Т-и В-лимфоцитните подкласове (1968), както и демонстрация на ограничаване на МНС- характер на адаптивния имуноен отговор (1974). [176,178,190]

1.7. Откритие на циклоспорин

През 1972 г., швейцарски биохимик Жан-Франсоа Борел открива циклоспорин в гъбични продукти. Циклоспорин подобрява отхвърляне на присадката при животните чрез инхибиране на Т-лимфоцитната дейност. Рой Калн изследва ефектите на Циклоспорин при кучета с бъбречни алографти и прасета с ортотопични присадки на сърцето. Оказва се, че циклоспорин е много по-добър имуносупресивен агент, отколкото кортикостероидите, азатиоприн, или комбинация от двете. Calne установено също, че циклоспорин е нефротоксичен; Работа на други изследователи при изготвяне на трансплантационни протоколи за употреба циклоспорин води до значително подобряване не само на бъбречната трансплантация, но също така и на успешна трансплантация на белите дробове, сърце, панкреас и черен дроб.

В края на 1970 г., циклоспорин повишава 1-годишното оцеляване на чернодробни алографти от 18% до 68%. Въпреки, че циклоспорин е свързан със значителни неблагоприятни ефекти, в малки дози те са

минимални.

Комбинацията, от съчетаване на циклоспорин и стероиди азатиоприн, е определена като най-ефективен подход към имunosупресията при пациенти с органна трансплантация. Съвсем наскоро, тази комбинация е заменена от схеми, които включват по-нова имunosупресивни агенти. Такролимус е почти напълно заменя циклоспорин в чернодробната и панкреатичната трансплантация, и се използва в 50% или повече от бъбречните реципиенти по целия свят. Микофенолат мофетил (Mycophenolate mofetil) до голяма степен заменя азатиоприн в повечето органната трансплантация. Допълнително нови имunosупресивни агенти, които са били одобрени са сиролимус, даклизумаб, базиликсимаб, антитимоцит глобулин (Thymoglobulin). Освен това са проучени редица нови терапевтични схеми, които се опитват да избегнат употребата на стероиди и калциневринов инхибитор.[126,151,168]

II. Бъбречна трансплантация

Бъбречната трансплантация в наши дни е лечение при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване. Историята на успешната бъбречна трансплантация е паралелна с напредъка на трансплантационната имунобиология. В началото започва като експерименти в ранните 1900г. и продължава с напредъка в хирургия, нефрология и имунология. [103,110]

2.1. Ранни експерименти

Експериментално вътрешно-коремна бъбречна трансплантация е била проведена върху животни през 1930 и 1940-те години.

Автографтовете обикновено оцеляват, макар че хомографтовете са отхвърлени. На 25-ти декември 1952 година, Хамбургер извършва първата в света бъбречна трансплантация на 15-годишния пациент който наранява своя единствен бъбрек. Донор е неговата майка.

Графта започва да функционира незабавно след операцията, но за съжаление спира да функционира на 22 следоперативен ден.

Пациентът умира 10 дни по-късно поради липсата на хемодиализа.

Все пак, това събитие има значителен ефект върху научната общност.

Проучването на присадения бъбрек открива, че причината е по-скоро имунологично отхвърляне, а не стеноза или тромбоза на бъбречната артерия. [126,151,168]

2.2. Успешна бъбречна трансплантация

Джоузеф Мъри и Харуел Харисън извършват първата трансплантация на бъбреци между близнаци на 23 декември, 1954. Този успех е последван от следващи опити на Мъри и Мерил, довели до 7 успешни трансплантации между близнаци в Бостън. По-голямата част успешните операции, са изпълнени от Джоузеф Мъри като някои функционират повече от 30 години след трансплантацията. Все пак, опитите за трупна бъбречна трансплантация като цяло е неуспешна поради отхвърляне.

Първите опити за контролиране на имунната система, са чрез

облъчване. През 1958, в Бостън, жена с бъбречна присадка е облъчена с 6 Gy но умира от костномозъчна аплазия. През 1959 г. Хамбургер и Мерил облъчват 2 трансплантирани с обща доза от 4.5-4.8 Gy. Резултатите са успешни. Пациентите съответно оцеляват 20 и 26 години. През юни 1960 г., Kuss и колеги предотвратяват реакция на отхвърляне чрез използването на 6-mercaptopurine. Така започва епохата на медикаментозна профилактика и лечение на органното отхвърляне.

В началото на 1960-те, на пионерската работа на Томас Щарзл води до допълнителен напредък. Неговият принос са систематични изследвания, използвайки азатиоприн и преднизонова терапия с цел удължаване преживяемостта на присадката.

След демонстрацията на серумната ефикасност на антилимфоцит от Ваксман, Щарзл се провежда първото клинично проучване на антилимфоцит глобулин като допълнение към azathioprine и преднизоновата терапия при човешката бъбречна трансплантация. [53,54]

2.3. Дългосрочно преживяемостта на графта

В момента, с 1-годишната преживяемост на пациент при трансплантация от жив донори са 98%, а от трупен 95%. Живота на графта при на живите донори е около 20 години, а при трупните е средно 12 години.

Годишния доклад за 2002 г на Организацията на обединените мрежа за споделяне на органи „United Network for Organ Sharing” показва, че на 1-годишната преживяемост при присадки от живи донори варира

от 88.1-95%, а процента за трупни присадки се увеличила от 79,7% до 87,1%. Нещо повече, полуживота на присадки от живи донори се е увеличил постепенно от 12,7 до 21,6 години, а при трупни присадки от 7,9 до 13,8 години. Тези краткосрочни подобрения са възможни в резултат на употребата на циклоспорин;

Разработването на нови терапевтични подходи за предотвратяване на хроничното отхвърляне продължава, за да бъде удължен срока на дългосрочното оцеляване на бъбречните трансплантации. [57]

2.4. Развитие на трансплантологията в България.

Повече от четиридесет години от старта на бъбречните трансплантации в България са постигнати значителни успехи в тази мултидисциплинарна лечебна дейност, благодарение на съвместните усилия на нефролози, имунолози, уролози, съдови хирурзи, анестезиолози и реаниматори. От началото на 1964г. в България Н. Атанасов и колектив започват опити за трансплантация на бъбрек при кучета, като за 1 г. са извършени 12 автотрансплантации на бъбрек. При тези животни е извършена автотрансплантация в илиачната област с много добри резултати. Средната преживяемост е около 6 месеца. След множество експериментални модели с кучета и натрупана теоретична подготовка, за първи път бъбречна трансплантация в България се извършва през 1968г. Екип от уролози - Н.Атанасов, Хр.Куманов, Л.Доновски, както и нефролози и имунолози осъществяват програма за развитие на бъбречната трансплантология в България. Многобройни публикации в този период отразяват състоянието на бъбречната трансплантация в България. Изработват се принципи на: подбор и подготовка на

дарителите и приемателите, селекция на операциите извършени при тях, съхраняване на органите, типизиране на тъканите, както и описанието на множество клинични случаи обогатяват науката за трансплантологията във България. Още в зародиша на това развитие, се оформя модела на мултидисциплинарната обединеност на специалистите. Поставят се основите на работата в екип, който в последствие дава своите добри резултати. [28,12,1,2,5,4]

През 1994 в Катедрата по Урология, Медицински Университет София, се поставя началото на програмата за живо донорство.

2.5. Анатомия и физиология на бъбрека

2.5.1. Анатомия

Бъбрекът е чифтен орган. Той има форма на бобено зърно с приблизителни размери при възрастни 12 см; дължина, 6 см, ширина и 3,5 см дебелина. Разположени са в лумбалната област между Th 12-12 почти симетрично от двете страни на гръбначния стълб в ретроперитонеалното пространство.

Десният бъбрек се намира няколко сантиметра по-високо от левия поради избутване от страна на черния дроб. В съседство с него се намират надбъбрек, черен дроб, дванадесетопръстник, тънки черва и *flexura coli dextra*.

Левият бъбрек е в съседство с надбъбрек, слезка, панкреас, тънки черва и *flexura coli sinistra*. Бъбрекът е изпъкнал по външната си страна и вдлъбнат от вътрешната. Това място се нарича *hilus renalis*.

Бъбречният паренхим се разделя на две части – кортикална и медуларна (*substantia corticalis et medularis*). Медуларната част се състои от 16-18 бъбречни пирамиди (*pyramides renales*) разделени помежду си от короподобно вещество (*columnae renalis*). Върховете на пирамидите са обърнати навътре и завършват с бъбречните папили (*papillae renales*). Те се отварят в чашките на бъбречното легенче.

Нефронът е основната функционална и морфологична единица на бъбречния паренхим. От своя страна той се състои от гломерул и тубул. Гломерулът е изграден от проводящ съд (*vas afferens*), отводящ съд (*vas efferens*). Той е обвит от капсулата на Бауман –Шумлянски.

Тубулът се състои от проскимален тубул, бримка на Henle и дистален тубул.

2.5.2. Физиология

Оразуването на урината е сложен физико – химичен , биологичен и нервно хуморален процес.

Той е в пряка зависимост от хидростатичното налягане в гломерулите, онкотичното налягане на белтъка в плазмата и вътрекапсулното налягане. Днес той се обяснява с процесите на филтрация, резорбция и секреция.

През първата фаза на филтрация под въздействие на артериалното налягане кръвта се филтрира през мембраните в гломерулите като само вещества с молекулно тегло по-малко от 70000 попада в просвета на капсулата. Така от общото количество кръв /1500л./ преминало през бъбреците за 24 часа се образува първичната урина /150-180 л./

През втората фаза на резорбция в тубулите се оформя окончателното количество урина, която е около 1000 -1500 мл. за 24 ч. В дисталните тубули се извършват и редица секреторни процеси.

2.6. Политика за увеличаване на донорството в страните членки на европейската общност

Разликата между нуждата и предлагането на бъбреците се запазва като стабилна тенденция в страни с дарителска честота, по-висока от 40 бъбрека на един милион души население (МДН), като междувременно се забелязва и увеличение в страни с по-ниска донорска честота.

Според Европейската Урологична Асоциация (EAU) увеличаване на дарителството е необходимо бъде постигнато във всяка европейска държава.

Въпреки това, актът на дарение зависи от много фактори, някои от които са с доказан ефект самостоятелно или са общо приложими в рамките на Европейския съюз. Въпреки че е сравнително лесно да бъде определен минимален стандарт за донорството на органи, е трудно да се препоръча конкретни, насърчаващи донорите дейности за отделните страни и професионални организации.

На таблицаата е показана честотата на трансплантации в някои европейски държави.

Честота на бъбречните трансплантации през 2007г.

страна	Групни донори (МДН)	Живи донори (МДН)	Общо (МДН)
Австрия	37,2	7,5	44,7
Белгия	40,3	4	44,3
България	1,5	2,2	3,7
Словения	14,9	-	14,9
Украйна	1,2	1,6	2,8
Швеция	27,9	13,4	41,3
Великобритания	20,1	13,4	33,5
Германия	27	6,9	33,9
Франция	42,3	3,7	46
Гърция	9,2	7,9	17,1

МДН – на един милион души население

2.7. Показания за бъбречна трансплантация

Бъбречната трансплантация е физиологичен метод на лечение при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Високата преживяемост съобщена в последните години – почти 90% за една година и среден живот на графта над 10 години, е крайно лечение на болните с ХБН и е по-ефективна алтернативна на диализата. Скорошни проучвания показват, че пациентите с бъбречната трансплантация живеят повече, отколкото тези на диализа. Все повече пациенти на диализа, са насочени за трансплантация. Поради това, средното време на изчакване за трансплантация на бъбрек от кадавър се е увеличило значително през последните няколко години.

Възраждането на интереса към живото дарителство донякъде е свързано с въвеждането на лапароскопска нефректомия при живите донори през 1994 г., като това доведе до значително увеличаване броя на трансплантациите живите донори, както и с намаляване на времето за изчакване и по-добри резултати в краткосрочен порядък. [28,143,238,231]

III. Общи принципи при бъбречното дарителство

От етична гледна точка дарителството на органи се ръководи от правила за благотворителност. Физическото и психично благосъстоянието на донора са от първостепенно значение. Всеки дарител трябва да има съветник, който да предоставя безпристрастни съвети за процеса на дарение и трябва посреднички между реципиента и донорския екип.

Бъбреци могат да бъдат приемани от свързани и несвързани донори, включително съпрузи, приятели и познати, или алтруистични донори (анонимен донор).

На донора трябва да бъде направена психологична оценка от психиатър, който няма никаква връзка с реципиента, за да се оцени реалната способност на донора да вземе своето решение.

Поверителността на донора трябва да бъде защитена, респективно оценена в отсъствието на реципиента. Ако се налага използването на услугите на преводач, той трябва да бъде неизвестен както на реципиента, така и на донора. Донорът трябва да бъде уведомен за ползите за здравето на реципиента (физическо и психическо), както и рисковете за неговото собствено здраве (физическо и психическо).

Мотивацията на донора също трябва да се оцени реално. Принуда и/или печалба (парични или други лични печалби) трябва да бъдат категорично изключени. Трябва да бъдат обсъдени резултатите, както и ползите и негативите след трансплантацията - повишено самочувствие, както и негодувание или депресия, след неуспешна трансплантация.

3.1. Донори в напреднала възраст

Използването на бъбреци от донори в напреднала възраст (> 60 години) се увеличава в последните години. В страни като Испания, този процес представлява 40% от общия брой бъбречни трансплантации. Дългосрочната преживяемост на бъбреците при подобни трансплантации е близка до тази на трансплантации извършени по общоприетите критерии за оценка на донори. 6 месеца след трансплантацията, тези пациенти имат по-добра преживяемост, отколкото пациентите останали на диализа. Бъбречни трансплантации от донори на възраст над 70 години са с по-висок риск от загуба на графта , както и смъртност, особено при реципиенти на възраст под 60 години. [170,68]

3.2. Трансплантация от трупни донори

Дефиниция за смърт - мозъчната смърт е общоприетата медицинска дефиниция за настъпила смърт. Някои автори твърдят че смъртния акт би трябвало да бъде издаден, докато пациента с мозъчна смърт все още се поддържа с изкуствена вентилация /на изкуствено

дишане/. Фактически всички по влиятелни световни религии приемат мозъчната смърт и възможността кадаверните органи да бъдат използвани за трансплантация.

3.2.1. Съгласие за даряване на органи

В европейските страни има изискване за потвърждение от страна на близките, че те нямат нищо против даряването на органите на техния близък за трансплантация и нямат причина да смятат, че донора би имал. В Белгия и Австрия например, решението за несъгласие за дарителство на органи трябва изрично да бъде документирано. В противен случай, отстраняването на органите се осъществява без съгласието на близките. Много практикуващи хирурзи, занимаващи се с трансплантация, независимо от действащите в определената страна нормативни наредби, не желаят да отстранят органите, без да знаят че това е желанието на донора или ако то не е изрично упоменато.

Виждаме отново конфликта между двете теории. Медицинската етика базирана на задълженията на лекаря да лекува пациента само в светлината на индивидуалните желания и утилитарния подход, който би окуражавал отстраняването на органа при положение че няма изрично нежелание за това. [33,7]

3.2.2. Донори без сърдечна дейност

При големия дефицит на трупни органи трябва да бъдат обсъждани и такива възможности като вземане на бъбреци от донори без сърдечна дейност.

След спиране на дишането и сърдечната дейност всички паренхимни органи се увреждат на телесната температура. Единствено бъбреците могат да бъдат взети от такива пациенти и трансплантирани успешно, ако това стане до 1 час след спирането на сърдечната дейност. Такива пациенти са подходящи донори ако бъбреците "can be cooled!" минути от смъртта. Това се постига чрез въвеждане, обикновено през феморалната артерия на двойно балонен аортен катетър за извършване "*in situ*" на "kidney cooling". Не винаги е възможно да се иска позволение на роднините на този етап, въпреки че тяхното разрешение ще бъде поискано преди бъбреците да бъдат отстранени. Тук възниква въпроса за законността и моралността на тази извършена процедура, без да има позволение за това. В някои страни особено в Холандия и САЩ има тенденция към увеличаване получаването на органи за трансплантация използвайки тази техника. [76,231,180,87,42,43]

3.3. Общи принципи на живото дарство

3.3.1. Политика за повишаване честотата на живото дарство

Бъбречна трансплантация от живи донори предлага по-добра преживяемост на графта, както и на пациента, отколкото тази от починали донори. Две основни тенденции доведоха до увеличеното дарителство на бъбреци от живи донори в последно време:

- резултатите след бъбречна трансплантация вече са значително подобрени, така че повече пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност избрат трансплантацията като метод на лечение, а не

диализата.

- Тъй като броят на бъбреците от починали донори не е нарастнал значително, респективно броят на живите донори е увеличен. В това число вероятно помага и въвеждането в практиката на лапароскопската донорска нефректомия (по-малко време на отсъствие от работа, по-кратък болничен престой).

В последните години бъбречната трансплантация в САЩ значително се подобри, поради въвеждането на не-родствени донори (около 40% от общия брой трансплантации). За разлика в Европа, трансплантациите от живи донори са само 15%. Въпреки това, има ясна тенденция за увеличаване на процента на живи донори, особено в Скандинавските страни, Холандия и Кипър. [143,231]

3.4. Методи за подобряване организацията и повишаване честотата на живото донорство

3.4.1. Общи методи

- нефролозите в центровете за трансплантация, трябва да бъдат насърчавани да обсъждат живото донорство със семействата на пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност, за предпочитане преди пациентът да започне диализа.
- консултанти (например от координатори за живо донорство) трябва да бъдат на разположение и да предоставят информация – медицинска и правна.
- Ако в дадена страна е законно, трансплантациите от живи не-свързани донори трябва да бъдат насърчавани.

- медицински методи, като лапароскопска донорска нефректомия, трансплантация на графтове с анатомични аномалии (съдови, инфекции на пикочните пътища и т.н)
 - Етични методи, като например показване на благодарност при донорството на органи.
 - организационни методи, като например медицински отпуск за донорството на органи и възстановяване на всички разходи за дарителя.
- [205,166,39,147,223,83,215]

3.4.2. Медицински методи

Използването на бъбреци с анатомични аномалии се счита за относително противопоказание от опитните центрове за трансплантация, поради реалния недостиг на живи донори.

Анатомични аномалии включват бъбречна киста, уретеропелвична обструкция, конкремент > 1 см, двоен уретер и няколко артерии и/или вени.

Въпреки това, ретроспективни проучвания показват, че графтове с множествени аномалии на бъбречни артерии или вени, не носят повишен риск от усложнения в опитни ръце.

Правило в практиката е, при донор с наличие на бъбрек с аномалия и здрав контрлатерален бъбрек, се трансплантира аномалния, като на донора задължително се оставя по-добрия. [118,172]

3.4.3. Лапароскопска донорска нефректомия

Лапароскопска донорска нефректомия е алтернативен хирургически метод,. Напоследък тя се превръща в предпочитана техника за

експлантация в процеса на бъбречна трансплантация при живи донори. В САЩ, лапароскопските донорски нефректомии са по-чести, отколкото отворените. В Европа, въпреки че също се наблюдава повишение, техният брой все още е значително по-малък. Метода предлага намаляване на постоперативния болков синдром, по-кратко време за ковалесценция, и по-добри козметични резултати, в сравнение с традиционните отворени методи. В опитни ръце, тази процедура се извършва без повишен риск за безопасността на донора или функцията на алографта. [218,234,93,165,105]

IV. Експериментални и бъдещи принципи при живото донорство

4.1. АВО-несъвместими донори

АВО несъвместимостта някога е била противопоказание за бъбречна трансплантация, но съвременните автори считат, че това е минало, поради напредъка на модерните технологии (колонна антителина адсорбция) и модерни имуносупресивни средства (например анти-CD20 моноклонално антитяло). Тези методи увеличават значително възможностите за донорството на органи.

Като ограничения в настоящите доклади се счита малкият брой пациенти, сравнително краткият период на последяване и различията в протоколите на проучванията. Текущи статии показват, че АВО-несъвместимите трансплантации изискват по-интензивно и по-скъпо имуносупресивно лечение.

До изготвянето на крайни дългосрочни данни, тази процедура естествено остава експериментална и продължава да се извършва

само като част от научно изследване. Пациентите трябва да бъдат консултирани за потенциалните рискове (по-интензивна имunosупресия, липсата на дългосрочни данни за крайния резултат) и ползите (незабавна наличност на жив донор). [119,92,232,97]

4.2. Бъбречни трансплантации при крос-мач-позитивни живи донори

В миналото това бе абсолютно противопоказание. Въпреки това, няколко пилотни проучвания докладват успешна трансплантация с приемливи краткосрочни резултати, използвайки методи за разширено отстраняване на антитела (напр. плазмафереза), интравенозно приложение на имуноглобулини, както и по-интензивна имunosупресия с антителна индукция и въвеждане на агенти отговорни за изчерпването на В-клетките (напр. анти-CD20 антитела).

Поради липсата на стандартизирани протоколи за лечение и оскъдността на дългосрочни резултати на по-големи групи тези процедури остават експериментални и се извършва само като част от научно изследване. Необходимо е пациентите да бъдат консултирани адекватно за потенциалните рискове. [102,242,78,246]

4.3. Живи несвързани бъбречни донори

По дефиниция неродствената трансплантация от жив донор представлява, липса на родствена връзка между донора и реципиента, и те са неизвестни един за друг - извършва се в няколко

трансплантационни центъра по света. Макар, че са противоречиви, не бива да бъдат разглеждани като аморални при наличието на истински алтруистични донори. Въпреки това, съществуват етични и правни притеснения относно този вид дарение. [246,80,86,154,214]

В много страни в Европа, алтруистично не-родствено дарение на бъбреци е разрешено законно, при условие, че мотивацията на донора е алтруистична и няма данни за финансова печалба. Резултатите от такъв вид трансплантации са сравними с родственото живо дарение. [154,214,124,175]

4.4. Заплащане на живите донори от централната организация

Въпреки че плащанията на живи донори за дарение на органи от централната организация би могла да бъде потенциален начин на увеличаване на наличността на органи в епохата на органен дефицит, по общо мнение, заплащането на живите донори с цел даряване на органи е морално неоправдано.

Препоръчително е, всички донори на органи да разполагат с доживотни адекватни медицински грижи, с оглед предотвратяване на бъбречна недостатъчност и потенциалните странични ефекти след даряването на органи.

Крайъгълният камък на клиничните трансплантации е безвъзмездното даряване на бъбреци от живи роднини.

Даряването на органи и тъкани е безценен акт и общества, които поддържат трансплантацията обикновено отказват това да става чрез заплащане. В Европа, е незаконно да се извършва заплащане за органи, а Световната здравна организация (СЗО) открито заявява, че

тялото и неговите части не могат да бъдат предмет на търговски сделки. [116,81,120,249]

4.5. Кросоувър трансплантация или двойка за обмен на органи

Кросоувър (cross-over) трансплантация или т.нар. „*paired organ exchange*” представлява обмен между две или повече двойки, които са възпрепятствани от АВО несъвместимост или позитивен крос-мач, което възпира даряването на бъбреците на предпочитаните от тях получатели. Проблемът може да бъде решен чрез размяна на живите донори между двойки, като целта е да се постигне крос-мач отрицателна или АВО-съвместима комбинация.

Според критериите за включване, органите трябва да бъдат равностойни по размер и възраст. Чрез използването на обмен на чифтни бъбреци получателите са в състояние да се възползват от живото дарение. Този метод намалява продължителността на живота на диализа преди трансплантацията. Преживяемостта на графта в тези случаи е съпоставима с конвенционалната трансплантация от жив донор. [82,77,173,34]

V. Критерии за селекция на бъбречни донори

5.1. Инфекции

Потенциалният донор трябва да бъде изследван за инфекциозни заболявания

Инфекции, които трябва да бъдат изследвани при потенциален донор

- човешки имунодефицитен вирус-1, -2 (HIV-1, HIV-2)
- Хепатит С
- Хепатит В повърхностен антиген (HBsAg), анти-НВс, остър хепатит (чернодробни ензими),
- Цитомегаловирус (CMV)
- Епщайн-Бар вирус (EBV), само при реципиенти деца.
- Активен сифилис
- Вирусни инфекции, сепсис, туберкулоза, инфекции с неизвестна етиология
- Фамилна анамнеза за (или клинични признаци, че причината може да бъде от) болестта на Кройцфелд-Якоб

Висок риск от предаване на ХИВ от потенциалните донори със съмнение за наркомании.

В допълнение, серологичните тестове по време на инкубационния период на ХИВ (2 месеца), или хепатит (до 6 месеца) могат да бъдат отрицателни, докато при заместваща терапия с големи количества флуиди, прилагана по време на реанимационни мероприятия може да покаже нормална серология поради ефект на разреждане. По тази причина серологичните тестове трябва да се повтарят, както и да се извършат допълнителни тестове (напр. полимеразна верижна реакция) за да се изключи инфекция. [209,3,11,9,31,8]

5.2. Специални изключения за инфекции

Се допуска при обстоятелства, когато реципиента е вече заразен с ХИВ или хепатит.

5.2.1. HCV-позитивни донор

- Трансплантация при В HCV-позитивни реципиенти се допуска след попълване на информирано съгласие.
- При В - HCV-негативни реципиенти има висок риск от предаване на болестта. Въпреки това, трансплантация може да бъде извършена при извънредни ситуации, след попълване на информирано съгласие.

5.2.2. HBsAg-позитивен донор

- При HBsAg- позитивен реципиент (ако HDV антиген е отрицателен), трансплантация, се допуска след попълване на информирано съгласие
- В HBsAg-отрицателни реципиенти с висок титър на анти-HBs антитела и HBc позитивност, трансплантация се допуска след попълване на информирано съгласие
- Ако HBsAg-отрицателен реципиент е с изолиран междинен/висок титър на анти-HBs антителата (HBc-антитела отрицателен), трансплантацията може да е с повишен риск, но се допуска след попълване на информирано съгласие.
- В HBsAg-отрицателни реципиенти с недоловими анти-HBs антитела, трансплантация е разрешена само в животоспасяваща ситуация, когато HDV антиген е отрицателен и след попълване на информирано съгласие

5.2.3. HBc-антитяло-позитивен донор

- При трансплантация на черен дроб, съществува висока степен на риск (50%) от предаване на хепатит В от анти-НВс антиялопозитивен донор към реципиента. В тази ситуация, трансплантация на черен дроб е разрешена допуска след попълване на информирано съгласие.

Бъбреците, сърцето и белите дробове носят нисък, но все пак съществен риск от предаване на хепатит В. В тези случаи бъбречна трансплантация е разрешена при НВsAg-позитивни реципиенти, или НВsAg-отрицателни реципиенти с анти-НВs титър на антителата ≥ 10 MIU / мл, след попълване на информирано съгласие.

- В НВsAg-отрицателни реципиенти, без наличие на анти-НВsAg антителата, са позволени само животоспасяващи трансплантации, след попълване на информирано съгласие.

5.4. Злокачествени тумори

Анамнеза на злокачествените заболявания обикновено не е противопоказание за донорството на органи. Все пак, има някои абсолютни противопоказания, които правят донорите неподходящи за трансплантация. Това са активна малигнена форація или история на метастазирал карцином (с малки изключения, като например случаи с рак на тестиса) в висок риск от рецидив, като например авансирал карцином на гърдата, меланома, левкемия или лимфом. В допълнение, когато потенциален донор е преживял мозъчен кръвоизлив с неизвестна етиология, наличието на метастатичен процес трябва да бъде изключен като причина.

При други видове тумори ако са изминали по-малко от 10 години след приключване на лечението, е задължителна внимателна оценка на риска от предаване на заболяването. В някои случаи недостига на донори е довел до приемане донори само след 5 години липса на данни за рецидив след лечение по повод малитгнено забояване. Досега честотата на злокачествени заболявания предадени от донора към реципиента е ниска.

Бъбречни тумори (напр. Wilms тумор при децата, бъбречно-клетъчен карцином при възрастни) могат да се лекуват с трансплантация. 2-годишен интервал без заболяване преди трансплантацията е силно препоръчителен. [191]

5.5. Съдови заболявания и бъбречна функция

Важна рискови фактори за органна недостатъчност са анамнеза за диабет или тежка хипертония със съдово увреждане на ретината.

Фактори за изключване на потенциалните донори или за преоценка на донора за единична, отколкото от мултиорганна експлантация включват:

- Предшестващ миокарден инфаркт
- коронарен байпас и ангина пекторис
- Тежко системно съдово заболяване
- Дълготрайна хипотония
- Олигурия
- Дълготраен престой на интензивни грижи.

Бъбречната функция на донор трябва да бъде оценявана посредством използване креатининов клирънс (Кокрофт-Gault формула), при която

се коригира стойността на серумния креатинин за възрастта, телесното тегло и пола. Уринния тракт, може да бъде оценен чрез изследване за 24 часова протеинурия и ултразвуково изследване на бъбреците, особено при по-възрастни донори. [69,128,8,22]

5.6. Маргинални донори

При маргинални донори трябва да бъдат обсъдени следните критерии:

- възраст над 70 години, без други рискови фактори.
- възраст между 60 и 70 години, с анамнеза за захарен диабет, хипертония, клинично значима протеинурия до 1 g/24 ч, съдови промени на ретината.
- Изчислен креатининов клирънс от 50 мл / мин - органите все още са годни за единичен графт.
- Изчислен креатининов клирънс <50 мл / мин - органите трябва да се използва за двустранен графт или изхвърли, ако са хистологично анормални.
- приблизително 5-20% гломерулосклероза на биопсия с най-малко 25 гломерули взети от двата бъбрека - органите, все още са годни за единична или двустранна трансплантация..
- Наличие на гломерулосклероза повече от 20% - трябва да се вземе индивидуално решение въз основа на бъбречната функция. [38,195]

5.7. Трансплантация на един или два бъбрека на реципиент

Основната причина за двойно маргиналната бъбречна трансплантация се основава на две противоположни концепции.

Първо, бъбреците с малко нефрони претърпяват хиперфилтрация и гломерулна хипертония, което води постепенно до гломерулосклероза.

Когато един бъбрек е определен като маргинален (с намалена бъбречна маса и под оптималния брой нефрони), трябва да се има в предвид, че този брой допълнително намалява след периода на студена исхемия , травмата по време на трансплантацията и потенциалната нефротоксичност на имunosупресивната терапия. Едновременната трансплантация на два бъбрека на един и същ резипиент може да доведе до увеличаване на броя на нефроните и предотвратяване на увреждането на бъбреците. На второ място, функционалният резерв на маргиналните бъбреци може да бъде проверен само след трансплантацията.

[62,106,56,51,36]

VI. Оценка на пациентите

Предоперативната оценка трябва да включва възможните противопоказания , основните имунологични изследвания , оценка на състоянието на пациента и вероятния успех от трансплантацията.

6.1. Основни предтрансплантационни изследвания

Необходимостта от диализа или креатининов клирънс под 20 мл / мин е одобрената от СЗО дефиниция на хронична бъбречна недостатъчност. Основните предтрансплантационни изследвания са:

- Ехокардиография и натоварващ тест
- рентгенова снимка на гръдния кош

- Белодробни изследвания
- Колоноскопия или бариева клизма
- Неинвазивни съдови изследвания
- Коремна и бъбречна ехография
- серологична тестове за ХИВ, хепатит, цитомегаловирусна (CMV), и други вирусни инфекции
- изследване на капацитета на пикочния мехур и функция (обикновено е показано)

6.2. Имунологични изследвания

Имунологични изследвания трябва да включват човешки левкоцит антиген (HLA) типизиране и измерване на титъра на реактивни антитела (PRA).

6.3. Оценка на потенциалните живи донори

Оценката на потенциалните живи донори включва повечето от изследванията изредени по-горе, което зависи от вида на програмите, но въпреки това, оценката на бъбречната функция, общо здравословно състояние, рентгеново проучване на бъбречни съдове, типизиране на човешки левкоцит антиген и кросмач проба са от съществено значение във всички случаи. Спиралната СТ позволява оценка на бъбречните съдове както и паренхимните аномалии. Всички донори трябва да са в добро здравословно състояние и не трябва да има условия, които може да компрометират тяхната бъбречна функция в бъдеще.

6.4. Противопоказания за бъбречна трансплантация

- Сърдечна недостатъчност
- Тежка степен на затлъстяване
- Периферна и мозъчно-съдова болест
- Чернодробна недостатъчност
- Други фактори, които повишават риска, свързан с големи хирургични намеси. [36,129,144]

6.5. Противопоказания за имunosупресия

Инфекциите и онкологични заболявания са основни противопоказания. Острите инфекции трябва да бъдат напълно излекувани преди трансплантацията. Необходимо е, да се изчака около 5 години след успешно лечение на рак на гърдата, колоректален рак, меланома, дифузен карцином на пикочния мехур, и нон-инситу овариален карцином. Очаква се това да намали рискът от рецидив на тези заболявания с около 50%, ако трансплантацията се извършва в рамките на 2 години, до около 35%, ако извършват между 2 и 5 години и до около 10%, ако извършват след 5 години. Някои тумори могат да изискват по-кратък период на изчакване. Една година е разумен период при карцином на простатата и пикочния мехур в ниски стадии. Две години е подходяща за ин-ситу карцином на матката, някои бъбречни тумори (напр., светлоклетъчни, Wilms,

urothelioma), и базален или сквамозен кожен карцином. ХИВ носителство е абсолютно противопоказание в повечето програми. Въпреки това, трансплантацията е извършена успешно при пациенти с добре поддържана брой на CD4 клетки. Злоупотребата с наркотични вещества, може да компрометира следоперативното наблюдение и имunosупресията, и като цяло е контраиндикация за трансплантация. [11,12]

VII. Преценка на потенциалните трупни донори

Цялостна анамнеза и физикално изследване са основното при първоначалната преценка на донора. Първоначалните подробности от страна на донора могат да са малко разпиляни, но могат да се получат данни за възрастта, теглото, причината за смъртта, престой в болницата и бъбречни функционални тестове. Преди обаче екипа по вземането на органа да тръгне, трябва да се направи по-подробна преценка на донора, която включва:

- Причина за мозъчната смърт, продължителност и история на съществуващото заболяване. Ако причината за смъртта е травма има ли сигнификантни наранявания и в коя област са локализирани
- Продължителността на интубиране и вентилиране на донора
- Подробности от състоянието на пациента преди приемането, особено ако има епизоди на хипотензия или ресуситация.
- Настоящият статус на донора /честота на пулса,

кръвното налягане, температура, уринен дебит и периферна циркулация./

Има няколко състояния, които изключват донора от по-нататъшно обсъждане - тежък нелекуван систематичен сепсис, имунодефицитен синдром, активен вирусен хепатит В и С, вирусен енцефалит, малигненост с изключение на първични мозъчни тумори, риск от редки вирусни заболявания като болест на Якобс – Кройцфелд. Високо рискови групи като проститутки или наркомани, които са H1V негативни, трябва да се преценяват индивидуално, заедно със спешността на потенциалния реципиент. Спиране на сърдечната дейност и пролонгирана хипотензия, не са контраиндикация за органно дарителство и това дали са подходящи органите, зависи от тяхната постресусиативна функция. Наблюдава се постепенно увеличаване на максималната подходяща възраст за органно дарителство, но в повечето случаи не се използват органи от донори над 60 години, поради риска от увреждане съдовете на бъбрека и нефросклероза. [240,183,248,129,156]

7.1. Релативни контраиндикации

Няма строги и бързи правила за преценка на добрия или лош донор, обаче може да бъде направена преценка на потенциалния риск от дисфункция на графта. Спирането на дишането и сърдечната дейност, пролонгираната русуситация или систолично кръвно налягане по-ниско от 70 mm/Hg за повече от 30 минути, без период най-малко от 12 часа кардиореспираторен стабилитет, не са окуражаващи фактори. [250,91,41,204,50]

7.2. Организация по вземане на органи

Добрата комуникация между донорната и реципиентната болница е от голямо значение за избягване на неразбирателство по отношение на статуса на донора. Ако има повече от един екип за вземане на органи, е от голямо значение и координацията помежду им. Взимането на органи често се извършва във болници в които това не е честа практика. Това води до натоварване и пренапрежение на персонала на самата болница и ако се извършва по непрофесионален начин това може да разубеди в бъдеще тези болници да предоставят донори, Екипът през цялото време трябва да е наясно със своите отговорности, за да осигури професионалното извършване на процедурата по вземането на органите.

[204,50,89,101,202,90,169,59,63,221,162,211,79,179]

VIII. Живо донорство

В момента, 20% в Евротрансплант и 40% в САЩ от всички бъбречни трансплантации са извършени от живи донори. В страните с малък брой трансплантации от починали донори, над 75% от бъбречните трансплантации са от живи донори. Повечето живи донори са членове на семейството, но е налице увеличаване на броя на генетично несвързани донори, които са "емоционално свързани с", като съпрузи или приятели. През 2005 г. в Евротрансплант, почти 50% от живите донори не са генетично свързани (42,2%). В САЩ, 37,2% са били генетично несвързани живи донори. Според етичния

кодекс живите донори заявяват че не са били принудени и не им е било заплатено за тяхното дарение.

Живото донорство следва да се счита за подарък с извънредно стойност и следва да се улесни, когато е налице подходящ донор.[184,161,158]

8.1. Предимства на живото донорство

- По-добри резултати (както дългосрочни така и краткосрочни) в сравнение с присадки от починал донор
- Начало на функция веднага след трансплантацията и по-лесно проследяване
- Избягва се дългия период на чакане за трансплантация
- По-малко агресивна имunosупресивна терапия
- Емоционална печалба за донорите
- Увеличаване в световен мащаб на броя на бъбречните трансплантации

Трансплантация от живи донори

8.2. Избор на донори , подготовка и операция

Основните критерии за бъбречния донор са липсата на бъбречни заболявания, отсъствие на активна инфекция, както и на трансмисивни злокачествени заболявания. Независимо от това, дали бъбрека се взема от жив или от трупен донор, хирургични цели са свързани с намаляване на времето за топла исхемия , за да се запазят

бъбречните съдове, както и да се запази уретерното кръвоснабдяване.
[85]

8.3. Критерии за изключване на живите донори

8.3.1. Абсолютни противопоказания

- възраст <18 години
- неконтролирана хипертония
- Захарен диабет
- Протеинурия (> 300 mg/24 часа)
- Нарушена ГФ за възрастта
- микроскопска хематурия
- Висок риск от тромбоемболия
- медицинско значими заболявания (хронично белодробно заболяване, злокачествен тумор, болест на сърцето)
- Анамнеза за двустранни камъни в бъбреците
- ХИВ-позитивни

8.3.2. Относителни противопоказания

- Активна хронична инфекция (напр. туберкулоза, хепатит В / С, паразити)
- Затлъстяване
- Психични нарушения

Пациенти с психични нарушения трябва да бъдат напълно оценени от психиатър който да установи, че донора

разбира и се съгласява на въпросната процедурата. [85]

8.4. Избор на бъбрек

Ако при изследванията се открият аномалии на бъбречните съдове и/или дренажната система, то трябва внимателно да се прецени дали рисковете за донора или получателят са оправдано големи. Когато единият бъбрек е по-малък или има незначителни отклонения, на донора трябва винаги да остави по-добрият от двата бъбрека. [85,32]

IX. Оперативни техники

Трансплантацията от живи донори е насрочено събитие, което дава предимството на оптимална подготовка за реципиента и донора. Този тип дарителство позволява минимално време за съхраняване на трансплантанта. С внимателно планиране, общото исхемично време между клампирането на бъбречните съдове на бъбрека на донора и възстановяване на притока на кръв в реципиента може да бъде по-малко от 1 час. В тези случаи се наблюдава много нисък процент на лоша първоначална функция на графта, като повечето от тях увеличават обема на урината в рамките на няколко часа от реваскуларизацията и започват да изчистват креатинина още в рамките на първия ден.

По настоящем живото дарителство е изисква лумбална инцизия с резекция на ребро. Въвеждането на лапароскопските техники води до значително подобрене в този аспект. Предимствата на

лапароскопските техники са минимланата инвазивност , по- слабата следоперативна болка и по-краткия престой в болница и по-бързото възстановяване в сравнение с отворени донорски нефректомии.

Ранния опит показва значително нарастване на желанието за даряване. Това се дължи на факта, че потенциалните донори са изправени пред по-малко следоперативни усложнения.

Лапароскопска донорска нефректомия поставя редица оперативни предизвикателства. Създаването на ретропневмоперитонеум, необходим за лапароскопската хирургия може да доведе до понижаване на венозното налягане и да компрометира перфузията на графта. Въпреки това, с добра анестезия този проблем може да се преодолее. Лапароскопска хирургия осигурява подходящи графтове с достатъчна дължина на съдовете и с добре запазено кръвоснабдяване на уретера. Наличието на множество бъбречни артерии не е противопоказание, освен в редките случаи, в които 4 или повече артерии с приблизително еднаква големина са налице. Най-често се прави директна анастомоза тип „край с край” на бъбречната артерия с външната илиачна артерия. Въпреки това, в някои случаи се използват различни методики като „пачове” , на съдовете на графта, както и използването на хипо- и епигастралните артерии на реципиента. Ако десния донорски бъбрек има една артерия , а левия две , авторите предпочитат левия поради по-голямата дължина на бъбречната вена , въпреки че според други е по – добре да се вземе десния. [219,100,58,61]

9.1. Достъпи за нефректомия при жив донор

- Класически трансперитонеален достъп - чрез срединен или чрез ляв или десен субкостален разрез
- Суб или супракостален екстраперитонеален разрез - може да бъде ляв или десен
- Дорзално – лумбален достъп - Разрезът се прави или под 12 ребро с резекция на последното или над него (екстраперитонеален, екстраплеврален)
- Лапароскопския – може да е транс - или екстраперитонеална.

Трансперитонелания подход е по-разпространен в САЩ и Скандинавия

Оперативните етапи са подобни на тези при трансперитонеланта нефректомия изавършвана при злокачествени или доброкачествени заболявания на бъбреците. При 2,3% от случаите, се налага и едновременна спленектомия , поради наранявания на далака, които се случват по време на дисекацията на дебелото черво. В допълнение, трансперитонеалния подход е придружен от значително по-висок процент на чревни усложнения, като илеус (функционален или дори обструктивен).

Препоръчва се премахването на левия бъбрек от жив донор, тъй като лявата бъбречна вена е с по-голяма дължина.

Преди започване на операцията се стимулира диурезата на донора с манитол, 25 g. Артериалният спазъм може да бъде предотвратен с прилагането на папаверин .

Лапароскопска бъбречна донорска нефректомия е по-малко травматична техника, която води до по-малко болка, по-кратък

болничен престой и може да окуражи повече хора да помислят за дарение. [47,49,44]

9.2. Лапароскопска донорска нефректомия

Лапароскопската донорска нефректомия се извършва под обща анестезия. Епидурална аналгезия за контрол на болката не е задължителна. Инхалацията с азотен оксид се избягва, за да се предотврати раздуване на червата. Извършват се интравенозни вливания и манитол, за да се предотврати олигоруията, свързана с пневмоперитонеума. Дясната лапароскопска донорна нефректомия е малко по-различна от лявата. Позициите на монитора, хирургическия екип и пациента както и местата на троакарите са огледални на тези, описани при лявата. Въпреки това, камерата се прекарва през троакара разположен в долния десен квадрант, а горния троакар се използва за работните инструменти, управлявани от дясната ръка на хирурга. Допълнителен 5-мм троакар се поставя под процесус ксифоидеус, чрез който се поставят граспъри за прибиране на черния дроб. Този граспър се използва и за повдигане на черния дроб, който след това се притиска към коремната стена. Останалата част от процедурата е същата, както при лявата нефректомия, с изключение на контрола върху бъбречната вена. След клампирането и отделянето на бъбречната артерия, бъбречна вена се клипсира с Ендо ТА устройство, преминаващо през горния троакар. Вената се инцизира с ендоскопска ножица отвъд тази линия. Обикновено с тази техника, дължината на вената е достатъчна. Апликацията на хепарин не е задължителна при отворента донорска нефректомия, но това

обикновено се прави по време на лапароскопската преди да започне перфузията с ледено студения бъбречно съхраняващ разтвор. След това взетия бъбрек се поставя в лед до започването на трансплантацията. [84]

9.3. Специални съображения по време на лапароскопията

Подготовка на пациента: По времето на дисекцията на бъбречния съдов педикул, пациентът се нуждае от вливания на водно-солеви разтвори и инфузия с манитол за увеличаване на бъбречната функция по време на операция и след трансплантацията.

Позициониране на пациента: Пациента се позиционира на оперативната маса в ляво или дясно положение тип бъбречен мост.

Левият бъбрек е удобен за лапароскопско отстраняване защото е с по-дълга бъбречна вена. От дясната страна, черния дроб може да направи дисекцията по-трудна при трансперитонеалния достъп.

Трансперитонелана донорска нефректомия: Трансперитонелания подход предлага повече работно пространство. До бъбрека се достига след внимателна дисекция на дебелото черво и перитониума на различни дължини. Подходът към бъбречната артерия е затруднен поради своята позиция зад бъбречна вена. Въпреки това, след прекъсване на съдовете, бъбрека може да бъде по-лесно извлечен чрез пъпен разрез ретроперитонеоскопкса донорна нефректомия:

Ретроперитонеалният подход позволява по - лесна идентификация на на бъбречна артерия и директен подход към клоновете на бъбречна вена. Неговият основен недостатък е ограниченото пространство за

маневриране, което също прави трудно използването на ендосакове за бързо извличане на бъбрека. [196,197,203,206]

9.4. Техника на трансплантацията

Различни оперативни достъпи са били използвани за бъбречна трансплантация. Най-честият достъп е криволинеен разрез в долната квадрант на корема (т.е. Гибсън разрез), с разделение на мускулите на коремната стена и дисекция на перитонеланото пространство, за да се достигне до илиачните съдове и пикочния мехур. След това съдовете донорския бъбрек се анастомозират към илиачните съдове, обикновено чрез анастомоза край със страна като се използват конци 5-0, 6-0.[46,16]

9.5. Уретеронеоцистостомия

Уретера се въвежда в пикочния мехур, като се създава уретеронеоцистостомия. Тази процедура може да включва имплантация на уретера чрез субмукозен тунел в пикочния мехур (Leadbetter-Politano), или чрез свързване края на уретера с мехурна лигавица и след това частичното му покриване с мехурна мускулатура (Lich). Решението дали да се използва уретерен стент за да се улесни изпълнението на уретеронеостомията и за намаляване на риска от обструкция в ранния следоперативен период е силно индивидуално. Някои автори рутинно поставят стент други не.. Обикновено се предпочита техниката на Lich с поставяне на уретерен стент. Отстраняването на стенда става няколко седмици след операцията посредством цистоскопият.Забравен стенд може да предизвика хематурия и е предразполагащ фактор за образуване на камъни и инфекция. [48,45,74,98,96,146]

X. Съхранение на експлантираните бъбреци

10.1. Разтвори за перфузия на бъбреците

Първоначално Евро-Колинс се използва широко , но вече не се препоръчва. Днес, Celsior-разтвор, UW-(Университета на Уисконсин) и НТК - (хистидин-Ketoglutarate-триптофан) разтвора са еднакво ефективни и са стандартни за мултиорганна или единични процедури при вземане на бъбреци. За живите донори, когото не се очаква дълъг период на студена исхемия , перфузия с кристаловиден разтвор (напр. Рингер-лактат) е достатъчна. [75]

10.1.1. Цели на които трябва да отговарят съвременните разтвори за перфузия

- Контрол на клетъчното раздуване по време на хипотермичната исхемия
- Поддръжка на вътре и извън клетъчни електролитен градиент по време исхемия
- Да действат като буфери при ацидоза
- Осигуряване на резерв от енергия
- Намаляване на оксидативното увреждане при реперфузията

10.1.2. Методи за запазване бъбреците

Съществуват два основни метода на бъбречно съхранение:

- Първоначално перфузия със студен разтвор за съхранение , последван от поставяне в лед .
 - Непрекъснатата ударна хипотермична машинна перфузия.
- [52,72,70]

10.1.3. Продължителност на съхранението

Продължителността на студената исхемия трябва да бъде възможно най-кратка. Бъбреците от донори в напреднала възраст (> 55 години) имаргинални донори са по-чувствителни към исхемия от младите бъбреците Консервацията разчита главно на хипотермията, която намалява метаболизма , съхранява депата от аденозин трифосфат, и предотвратява образуването на свободни кислородни радикали по време на реперфузионната фаза. [186,65,149,35,60]

XI. Следоперативни грижи

Подходящата постоперативна аналгезия е от решаващо значение за предотвратяване на постоперативни усложнения, като например ателектаза и пневмония Трябва да се започне антибиотична профилактика. Използването на еластични чорапи се препоръчва за предотвратяване на дълбока венозна тромбоза на долните крайници. Повечето пациенти понасят добре перорално хранене на 2 или 3 - ти следоперативен ден , а донора може да бъде изписан между 2 до 6 следоперативен ден. Бъбречната функция трябва да се оценява периодично след операцията. Въпреки, че при донорите се регистрира покачване на серумния креатинин с 25% , неговото ниво се нормализира в рамките на 3 месеца.

Не съществуват убедителни данни, които да показват, че живите донори са изложени на повишен риск в дългосрочен план след нефректомията. Независимо от това се препоръчва, периодичното дългосрочно проследяване на донорите.

Следоперативните грижи включват контрол на оперативната процедура и имunosупресията. Трябва да се контролира флуидния баланс на новия бъбрек който е склонен да реагира на високите нива на урея с осмотична диуреза , има по-слаба концентрационна способност , по –слабо реабсорбира натрий което изисква изоосмотично заместване с 250 до 500 мл на час.. С подобряване на бъбречната функция, течностния баланс трябва да се поддържа, да се контролира хипертонията и да се следи електролитни баланс.

Имуносупресивната терапия може да бъде разделена в 2 фази: индукция и поддръжка. Въвеждащата фаза на имunosупресията започва по време и непосредствено след трансплантацията и е разделена на антитялов и неантитялов режим. Типичният антитяло-базирана индуктивна имunosупресия изисква или моноклонални антитела или поликлонални препарати, насочени към Т лимфоцитите в комбинация калциневринови инхибитори (CNIs; напр. циклоспорин, tacrolimus), антипролиферативни агенти(напр. azathioprine, mycophenolate) и кортикостероиди. Неантитяловата индукционна терапия и повечето форми на поддържащата терапия са освободени от антитела и използват калциневринови инхибитори, антипролиферативни агенти и стероиди в различни комбинации. Изборът на индукционна стратегия зависи от няколко фактора. Някои центрове рутинно използват антителна индукция. В центрове, в които не се използва рутинно антителна индукция, се приема че тя следва

да бъде използвани в случаи с имунологично-висок риск (напр. повторна трансплантация), особено когато първият бъбрек е загубен в следствие на остро или хронично отхвърляне, при афроамериканци, както и при пациенти с данни за значима чувствителност към човешките левкоцит антигени, които се доказват с висока нива на реактивния антителинен титър.

Калциневриновите инхибитори са били опора на клиничните имunosупресията, тъй като циклоспорина е бил въведен в началото на 1980-те. Те са първите агенти насочени към пролифериращите Т лимфоцитите чрез блокиране изработването на цитокини (напр. интерлевкин 2) от съществено значение за Т-клетъчната пролиферация. И циклоспорина и такролимус са продукти със значителна токсичност. Тези 2 агента имат значителна дозозависима нефротоксичност. Тази нефротоксичност, съчетана с трудната абсорбция и сложна фармакокинетиката, изисква текущо наблюдение на плазмените нива на медикамента за поддържане на терапевтичния ефект, както и за избягване токсичността. И циклоспорина и такролимус се метаболизират в черния дроб от системата на цитохром Р 450; лекарства, които променят метаболизма на цитохром Р 450 могат да доведат до по-високи плазмени нива на някои други медикаменти (напр. флуконазол, верапамил) или до по-ниски такива (рифампин, фенитоин натрий). Новата стратегия за имunosупресията включва използването на сиролимус (Rapamune), който е нов имunosупресивни медикамент, насочен към Т-клетките на различно ниво от тяхното развитие. Сиролимус може да бъде използван в комбинация с намалени дози калциневринови инхибитори или като заместител за калциневринови

инхибиторите при реципиенти с нисък имунологичен риск.

Сиролимус няма тяхната нефротоксичността, но може да намали процеса на заздравяване на оперативната рана и може да причини значителни миелосупресия. При пациенти с висок имунологичен риск трябва да се прилага комбинация от сиролимус, циклоспорин и кортикостероиди за първата година след трансплантацията. Високо-рискови пациенти са: пациенти от черната раса, пациенти при които това е втора бъбречна трансплантация като загубата на първия бъбрек се дължи на имунологични причини, или пациенти с високи нива на реактивни антитела (PRA).

Микофенолиевата киселина обратимо инхибира де-ново синтеза на пурины през S фазата. Основния път на пуриновата синтеза е по-малко активен в лимфоцитите отколкото в другите тъкани и затова лимфоцитите зависят повече по този път. Микофенолата е много по-селективен от своя предшественик, азатиоприн и потиска пролиферацията едновременно на В и Т-клетките. Използван в комбинация с други агенти, обикновено калциневринови инхибитори, микофенолата значително намалява честотата на остро клетъчно отхвърляне. Този агент доказано намалява интерстициалната фиброза, свързана с хронично отхвърляне при животински модели. Страничните му ефекти засягат гастроинтестиналния тракт и се проявяват като гадене и повръщане. Тази токсичност ограничава до известна степен използването му, но при пациентите, които понесат страничните му ефекти е налице по-ниско ниво на отхвърляне на алографта.

Стероидите играят важна роля в индукцията и поддръжката на имunosупресията както и при лечението на отхвърлянето. За

съжаление, стероидите са свързани с редица усложнения на имуносупресията, включително костни заболявания, хипертония, пептична язва болест, глюкоза непоносимост, забавяне на растежа, инфекция, затлъстяване и заболявания на мастната обмяна.

Усилията за намаляване прилагането на стероиди са в 2 форми: пълна липса на стероидна терапия и намаляване на дозата. Прилагането на стероиди се избягва напълно в ограничен брой от внимателно подбрани случаи, макар и с малко увеличение на процента на отхвърляне.

Намалението на дозите както и бързото им завишаване не са довели до повишен риск за отхвърляне. Стероидната терапия в намалени дози е свързано с намаление на хипертонията, диабета и другите неблагоприятни събития, свързани със стероидна терапия. При пациенти със стабилна функция на присадката и без епизоди на отхвърляне често могат да бъдат отбити от стероидната терапия в първите 3/12 месеца и да бъдат оставени само на комбинирана терапия с калциневринови инхибитор и антипролиферативен медикамент или на монотерапия с калциневринов инхибитор.

[107,40,229,64,37,145,241,244,243,17,20]

XII. Преживяемост на графта и пациента

12.1. Преживяемостта на графта

Преживяемостта на графта след трансплантация от жив донор е обикновено по-добра от тази от починал донор. Най-вероятните

обяснения за това са по-добър подбор на донорите, липса на мозъчна смърт и по-кратък период на студена исхемия.

Отлични резултати са докладвани при трансплантация от живи донори дори и при слабо HLA-съвпадащи двойки. Лоша имунна съвместимост при несвързани семейно донор и реципиент дава много по-добри резултат от лошо имунологично съвпадение при бъбреци от починали донори. Въпреки това, разликата е почти незначителна при донори на възраст между 15 и 45 години. Това подсказва, че добрите резултати при трансплантация от трупни донори се дължи главно на оптимален подбор на донорите и липса на мозъчна смърт.

Трансплантации от съпруг на съпругата и съпруга на съпруг, извършени между 1991 г. и 2005 г. показват, почти идентични резултати с 3-годишна преживяемост на присадката от 87%. Ако жената реципиент е раждала, резултатите са по-лоши. [185,169]

12.1.1. Преживяемост на реципиентите

В наши дни, преживяването на реципиента след живодонорна бъбречна трансплантация е около 98% след 1 година и 90% след 5 години. Този резултат е по-добър от резултатите след бъбречна трансплантация от трупен донор – 1-годишна преживяемост от 95% и 5-годишна преживяемост от около 80%. [73,238,229]

12.2. Възраст на донора и на реципиента

12.2.1. Възраст на донора

Възрастта на донора има значително влияние върху резултатите от

бъбречната трансплантация от трупен донор. С нарастване на възрастта на донора (с изключение на трансплантация при деца), е налице влошаване на първоначалната функция, дългосрочната функция и степента на преживяемост. Тригодишната преживяемост на графта от починали донори е 20% по-голяма при донори на възраст от 18 до 30 години, отколкото при донори на възраст над 70 години.

За разлика от трансплантация от трупен донор, възрастта на донора оказва незначително влияние върху преживяемостта при трансплантацията от жив донор. Най-вероятно тълкуване на тази разлика е, че живите донори са избрани за донорството на органи въз основа на техния общ здравен статус, а този подбор липсва при трансплантацията от трупен донор. Освен това се приема, че процесът на мозъчна смърт е свързан с освобождаването на цитокини, хемокини и др., които допълнително допринасят за пониската преживяемост на графта от възрастни трупни донори. [73]

12.2.2. Възраст на реципиента

Възрастта на реципиента има важно влияние върху резултата от трансплантацията.

Пет години преживяемост на присадката при реципиентина възраст 18-34 години е 72% спрямо 59% при реципиенти на повече от 65 години. Независимо от това, трансплантацията на бъбреците от възрастни донори на възрастни реципиенти е възможна с приемливи проценти на успех. Значението на HLA- съвместимостта не е ясно в тази "възрастни за възрастни" група. [71]

12.3. Период на студена исхемия

Краткото време студена исхемия играе важна роля за успеха на бъбречната трансплантация от трупни донори. Въпреки това, преживяемостта на присадката се повлиява само незначително от период на исхемия до 24 часа, но HLA съвместимостта има значителен ефект върху резултатите, дори и при много кратко исхемично време. В сравнение с другите разтвори за съхранение, разтворът на Университета на Уисконсин (UW) е свързан със значително по-добри резултати с период на исхемия > 24 ч (7).

[185]

ХІІІ. Усложнения

Свързаните с бъбречната трансплантация усложнения са ранни и късни. Ранните биват:

Забавена функция на графта - варира според донора, реципиента и трансплантационните характеристики. Налице са някои особености. Забавената функция на графта е рядко при бъбреци от живи донори, вероятно поради по-краткия период на студена исхемия, т.е. времето между перфузията на графта с ледено студения консервиращ разтвор и реперфузията с кръв от реципиента. За трупните бъбреци, времето на студена исхемия остава най-добрият предсказващ фактор на забавената функция на графта. Повечето бъбреци със забавена функция обикновено започват да функционират в последствие, но

се приема , че имат по-къс живот от тези започнали да функционират веднага. [19,33]

Усложнения свързани със съдовете и уретера. Бъбречно артериална тромбоза възниква при около 1% от трансплантираните, обикновено при артерии с малък калибър. Нефректомията на графта е показана особено ако тромбозата е в ранния следоперативен период.

Артериални стеноза се проявява при 2-10% от случаите , може да настъпи в рамките на месеци или години след трансплантацията и е свързана с рязка поява на хипертония. За диагнозата от помощ е доплеровото изследване на съдовете, но за потвърждение се прави ангиография за да се потвърди присъствието на стеноза и да се изключи проксимално съдово заболяване. Ангиографията с въглероден дииоксид е особено полезна при пациенти с ХБН тъй като се избягва контрастната нефротоксичност. Лечението на артериалните стенози все повече се обръна към перкутанните техники, включително ангиопластика и позициониране на стент. [9]

Венозна тромбоза се среща в 0.5-4% от случаите. Тромбоза на основните бъбречна вена е била лекувана успешно в редки случаи с тромболитична средства, въпреки че е налице инфаркт на графта още преди диагностицирането на тромбозата. Графтовия инфаркт може да настъпи като резултат от запушване както на артерии така и на вени; Обикновено това състояние изисква извършването на нефректомия.

Тромбоза, свързана със сепсис води до значителна смъртност.

Необходимо е извършването на нефректомия по спешност. [26,27]

Уретерната обструкция е най-честия проблем от страна на пиклочните пътища свързани с трансплантацията. Тя може да се появи рано или късно. Ранна обструкция може да е от дисталната

част на уретера, да е причинена от съсирек, отоци, или технически проблеми, свързани с уретероцистостомията. Когато поставянето на фолиев катетър в уретрата и изчаквателното поведение не дават резултат трябва да се направи хирургична корекция на цистонеостомията. Късната обструкция, когато не е причинена от външна компресия (напр. лимфоцеле, бременност), обикновено се асоциира с фиброза или нефролитиаза. Лечението изисква поставянето на уретерен стент и дилатация на стеснението.

Изтичане на урина може да е налице на всяко ниво от пикочните пътища, от бъбречното легенче до уретрата. Съмнение за изтичане на урина има тогава когато пациента е с добра функция на графта и развива изтичане на течност от раната или коремна болка и перинеално подуване, обикновено в рамките на един месец от трансплантацията. Течността изтичаща от раната може да се събере и да се изледва за креатинин. Нуклеарните образни методики за най-чувствителни за доказване на това състояние. Малки мехурни течове често могат да бъдат коригирани трансуретрално чрез декомпресия с Фолиев катетър. Големи и по-проксимална течове обикновено изискват експлорация и хирургична корекция.

Изтичане на лимфа от периваскуларните лимфни съдове може да доведе до значителни колекции от лимфа между долния полюс на трансплантирания бъбрек и пикочния мехур. Лимфоцелето може да се прояви като подуване, болка и нарушена бъбречна функция в рамките на първата година след трансплантацията. Компютърно-аксиално сканиране показва колекцията добре и се използва, за да се улесни лечението. Аспирация понякога решава проблема, но

продължителната катетеризация е свързана със сериозен риск от инфекция. Склеротерапия с 10% разтвор на йод повидон може да бъде успешно при по-малки колекции, но лимфоцелето често има висок процент на рецидивност. Частичен успех е установен при инсталиране на фибриново лепило, което съдържа гентамицин и йоден разтвор. Въпреки това, златния стандарт е вътрешно отводняване на лимфоцелето в коремната кухина. Това се извършва лапароскопски.

Рискът от опортюнистични инфекции е увеличен. Тези инфекции обикновено са често срещани, причинени от бактерии, включително цитомегаловируси, ВК вируси, гъбички, пневмоциститис кариний, и легионела видове.

С подобрената имunosупресия, остро отхвърляне е по-малък проблем след трансплантация. През първата година след трансплантацията, остро отхвърляне се наблюдава в приблизително 15-25% от пациентите. Отхвърлянето обикновено е асимптоматично, въпреки че понякога се представя с висока температура и болка на мястото на бъбрека. Отхвърлянето обикновено се представя като необяснимо покачване на нивата на серумния креатинин и може да бъде потвърдено с биопсия. Типични биопсични характеристики на остро клетъчно отхвърляне включва лимфоплазматично проникване в бъбречния интерстициум със случайни проникване на туболен епител на тези клетки. Повечето епизоди на отхвърляне могат да бъдат лекувани успешно с кратък курс стероидна терапия в повишени дози. Липсата на отговор на стероидната терапия може да подтикне промяна на лечебната стратегия (например, антилимфоцит антитяло агенти). [18]

Хроничното отхвърляне има имунологични и неимунологични компоненти. Широко приетата класификация за рисковите фактори за прогресивната бъбречна недостатъчност включва първоначална лоша функция на бъбрека и анамнеза за епизоди на остро отхвърляне. [22,10,1,2]

Посттрансплантационния диабет, хипертония, както и хиперлипидемия са усложненията на имunosупресивната терапия. [233,66,181,161,99,127,213,216,122,88,148,201,239,228,153,98,55,67,141,25]

XV. Изводи от обзора

След бъбречна трансплантация прогнозата обикновено е отлична при 1-годишна преживяемост на графта при 80-95% от болните. Много фактори влияят върху очаквания резултат. При наличие на пълна идентичност на човешкия левкоцитен антиген е свързано с отлични резултати, а при пълното разминаване - лоши.

Други фактори също оказват влияние върху резултатите след бъбречна трансплантация - време на студената исхемия, възраст на донора и реципиента, имunosупресивната терапия, сърдечни заболявания, хиперлипидемия и диабет.

XVI. Цел и Задачи

Цел

Чрез клиничен, проспективен анализ да проучим клиничното значение на бъбречното дарство, както и терапевтична роля на бъбречната трансплантация като хирургичен метод за лечение и увеличаване на преживяемостта на болните с краен стадий на хронична бъбречна трансплантация.

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да определиме критерии за подбор и селекция на потенциални донори.

- чрез подробно запознаване с документацията на донора.

-чрез извършване на физикален преглед

-чрез извършване на необходим минимум от лабораторни изследвания

-чрез изследване за наличие на хронични заболявания, онкологични заболявания и системни инфекции.

2. Да създадем алгоритъм за подготовка на пациентите за дарство, както и за реципиенти чрез извършване на необходимия брой лабораторни и образни изследвания.

3. Да изготвим алгоритъм за експлантация на бъбреци от трупен донор.

4. Да изготвим алгоритъм за експлантация на бъбреци от жив донор.

5. Да изготвим алгоритъм за перфузия на експлантираните бъбреци, в зависимост дали:

- са взети при експлантация от трупен донор.

- са взети при експлантация от жив донор.

- са взети при експлантация само на бъбреци.

- са взети при мултиорганна експлантация.

6. Да проучим Хирургичните и Клинични аспекти (проблеми) на бъбречната трансплантация.

7. Да проучим честотата и причините за ревизии след трансплантация.

8. Да проучим влиянието на възраста, пола, вида на експлантацията, вида на съдова и уретерна анастомоза за времето за настъпване на диуреза, в зависимост от това дали трансплантацията е от трупен или жив донор.

9. Да определим влиянието на възраста на донора, пола и съпътстващите заболявания върху хода на трансплантацията.

10. Да определим преживяемостта на графта при пациентите след трансплантация от трупен и жив донор според пола, възраста, времето на диализа, вид на експлантацията, рискови фактори свързани с реципиента, съдовата анастомоза и времето до настъпване на диурезата.

11, Да направим сравнителен анализ на двете групи пациенти – с трансплантация от жив и трупен донор по пол и възраст, както и на тежестта на състоянието им според времето на диализа, предоперативния креатинин и рисковите фактори, свързани с тях.

XVII. Методи на изследване

- 1.** Анамнеза и физикално изследване на болните.
- 2.** Образни изследвания.
- 3.** Лабораторни изследвания.
- 4.** Имунологичен статус.
- 5.** Радиоизотопни изследвания.
- 6.** Мултидисциплинатна оценка и обсъждане на донорите и реципиентите.

Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 17.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Алтернативен анализ** – за сравнение на относителни дялове.

5. **Екзактен тест на Фишер и тест χ^2** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. **Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** - за проверка на разпределенията за нормалност.

7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Mann-Whitney** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. **Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)** – параметричен метод за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

10. **T-тест на Стюдънт** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

11. **Метод на Каплан-Майер** за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието (Генчев Г., Л. Георгиева, П. Димитров Измерители на здравето и болестта, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 37-62.).

12. **Log Rank, Breslow u Tarone-Ware** - тестове за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпване на изследваното събитие.

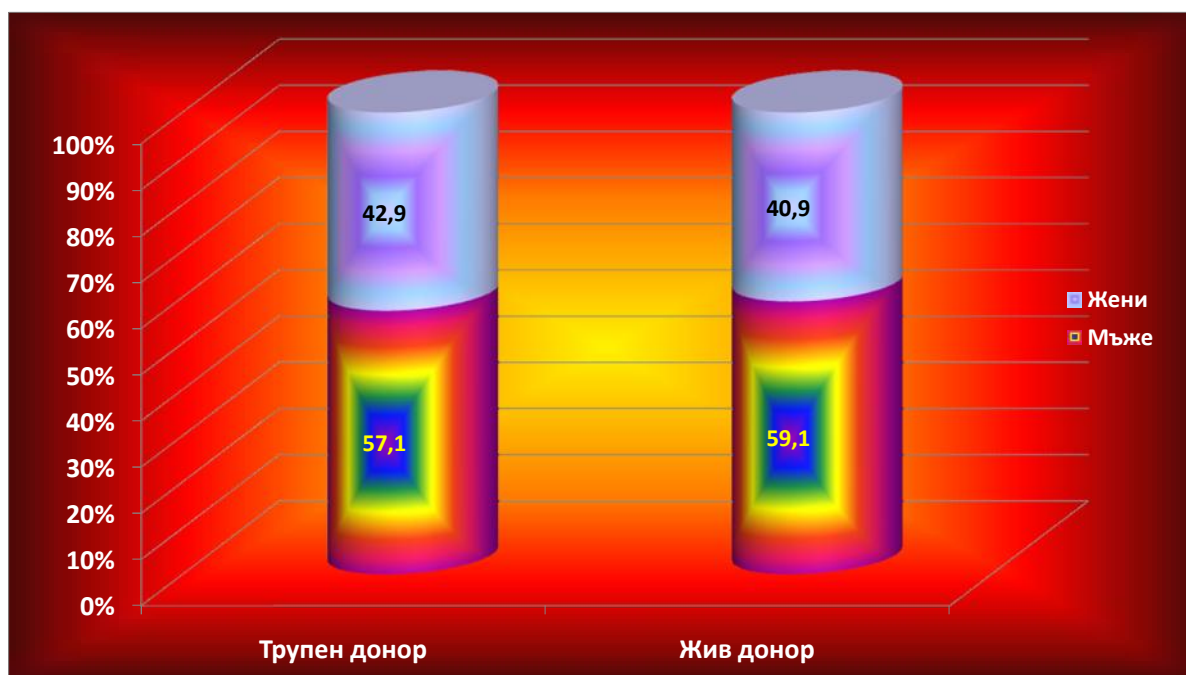
13. **Кокс регресия** за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпване на изследваното събитие.

14. **ROC curve** – за определяне прагови стойности на количествени променливи.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Клиничен контингент

Изследваният контингент включва 107 реципиенти на бъбрек, 63 (58.9%) от които от трупен донор и 44 (41.1%) от жив донор, трансплантирани, лекувани и проследени в Клиника по Урология към УМБАЛ "Александровска" за периода 2005-2009 г. От тях 62 (57.9%) са мъже и 45 (42.1%) – жени. На фиг. 1 е представено честотното разпределение на изследвания контингент по групи и полова принадлежност.



Фигура 1: Разпределение на изследваните пациенти по вид на донора и полова принадлежност

Таблица 1: Разпределение на трансплантациите по вид на донора и година

Година	Трансплантация от				Общо	
	Трупен донор		Жив донор		Брой	%
	Брой	%	Брой	%		
2005	7	11,11	12	27,27	19	17,76
2006	27	42,86	2	4,55	29	27,10
2007	8	12,70	13	29,55	21	19,63
2008	6	9,52	11	25,00	17	15,89
2009	15	23,81	6	13,64	21	19,63
Общо	63	100,00	44	100,00	107	100,00

Средната възраст на реципиентите е $38,72 \pm 11,32$ години в диапазона от 15 до 62 години.

С най-голям относителен дял (30.6%) от трансплантираните мъже са с бъбреци от трупен донор са реципиентите от възрастова група 30-39 и 50-59 години, следвани от 40-49 години с 27.8%, а с най-малък – 0% - 60-69 години (табл. 2 и фиг. 2). При жените с бъбреци от трупен донор най-висок е процентът (37.0%) на възрастова група 40-49 години, следвана от 30-39 и 50-59 години с 29.6%. Във възрастови групи 10-19 и 60-69 години няма нито един представител.

При мъжете с бъбреци от жив донор с най-голям относителен дял (57.7%) са реципиентите от възрастова група 30-39 години, следвани от 20-29 години с 19.2%, а с най-малък - 40-49, 50-59 и 60-69 с по един случай (табл. 2 и фиг. 2). При жените с бъбреци от жив донор най-висок е процентът (50.0%) на възрастова група 20-29

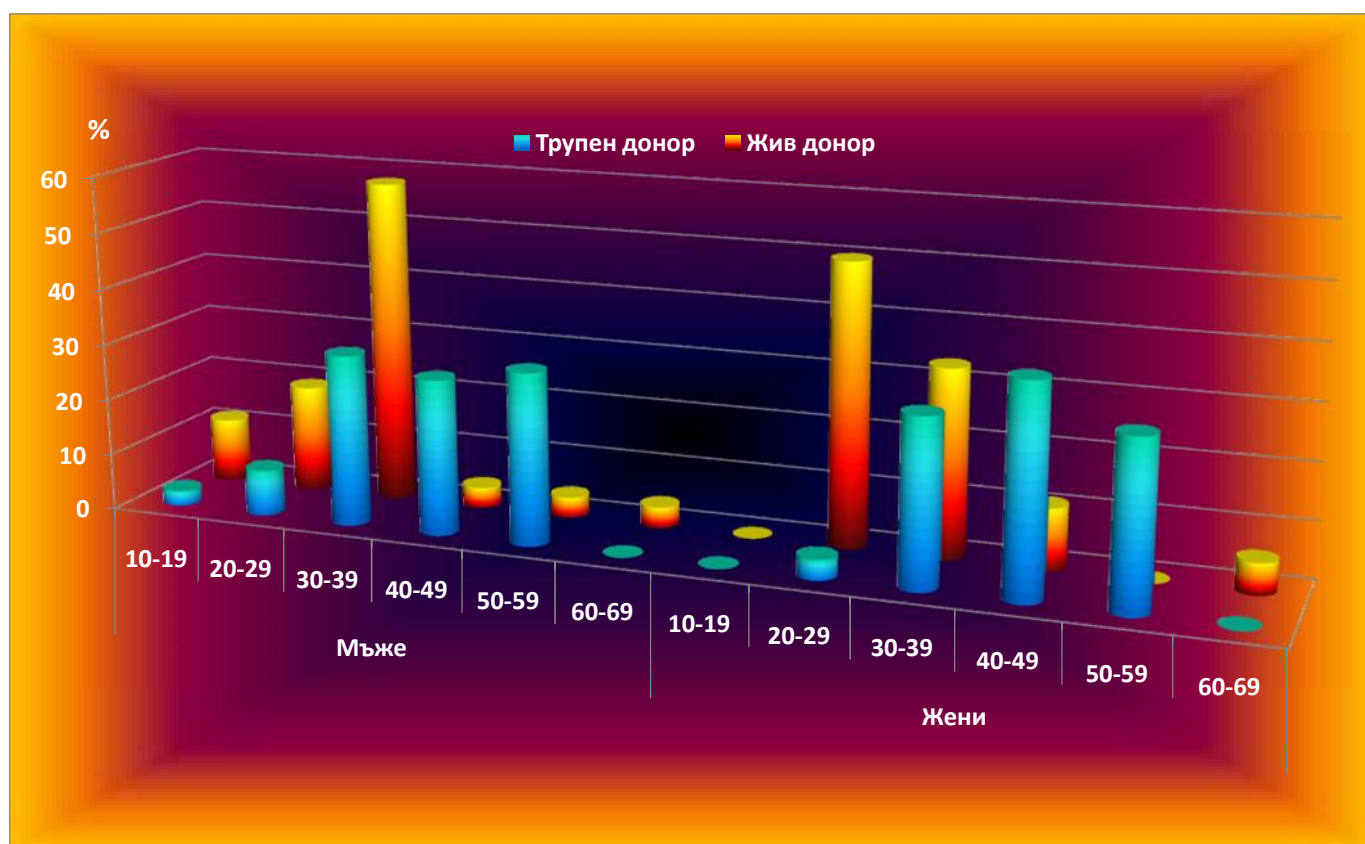
години, следвана от 30-39 години с 33.3%. Във възрастовите групи 10-19 и 50-59 години няма нито един случай.

Таблица 2: Разпределение на реципиентите по групи, пол и възраст

Пол	Възрастова група (год.)	Статистика	Група		Общо
			Трупен донор	Жив донор	
Мъже	10-19	Брой	1	3	4
		%	2,8	11,5	6,5
	20-29	Брой	3	5	8
		%	8,3	19,2	12,9
	30-39	Брой	11	15	26
		%	30,6	57,7	41,9
	40-49	Брой	10	1	11
		%	27,8	3,8	17,7
	50-59	Брой	11	1	12
		%	30,6	3,8	19,4
	60-69	Брой	0	1	1
		%	0	3,8	1,6
	Общо	Брой	36	26	62
		%	100,0	100,0	100,0
Жени	20-29	Брой	1	9	10
		%	3,7	50,0	22,2
	30-39	Брой	8	6	14
		%	29,6	33,3	31,1
	40-49	Брой	10	2	12
		%	37,0	11,1	26,7
	50-59	Брой	8	0	8
		%	29,6	0	17,8
	60-69	Брой	0	1	1
		%	0	5,6	2,2
	Общо	Брой	27	18	45

% 100,0 100,0 100,0

Таблица 3: Разпределение на реципиентите по групи, пол и възраст



Фигура 2: Честотно разпределение на реципиентите по групи, пол и възраст

В нашата клиника изработихме алгоритъм за извършване на трансплантации от жив и трупен донор.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ПОДГОТОВКА НА ПАЦИЕНТИ ЗА БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

I. ЗА ДОНОРА :

1. Урологичен преглед;
2. Имунологичен статус / крос-мач /; Типизация- HLA;
3. Доплер- ехография;
4. Ехокардиография; Консултация с кардиолог;
5. Кръвна група;
6. Урокултура;
7. Консултация с нефролог;
8. Консултация с интернист;
9. Консултация с анестезиолог;
10. Консултация с акушер- гинеколог / ако донора е жена /;
11. Консултация с психиатър;
12. Нотариално заверено писмено съгласие за донорство;
13. Кръвни изследвания / ПКК с диференциално броене, биохимия, ензими, чернодробни проби, СУЕ, коагулационен статус, електролити /;
14. ЕКГ;
15. Рентгенография- бял дроб и сърце;
16. Реновазография;

17. Гамакамера и сцинтиграфия;
18. Вирусни маркери / цитомегаловирус, хепатит В, хепатит С, HIV /;
19. Декларация за здравно осигуряване;
20. Запланува се еритроцитна маса- 1 сак / за деня на операцията /;
21. При анамнестични данни за придружаващи заболявания се провеждат допълнителни консултации;
22. В дена преди бъбречната трансплантация се извършва очистителна клизма.
23. След извеждане от операционната, пациента се включва на мониторен контрол, при необходимост се включва кислород на маска или назален катетър; Поддържат се венозни вливания.

II. ЗА РЕЦИПИЕНТА :

1. Урологичен преглед;
2. Имунологичен статус / крос-мач /. Типизация HLA.
3. Доплер- ехография на кръвоносни съдове ;
4. Ехокардиография; Консултация с кардиолог;
5. Кръвна група ;
6. Консултация с интернист;
7. Консултация с нефролог;
8. Консултация с анестезиолог;
9. Консултация с акушер- гинеколог / ако реципиента е жена /;
10. Урокултура;
11. Ехография на коремни органи;

- 12.Кръвни изследвания /ПКК с диференциално броене, биохимия, ензими, чернодробни проби, електролити, коагулационен статус, СУЕ /;
- 13.ЕКГ;
- 14.Рентгено графия на белите дробове;
- 15.Вирусни маркери / цитомегаловирус, хепатит В и С, HIV /;
- 16.При анамнестични данни за придружаващи заболявания се провеждат допълнителни изследвания;
- 17.Заплануване за предоперативна хемодиализа;
- 18.Ехография на коремни органи;
- 19.Декларация за здравно осигуряване;
- 20.Информирано съгласие на пациента;
- 21.Планува се обезлеукоцитена кръв- 2 сака;
- 22.Уточнява се имуносупресивната и противовъзпалителната терапия
- 23.В деня преди трансплантацията се прави очистителна клизма;
- 24.След извеждане от операционната, пациента се включва на мониторен контрол, при необходимост се включва кислород на маска или назален катетър.Поддържат се венозни вливания /на централен път и периферия /;

Въведохме собствен алгоритъм за експлантация и перфузия на бъбреци, както и собствени правила при извършване на трансплантация.

АЛГОРИТЪМ ЗА ЕКСПЛАНТАЦИЯ НА БЪБРЕЦИ

ТЕХНИКА НА НЕФРЕКТОМИЯТА ПРИ КАДАВЪР

Ако се вземат само бъбреците за двустранна нефректомия се прави дълга инцизия по средната линия, но видимостта се увеличава повече при „кръстообразния” достъп. Целта е да се вземат двата бъбрека с цяла дължина на вената и артерията, като се предпочита съдовете да са с „ патч “ от аортата и вена кава. Този подход намалява възможността за увреждане на акцесорни съдове, които съществуват при 12-15 % от нормалните бъбреци. Използва се „ en blok “ махане на двата бъбрека с интактен сегмент от аортата и долната празна вена. Този подход намалява времето, необходимо за нефректомията, тъй като фината дисекция, необходима за идентификация и изолиране на артериите и вените може да се извърши в условията на студено съхранение след като бъбреците са извадени. Множествени артерии могат да бъдат оставени с маншет от аортата, давайки възможност на трансплантационния хирург да използва единичен Carrel patch за реимплантиране .

При отваряне на корема на донора се прави бърз оглед за изключване на сепсис, неоплазия или друга патология. Тънкото черво и мезентериума се екартират на дясно и задния париетален перитонеум се инцизира върху големите съдове по лигамента на

Траици. Перитонеалната инцизия продължава под цекума покрай десния колон , така че червото да бъде екартирано наляво и нагоре. Дуоденума и панкреаса се екартират нагоре. Обработка се проксималната аорта до над целиачната ос, прекъсвайки и лигирайки горната мезентериална артерия.

Дисталната аорта и вена кава над своите бифуркации се отпрепарират и обикалят поотделно с умбиликална лента или дебела лигатура. Тъй като се вземат само бъбреците, проксималната аорта се обработва по същия начин, давайки възможност за изолация на бъбречната циркулация. След като се постигне проксималната аортна, дистална аортна и дистална кавална оклузия, започва ин- ситу перфузия на бъбреците с охладен до 4 градуса разтвор UW,EURO-KOLLINS или RINGER LAKTAT съдържащ MANITOL (18 г/л) и heparin (20 000 е/л) която се осъществява с канюла поставена в дисталната аорта. Перфузата се оставя да се връща в донорската циркулация през проксималната вена кава. Бъбреците се охлаждат и стават бледи след бърза инфузия на 500-600 мл перфузат,след което перфузията продължава на по-ниска скорост до завършване на процедурата.

Крайната мобилизация на бъбреците се предприема в плана на фасцията на Герота по умерен темп. Отделя се внимание при дисекцията на уретерите, които трябва да бъдат максимално дълги, като се запазва периуретералната тъкан и се избягва дисекция в бъбречния хилус. В латерален план се достига и се оголва гръбначният стълб, като към препарата остават късите гръбначни мускули.

Дисталната аорта и вена кава се прерязват и вдигат напред да се видят лумбалните съдове отзад. Целият блок, който се състои от двата бъбрека, уретерите, аортата и долната празна вена се изважда от корема и се поставя в басейн с охладен перфузионен разтвор. Тогава може да бъде направена по-прецизна дисекция и оценка на анатомията на венозните съдове. Това намалява риска от увреда на артериите и позволява идентифициране на мултиплени ренални артерии. Също на задната масичка, в условията на студено съхранение, бъбреците се промиват с охладен UW разтвор посредством канюла, поставена в бъбречната артерия и свързана с банката с UW разтвор, чрез инфузионна система със съответен дебит. След това се поставят поотделно в стерилен найлонов плик с UW разтвор, плика се завързва и се поставя във втори плик заедно с лед, завързва се и се поставя в трети плик. Така пакетирани бъбреците се поставят в хладилна чанта пълна с лед във вид на скреж. Към нея се прилагат попълнените документи и така се транспортира до центъра, където бъбреците ще бъдат присадени. Преди да се затвори корема се вземат лимфни възли и далак за следващи имунологични изследвания.

ТЕХНИКА НА НЕФРЕКТОМИЯТА ПРИ ЖИВ ДОНОР

Оперативна техника

Достъпът е лумботомия, като се извършва инцизия по хода на дванайсетото ребро. Инцизията продължава медиално по проекцията на пресичането на уретера върху илиачните съдове. Ретроперитонеалното пространство се отваря и гонадалната вена се

лигира и прерязва. Внимателно се отпрепарира уретера до неговото кръстосване с илиачните съдове, като се стремим да взимаме максимално съдове около него. Мястото на пресичането му с илиачните съдове се лигира като проксималната част остава свободна, а дисталната се прошива. След внимателно отпрепариране се стига до бъбречните съдове. Бъбречната артерия не трябва да се прерязва близо до хилуса поради опасност от нарушаване кръвоснабдяването на уретера. При необходимост артерия реналис се взема с пач от аортата когато предоперативно са установени промени в нея /грацилен съд, близкостоящи двойни бъбречни артерии/. Поставя се клампа на бъбречната артерия в близост до аортата, като същата се прерязва. Бъбрекът се отделя и се налага втора клампа на бъбречната вена и същата се прерязва. Понякога се налага вземането на бъбречната вена с пач от вена кава /къса бъбречна вена, близкостоящи двойни бъбречни вени/, чрез което се постига по-добра дължина на бъбречната вена и се създават оптимални условия за последващата бъбречна трансплантация. Бъбрекът се изважда на масичката за обработване. Чуканчетата на съдовете се прошиват и лигираат с подсигурителна лигатура. При десно бъбречна нефректомия се извършва резекция на 12-то ребро. При вземането на бъбрека и започването на неговата перфузия трябва да се постигне максимално минимализиране на топлата исхемия, която трябва да се движи в границите от една до три минути.

Перфузия на бъбрека

След като бъбрека е експлантиран и е поставен в леден разтвор, веднага трябва да се извърши перфузия през а.реналис до изтичането на бистър разтвор от в.реналис. Бъбрекът избелява равномерно като се следи за зони на недостатъчна перфузия. Тук изключително внимание трябва да се обърне при въвеждането на канюлата в бъбречната артерия, така че същата да не се дисецира или по някакъв начин да се травмира нейната интима. Това важи в особена степен при органи с мултипени артерии, чиито калибър е значително по-малък от оригиналната бъбречна артерия. За предпочитане е да се използва "no touch technic", като по този начин не се травмира интимата на бъбречните съдове, а се докосва само адвентицията на артерията. Кагато бъбрека е избелял и от бъбречната вена или вени изтича бистър перфузат, започва предтрансплантационна подготовка на бъбречните съдове или така наречената "bench surgery". Задължително трябва максимално да се остави тлъстина в хилуса, за да не се нарушава лимфния ток и инервацията.

АЛГОРИТЪМ ЗА БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТЕХНИКА НА ОПЕРАЦИЯТА ПРИ РЕЦИПИЕНТА

Преди операцията се дава имуносупресивен медикамент, чийто вид и доза се определя от нефролог. Интраоперативно се инжектира кортикостероид при деклампирането на съдовете.

Поставя се уретрален катетер и пикочния мехур се промива с антисептичен разтвор. Поставя се централен венозен път. Аплицира се антибактериално средство.

Операцията започва с дъговиден разрез на кожата- от спина илиака anteriор супериор до два пръста над ос пубис.

Разрез на фасцията- намира се границата между косата мускулатура и фасцията и се отваря мускулатурата. В преперитонеалната мастна тъкан се намира кордона и се хваща на държалка. Верифицират се епигастралните съдове и се лигират. В горния полюс на раната се отслоява перитонеума и се прави ложе за бъбрека, което се запълва с голяма марля върху която се екартира.

Долу с лигатура се хващат мускулите за кожата и се отваря полето. Отпрепарира се артерия илиака екстарна, като се лигират лимфните съдове върху нея, същото се прави и с вената след като артерията е вдигната на държалки. Вената се вдига на сини държалки. 3000 ед. Хепарин се слагат болус преди венозната анастомоза. По средата на венозната анастомоза се слагат 100 мг Lazix и 25 гр Manitol.

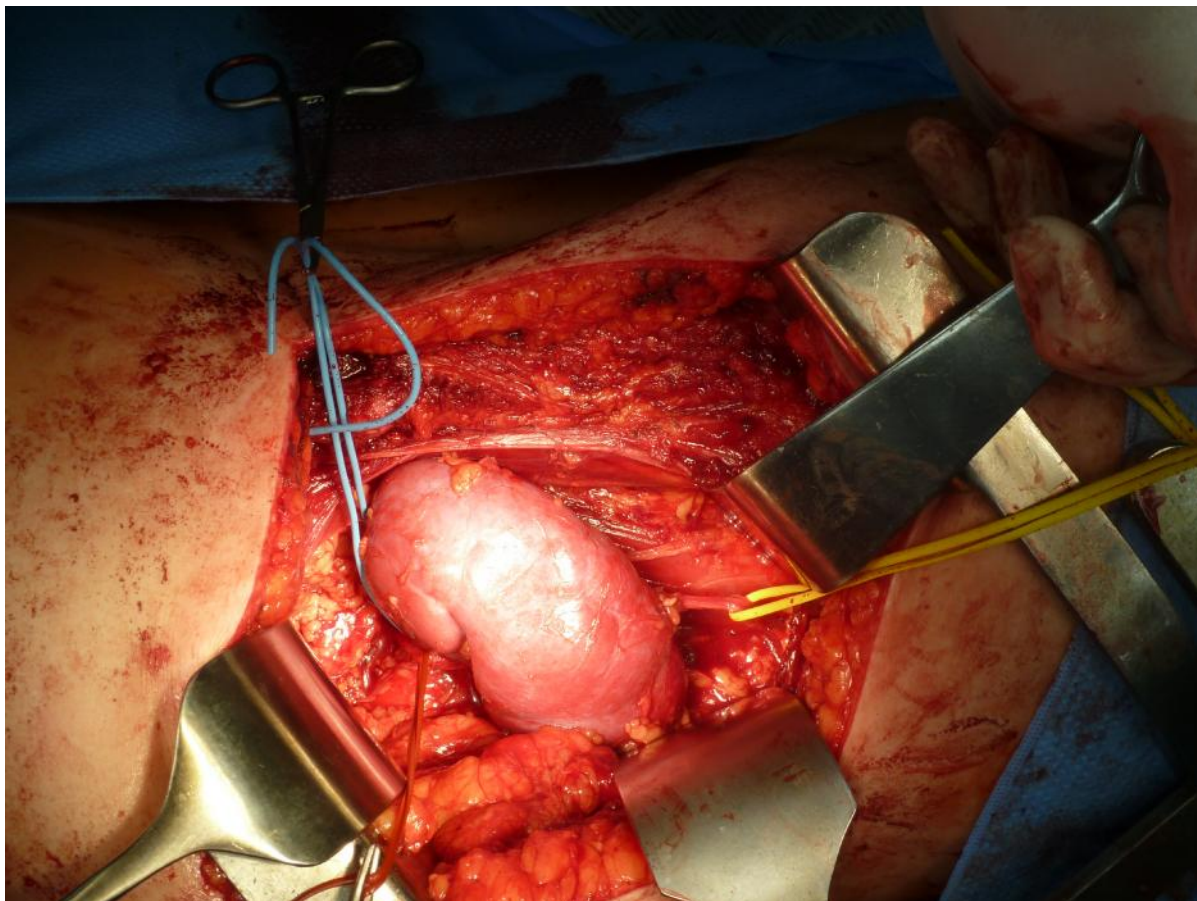
За вената се използва 5/0 пролен а за артерията 6/0.

По време на артериалната анастомоза е необходимо ЦВН да бъде 12 см, ако е нужно се включва допамин или плазмозаместващо средство.

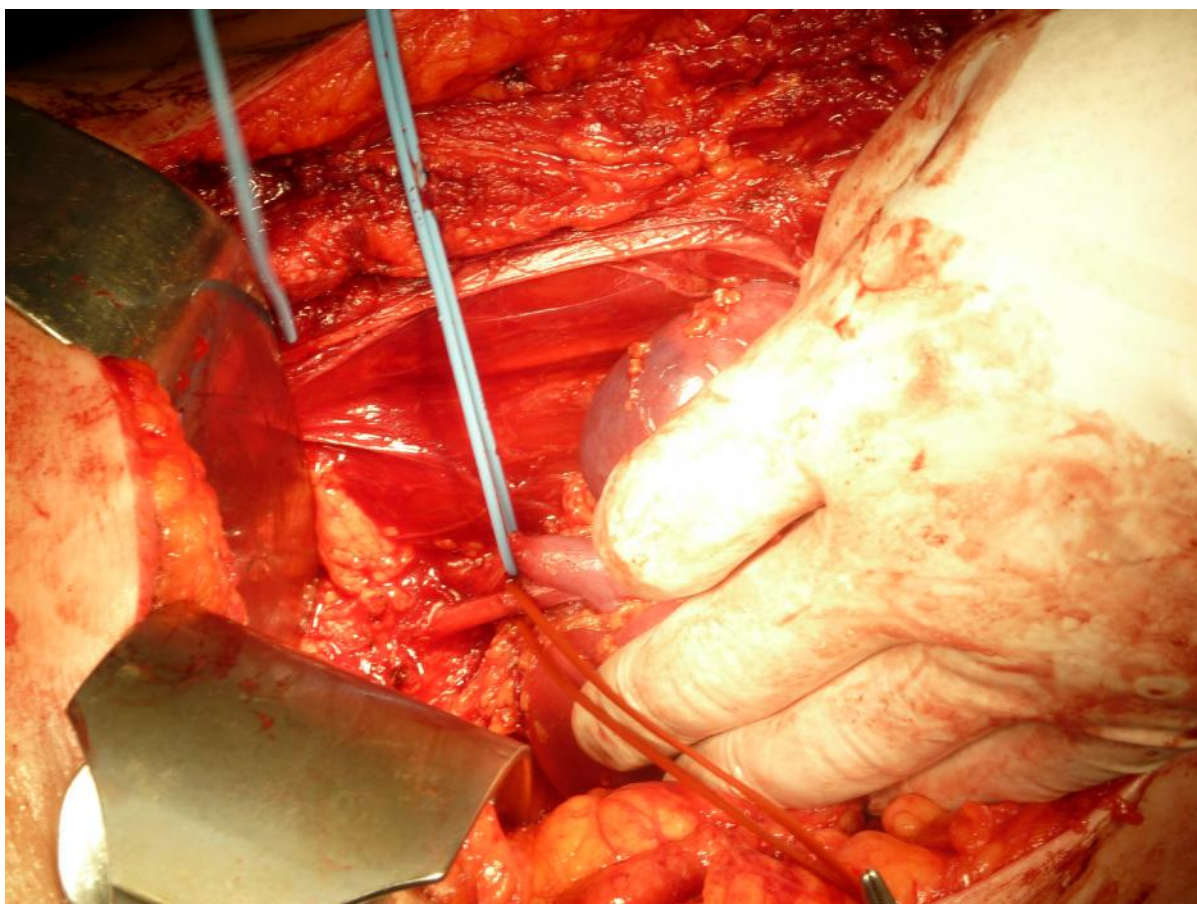
Операторът не вкарва бъбрека обратно, докато артериалното налягане не достигне нормални стойности (120-130 мм живак за систоличното).

Пикочният мехур се раздува с предварително въведен уретрален катетър, след което донорският уретер се имплантира в пикочния

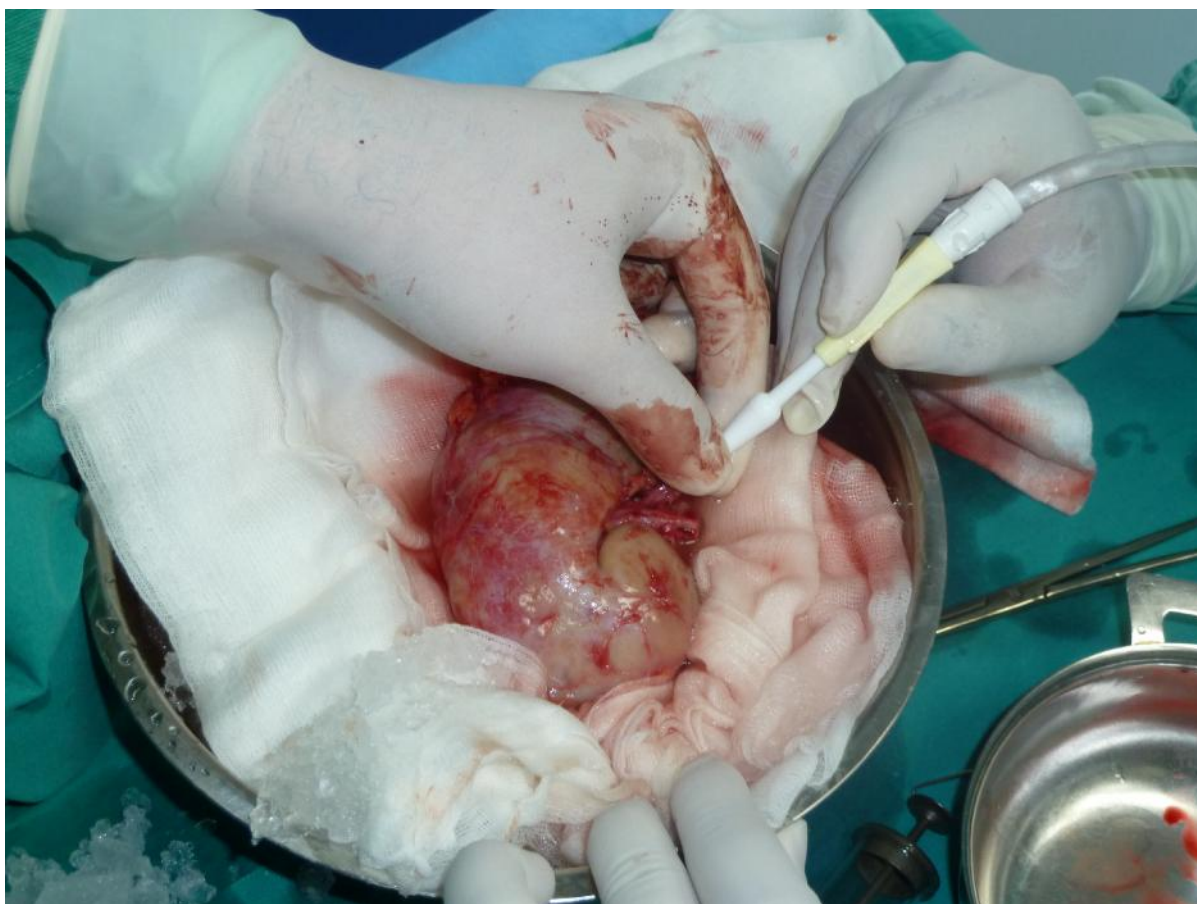
мехур по антирефлуксен механизъм. Раната се затваря послойно след поставяне на дрен на декливно място.



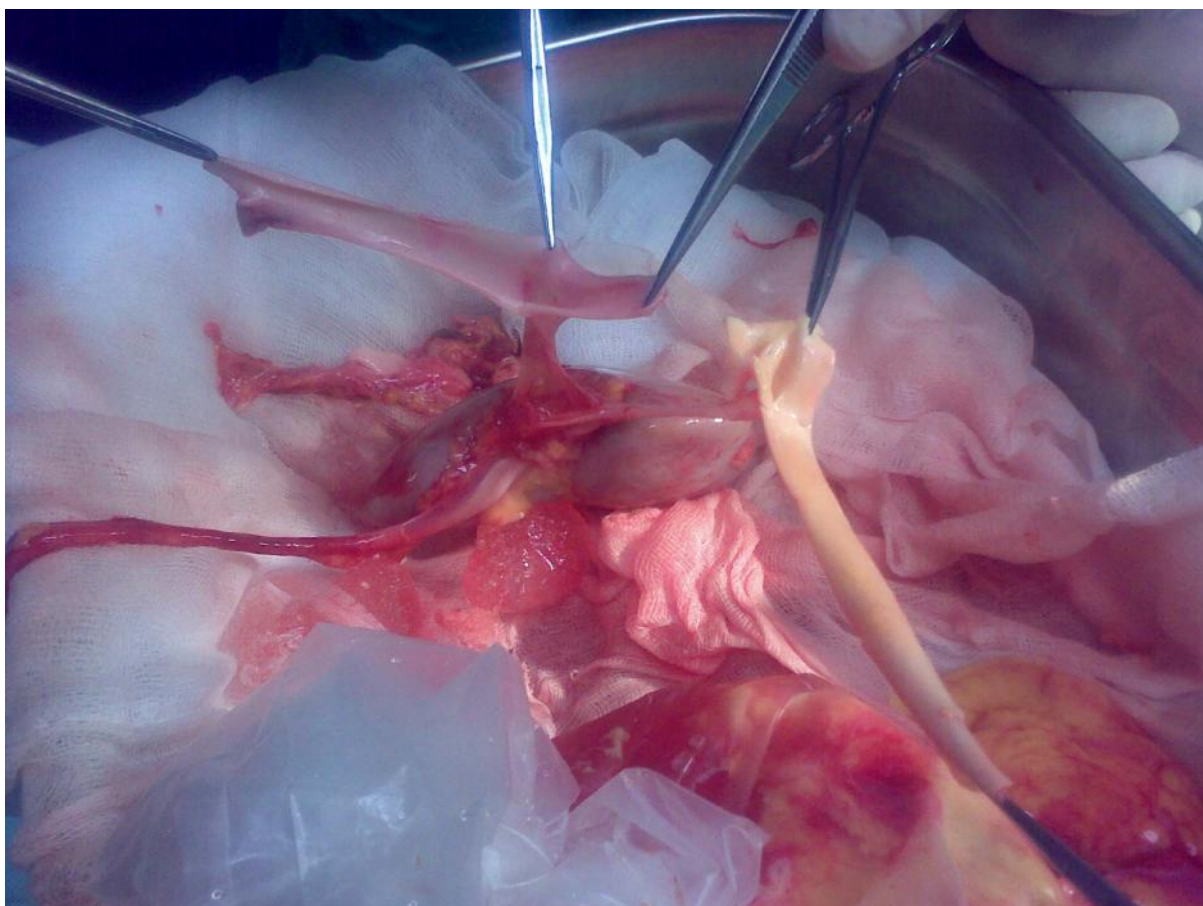
Фигура 3: Отпрепариране на бъбречните съдове и уретера на бъбрек на жив донор



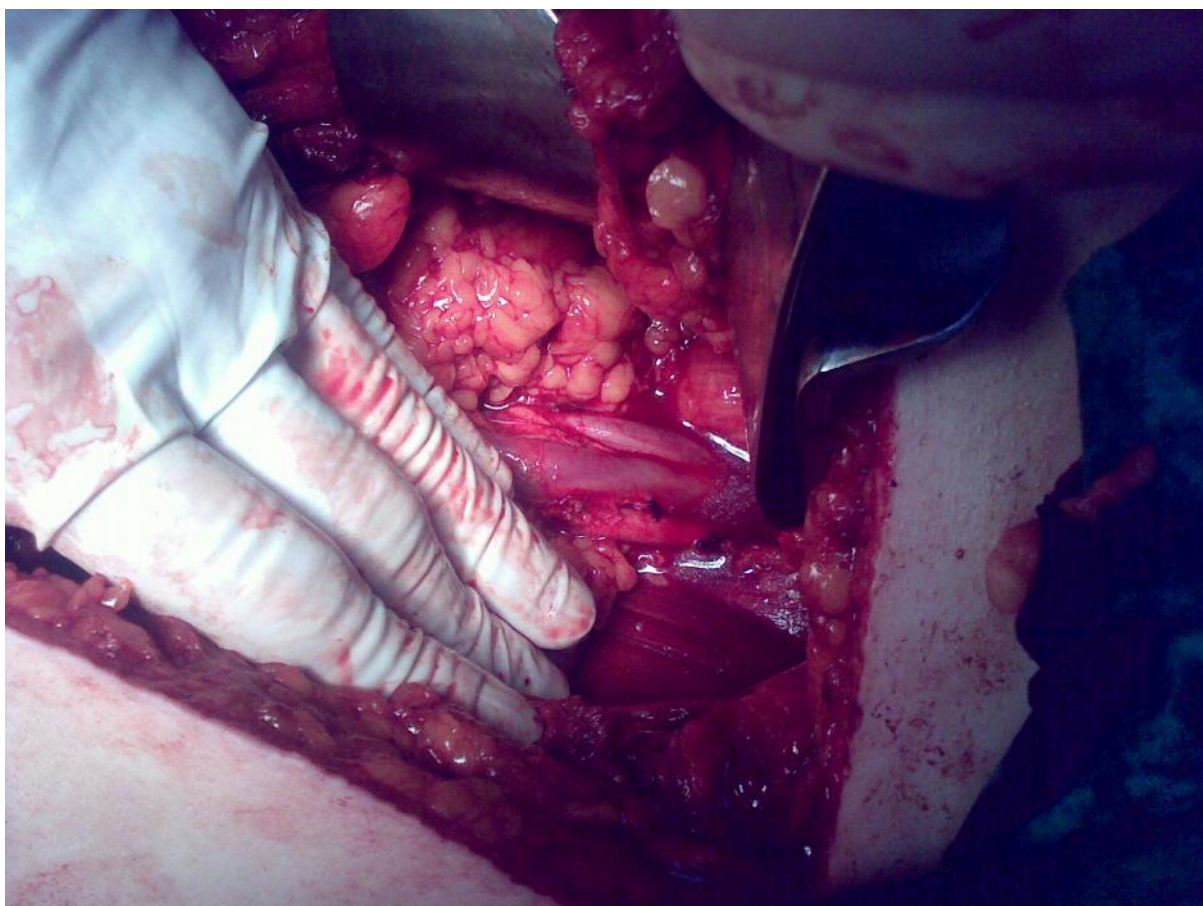
Фигура 4: Отпрепариране на бъбречните съдове на бъбрек на жив донор



Фигура 5: Перфузия на бъбрек



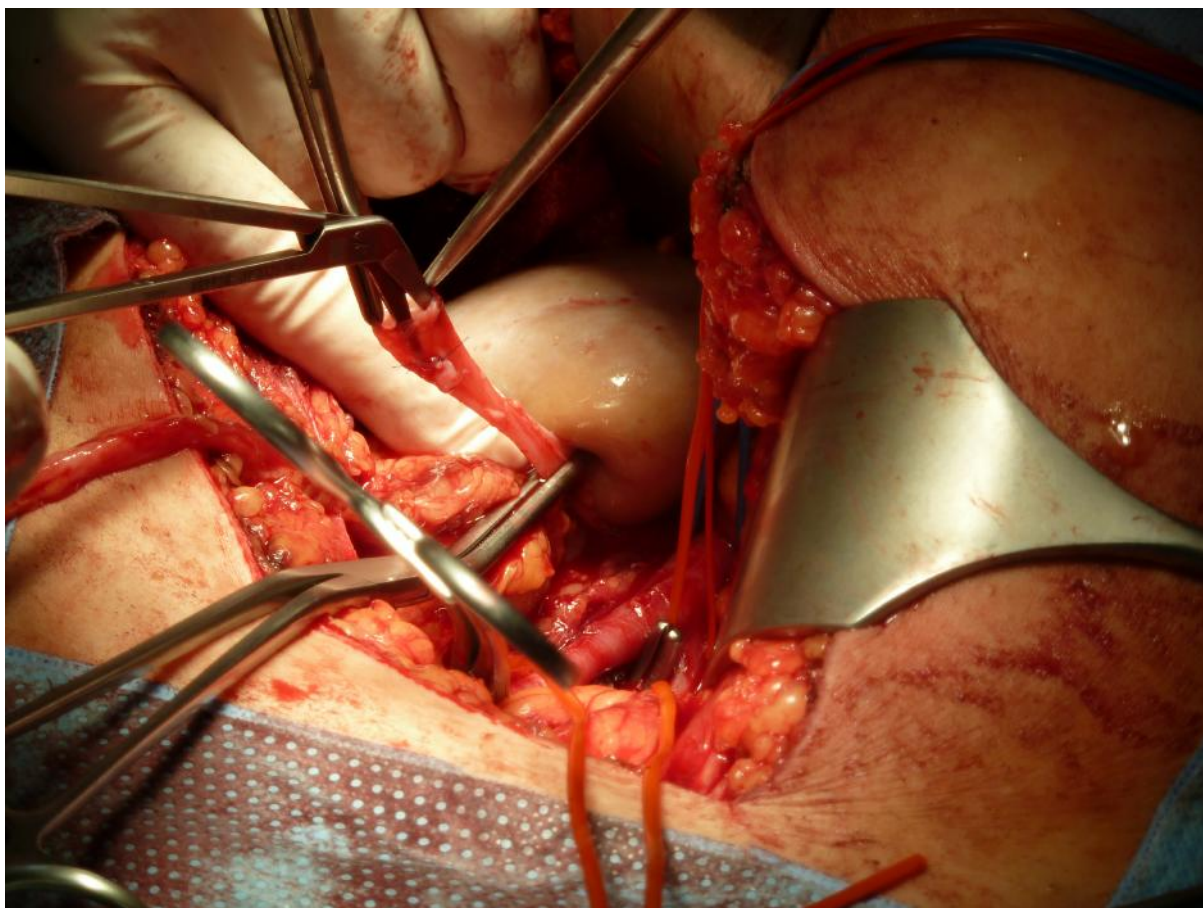
Фигура 6: Подготовка на бъбречните съдове



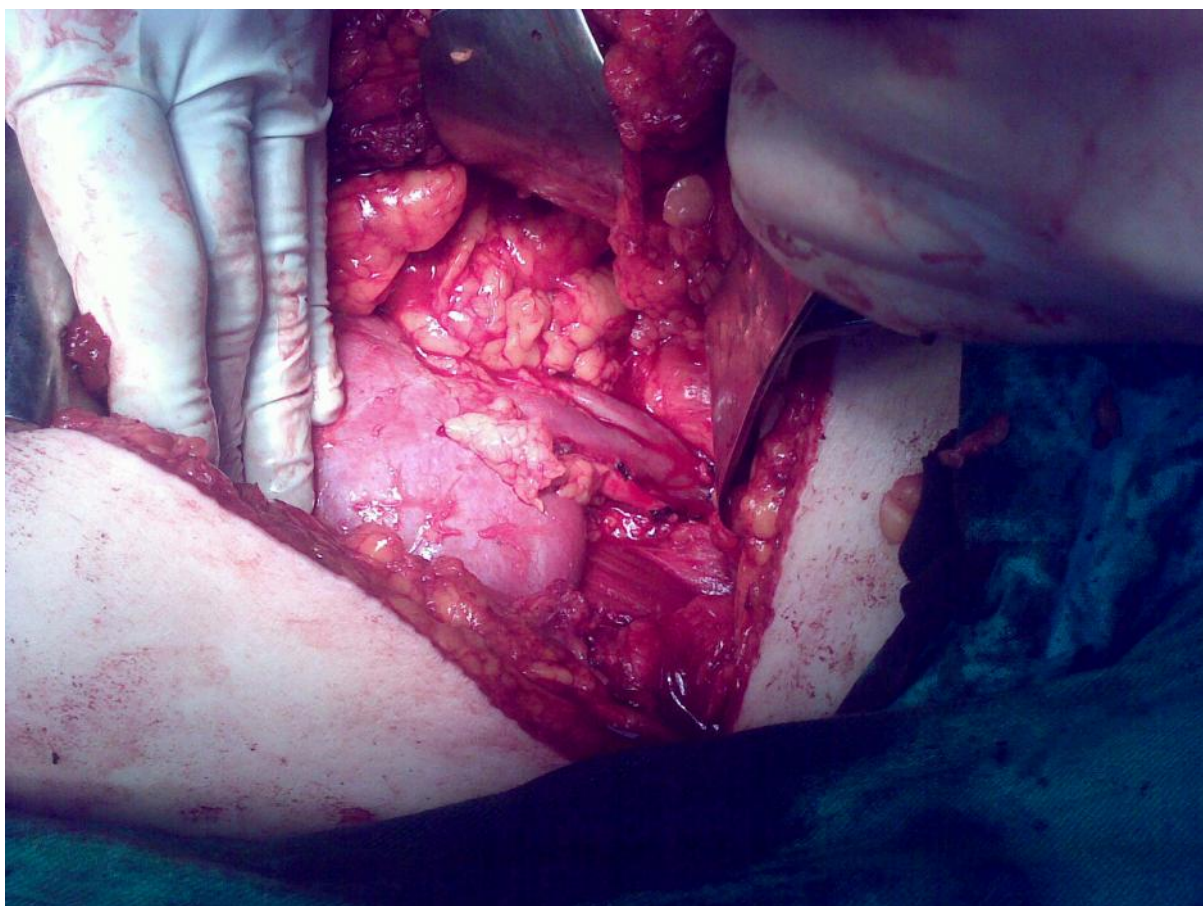
Фигура 7: Отпрепариране на илиачните съдове и подготовка за трансплантация



Фигура 8: Поставяне на графта в илиачната ямка



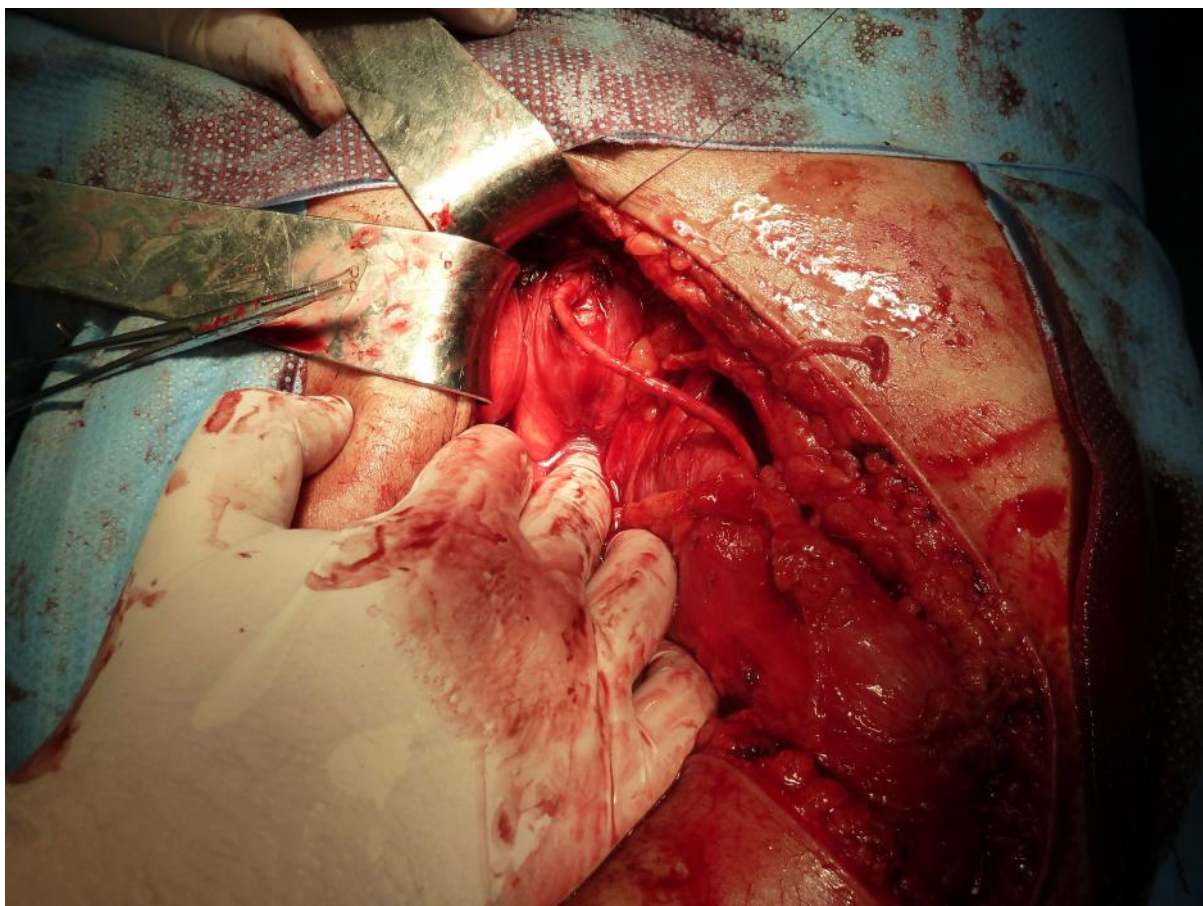
Фигура 9: Подготовка на бъбречната вена за анастомоза с илиачната вена



Фигура 10: Анастомоза на бъбречните съдове



Фигура 11: Подготовка на пикочния мехур за извършване на анстомоза на уретера

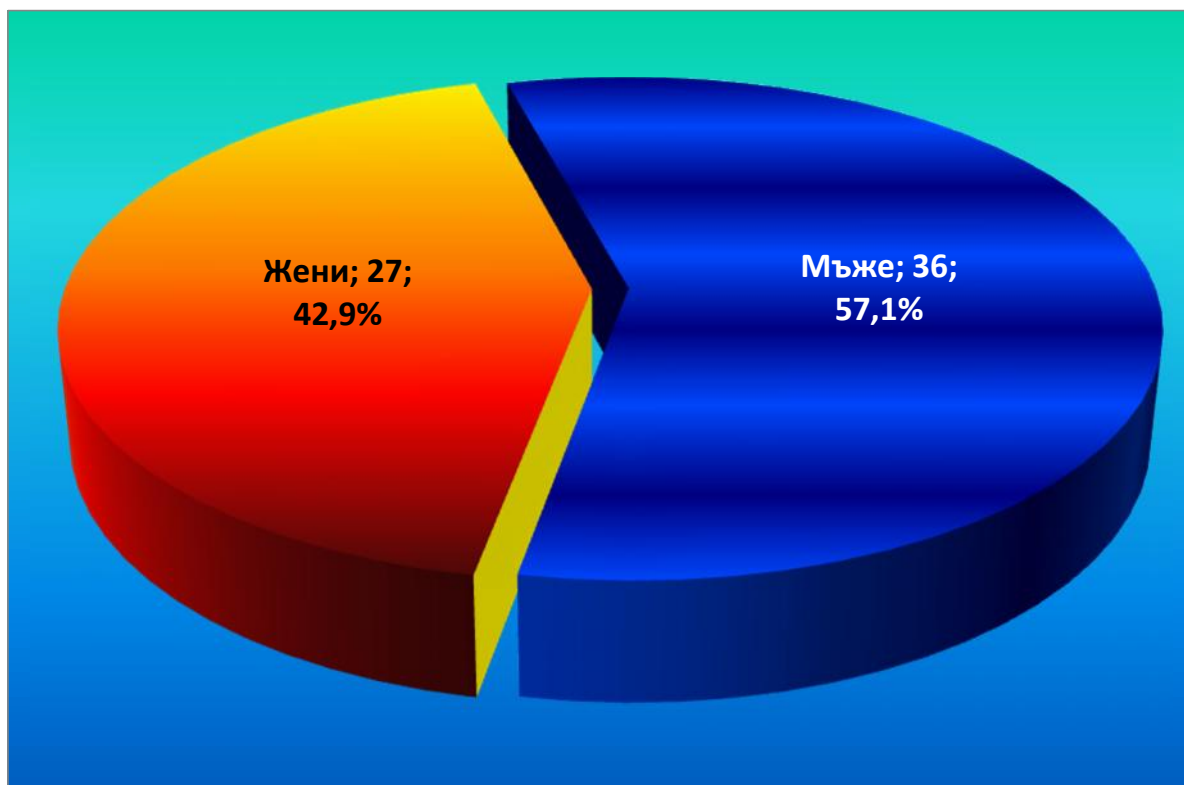


Фигура 12: Анастомоза на уретера по метода на Грегоар II

РЕЗУЛТАТИ

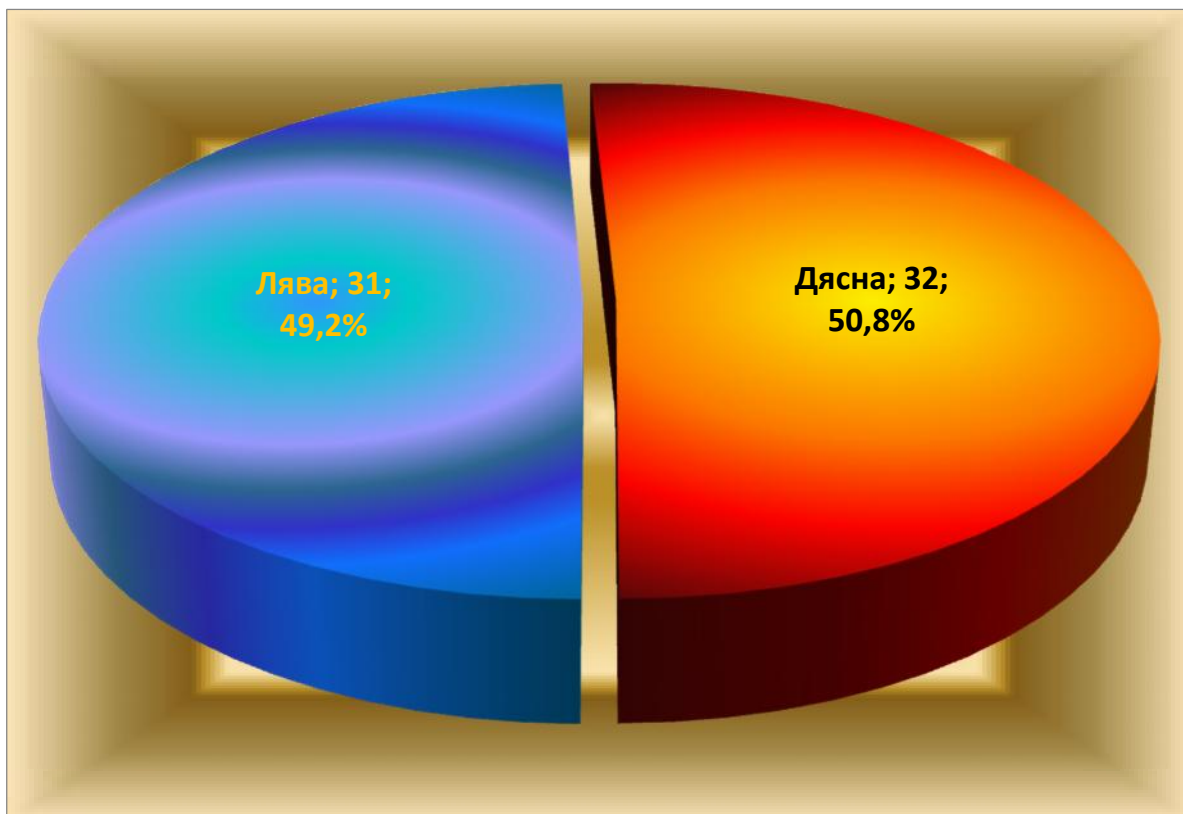
Реципиенти от трупни донори

Реципиентите от трупен донор са 63 със средна възраст 43.30 ± 9.87 години в диапазона 19-58 години. От тях 36 (57.1%) са мъже, а 27 (42.9%) – жени (фиг. 3).



Фигура 13: Разпределение на реципиентите от трупен донор по полова принадлежност

От фиг. 4 се вижда, че трансплантациите са били равномерно разпределени от двете страни с незначителен превес на дясната страна – 32:31.



Фигура 14: Разпределение на рецепиентите от трупен донор по страна на трансплантацията

РЕВИЗИИ

Общо при 12 болни (19%) се наложи извършване на постоперативна ревизия. Преобладаващата част от реципиентите са били без ревизии – 51 (80.95%), следвани от 5 случая (7.94%) на кървене и 5 случая (7.94%) с ревизии поради изтичане на урина. Има и два единични случая на ревизии поради изтичане на лимфа и друга причина (табл. 3).

Таблица 4: Честотно разпределение на пациентите по ревизии

Ревизии	Брой	%	Sp
Без ревизии	51	80,95	4,95
Поради кървене	5	7,94	3,41
Поради изтичане на урина	5	7,94	3,41
Поради изтичане на лимфа	1	1,59	1,57
Поради друга причина	1	1,59	1,57
Общо	63	100,00	

Фактори, свързани с честотата и вида на ревизиите

Време на диализа

На табл. 4 са показани средното време на диализа (в месеци) разбити по вид на ревизиите. Малкият брой случаи в отделните категории не позволява направата на достоверни статистически изводи, затова всички категории на ревизиите бяха разделени на две групи – без и с ревизия. Проведеният сравнителен анализ не показва наличие на сигнификантна разлика между времената на диализа в двете групи, макар че в алгебричен палн реципиентите с ревизия имат с около 9 месеца по-дълго средно време на диализа (табл. 5).

Таблица 5: Анализ на зависимостта между ревизиите и времето на диализа

Ревизии	Време на диализа (месеци)		
	n	\bar{x}	SD
Без ревизии	51	45,65	31,09
Поради кървене	5	44,40	21,47
Поради изтичане на урина	5	64,80	30,12
Поради изтичане на лимфа	1	48,00	.
Поради друга причина	1	60,00	.

Таблица 6: Сравнителен анализ на времето на диализа според показателя ревизия

Показател	Без ревизия			С ревизия			p
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD	
Време на диализа (месеци)	51	45,65	31,09	12	54,50	24,47	0,187

Таблица 7: Честотно разпределение на рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой пациенти	%	Sp
ССЗ + АХ	1	1,59	1,57
ССЗ + АХ + анемия	2	3,17	2,21
АХ	10	15,87	4,60
АХ + Диабет	1	1,59	1,57
АХ + Неврологични заболявания	1	1,59	1,57
АХ + анемия	38	60,32	6,16
АХ + анемия + Диабет	1	1,59	1,57
АХ + анемия + Хепатит	1	1,59	1,57
АХ + анемия + Инфекции	1	1,59	1,57
Анемия	2	3,17	2,21
Диабет + АХ	1	1,59	1,57
Инфекции + АХ + анемия	1	1,59	1,57
АХ + диабет + анемия	3	4,76	2,68
Общо	63	100,00	

Таблица 8: Анализ на връзката между РФ и ревизиите

Рисков фактор	Статистика	Ревизия поради					Общо
		Без	Кървене	Изтичане на урина	Изтичане на лимфа	Друга причина	
ССЗ	Брой	2	1	0	0	0	3
	%	3,45	16,67	0	0	0	4,11
АХ	Брой	9	2	2	0	1	14
	%	15,52	33,33	28,57	0	100,00	19,18
АХ + анемия	Брой	40	2	2	0	0	44
	%	68,97	33,33	28,57	0	0	60,27
Анемия	Брой	1	0	1	0	0	2
	%	1,72	0	14,29	0	0	2,74
Диабет	Брой	2	0	1	0	0	3
	%	3,45	0	14,29	0	0	4,11
Хепатит	Брой	0	0	1	0	0	1
	%	0,00	0	14,29	0	0	1,37
Инфекции	Брой	2	0	0	0	0	2
	%	3,45	0	0	0	0	2,74
АХ + диабет + анемия	Брой	1	1	0	1	0	3
	%	1,72	16,67	0	100,00	0	4,11
Неврологични заболявания	Брой	1	0	0	0	0	1
	%	1,72	0	0	0	0	1,37
Общо	Брой	58	6	7	1	1	73
	%	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Забележка – общия сбор на РФ надхвърля броя на пациентите, тъй като 10 реципиенти са имали по два рискови фактора

За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между рисковите фактори, свързани с

реципиентите и ревизиите беше направено групирането, показано на табл. 8. От таблицата се вижда, че връзката между двата показателя е сигнификантна и се изразява в по-висок относителен дял на рисковия фактор АХ+анемия при липса на ревизии, а на останалите РФ и комбинации между тях - при тяхното наличие.

Таблица 9: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и ревизиите

Рискови фактори, свързани с реципиента	Ревизии				p
	Без		С ревизии		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	35	68,6	3	25,0	0,007
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	16	31,4	9	75,0	

Страна на трансплантацията

Сигнификантна връзка между страната на трансплантацията и ревизиите не бе установена (табл. 9 и 10), дори и след обединението на показателя ревизии само в две категории.

Таблица 10: Честотно разпределение на ревизиите по страна на трансплантацията

Ревизии	Статистика	Страна на трансплантация		p
		Лява	Дясна	
Без ревизии	Брой	25	26	n.s.
	%	80,6	81,3	
Поради кървене	Брой	4	1	n.s.
	%	12,9	3,1	
Поради изтичане на урина	Брой	1	4	n.s.
	%	3,2	12,5	
Поради изтичане на лимфа	Брой	1	0	n.s.
	%	3,2	0	
Поради друга причина	Брой	0	1	n.s.
	%	0	3,1	
Общо	Брой	31	32	
	%	100,0	100,0	

Таблица 11: Честотно разпределение на ревизиите по страна на трансплантацията

Ревизии	Статистика	Страна на трансплантация		p
		Лява	Дясна	
Без ревизии	Брой	25	26	n.s.
	%	80,6	81,3	
С ревизии	Брой	6	6	
	%	19,4	18,8	
Общо	Брой	31	32	
	%	100,0	100,0	

Вид на експлантацията

В повечето случаи са преобладавали експлантации само на бъбреци – 37 (58.7%) срещу 26 (41.3%) мултиорганни експлантации. Статистически значима връзка между ревизиите и вида на експлантацията не бе установена (табл. 11 и 12), дори и след обединението на показателя ревизии само в две категории.

Таблица 12: Честотно разпределение на ревизиите по вид на експлантацията

Ревизии	Статистика	Вид на експлантацията		p
		Само бъбреци	Мулти-органна	
Без ревизии	Брой	31	20	n.s.
	%	83,8	76,9	
Поради кървене	Брой	2	3	n.s.
	%	5,4	11,5	
Поради изтичане на урина	Брой	3	2	n.s.
	%	8,1	7,7	
Поради изтичане на лимфа	Брой	0	1	n.s.
	%	0	3,8	
Поради друга причина	Брой	1	0	n.s.
	%	2,7	0	
Общо	Брой	37	26	
	%	100,0	100,0	

Таблица 13: Честотно разпределение на ревизиите по вид на експлантацията

Ревизии	Статистика	Вид на експлантацията		p
		Само бъбреци	Мулти-органна	
Без ревизии	Брой	31	20	n.s.
	%	83,8	76,9	
С ревизии	Брой	6	6	
	%	16,2	23,1	
Общо	Брой	37	26	
	%	100,0	100,0	

Венозна и артериална анастомоза

Венозната анастомоза при всички реципиенти от трупен донор е била “край в страна”, поради което е невъзможно да се търси връзка с показателя ревизии.

Артериалната анастомоза

При 57 (90.4%) от реципиентите артериалната анастомоза е била “край в страна”, а при 6 болни (9.5%), поради неблагоприятни анатомични или съдови особености е избрана артериална анастомоза директно с артерия илиака интерна – “край в край”. Сигнификантна връзка между ревизиите и вида на артериалната анастомоза не бе установена (табл. 13 и 14), дори и след обединението на показателя ревизии само в две категории.

Уретерна анастомоза

Почти при всички реципиенти – 62 (98.4%) уретерната анастомоза е била “Лиш-Грегоар”, а само при един (1.6%) – “уретеро-уретерална”. Поради тази причина не бе установено наличие на статистически значима връзка между ревизиите и вида на венозната анастомоза (табл. 15 и 16), дори и след обединението на показателя ревизии само в две категории.

Таблица 14: Честотно разпределение на ревизиите по вид на венозната анастомоза

Ревизии	Статистика	Венозна анастомоза		P
		Край в страна		
Без ревизии	Брой	57		n.s.
	%	90,4		
Поради кървене	Брой	3		n.s.
	%	4,7		
Поради изтичане на урина	Брой	2		n.s.
	%	3,1		
Поради изтичане на лимфа	Брой	1		n.s.
	%	1,6		
Поради друга причина	Брой	0		n.s.
	%	0		
Общо	Брой	63		
	%	100,0		

Таблица 15: Честотно разпределение на ревизиите по вид на венозната анастомоза

Ревизии	Статистика	Венозна анастомоза		P
		Край в край	Край в страна	
Без ревизии	Брой	46	5	n.s.
	%	80,7	83,3	
С ревизии	Брой	11	1	
	%	19,3	16,7	
Общо	Брой	57	6	
	%	100,0	100,0	

Таблица 16: Честотно разпределение на ревизиите по вид на уретерната анастомоза

Ревизии	Статистика	Уретерна анастомоза		p
		Лиш-Грегоар	Уретеро-уретерална	
Без ревизии	Брой	51	0	n.s.
	%	82,3	0	
Поради кървене	Брой	4	1	n.s.
	%	6,5	100,0	
Поради изтичане на урина	Брой	5	0	n.s.
	%	8,1	0	
Поради изтичане на лимфа	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
Поради друга причина	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
Общо	Брой	62	1	
	%	100,0	100,0	

Таблица 17: Честотно разпределение на ревизиите по вид на уретерната анастомоза

Ревизии	Статистика	Уретерна анастомоза		p
		Лиш-Грегоар	Уретеро-уретерална	
Без ревизии	Брой	51	0	n.s.
	%	82,3	0	
С ревизии	Брой	11	1	
	%	17,7	100,0	
Общо	Брой	62	1	
	%	100,0	100,0	

Съдови аномалии на графта няма при 100% от реципиентите от трупен донор.

УСЛОЖНЕНИЯ

Усложнения на реципиента при трансплантацията

Само двама (3.17%) от реципиентите са имали усложнения при трансплантацията, което прави невъзможно търсенето на връзка с останалите изследвани признаци (табл. 17).

Таблица 18: Честотно разпределение на усложненията при трансплантацията

Усложнения при трансплантацията	Брой пациенти	%	Sp
Без усложнения	61	96,83	2,21
Кървене	2	3,17	2,21
Общо	63	100,00	0,00

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията

От табл. 18 се вижда, че около $\frac{3}{4}$ от реципиентите са без ранни усложнения след трансплантацията. Общо при 16 болни (25.3%) сме наблюдавали усложнения от различен характер. Най-често срещаното усложнение е кървенето – при 8 (12.70%) от пациентите, следвано от изтичане на урина при 4 (6.35%). При търсенето на връзка между този показател и останалите признаци реципиентите бяха обединени в три групи: “без ранни усложнения”, “кървене” и “други”.

Време на диализа

Анализът на зависимостта между вида на ранните усложнения след трансплантацията и времето на диализа показва, че категорията “други” включваща по-тежките усложнения е свързана с по-голямо време на диализа спрямо останалите категории, като разликата с “без усложнения” има сигнификантен характер (табл. 19).

Таблица 19: Честотно разпределение на ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията	Брой пациенти	%	Sp
Без усложнения	47	74,60	5,48
Кървене	8	12,70	4,19
Лимфорея	2	3,17	2,21
Изтичане на урина	4	6,35	3,07
Тромбоза на бъбречна артерия	1	1,59	1,57
Тромбоза на бъбречна вена	1	1,59	1,57
Общо	63	100,00	

Таблица 20: Анализ на зависимостта между ранните усложнения на реципиента след трансплантацията и времето на диализа

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията	Време на диализа (месеци)		
	n	\bar{X}	SD
Без	47	42,34 ^a	28,61
Кървене	8	50,25 ^{ac}	19,23
Други	8	73,75 ^{bc}	35,09

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

Подробна картина на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията е показана на табл. 20, но сравнително малкият брой случаи в отделните категории не позволява направата на достоверни статистически изводи.

Таблица 21: Анализ на връзката между РФ и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Рисков фактор	Статистика	Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията						Общо
		Без	Кървене	Лимфорея	Изтичане на урина	Тромбоза на бъбречна артерия	Тромбоза на бъбречна вена	
ССЗ	Брой	2	1	0	0	0	0	3
	%	3,77	11,11	0	0	0	0	4,11
АХ	Брой	8	3	0	1	1	1	14
	%	15,09	33,33	0	20,00	50,00	50,00	19,18
АХ + анемия	Брой	37	3	2	2	0	0	44
	%	69,81	33,33	100,00	40,00	0	0	60,27
Анемия	Брой	1	0	0	1	0	0	2
	%	1,89	0	0	20,00	0	0	2,74
Диабет	Брой	2	0	0	0	1	0	3
	%	3,77	0	0	0	50,00	0	4,11
Хепатит	Брой	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	20,00	0	0	1,37
Инфекции	Брой	2	0	0	0	0	0	2
	%	3,77	0	0	0	0	0	2,74
АХ + диабет + анемия	Брой	1	2	0	0	0	0	3
	%	1,89	22,22	0	0	0	0	4,11
Неврологични заболявания	Брой	0	0	0	0	0	1	1
	%	0	0	0	0	0	50,00	1,37
Общо	Брой	53	9	2	5	2	2	73
	%	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Забележка – общия сбор на РФ надхвърля броя на пациентите, тъй като 10 реципиенти са имали по два рискови фактора

За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между рисковите фактори, свързани с реципиентите и ранните усложнения след трансплантацията беше направено групирането, показано на табл. 21. От таблицата се вижда, че връзката между двата показателя е сигнификантна и се изразява в по-висок относителен дял на рисковия фактор АХ+анемия при липсата на ранни усложнения, а на останалите РФ и комбинации между тях – при тяхното наличие.

Таблица 22: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и ранните усложнения след трансплантацията

Рискови фактори, свързани с реципиента	Ранни усложнения след трансплантацията				p
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	32	68,1	6	37,5	0,032
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	15	31,9	10	62,5	

Страна на трансплантацията

Приложеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна връзка между страната на трансплантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 22).

Таблица 23: Анализ на връзката между страна на трансплантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Страна на трансплантация	Статистика	Усложнения		p
		Няма	Има	
Лява	Брой	23	8	n.s.
	%	48,9	50,0	
Дясна	Брой	24	8	
	%	51,1	50,0	
Общо	Брой	47	16	
	%	100,0	100,0	

Вид на експлантацията

Приложеният статистически анализ не установи наличие на статистически значима връзка между вида на експлантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 23).

Таблица 24: Анализ на връзката между вида на експлантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Вид на трансплантация	Статистика	Усложнения		p
		Няма	Има	
Само бъбреци	Брой	26	11	n.s.
	%	55,3	68,8	
Мултиорганна	Брой	21	5	
	%	44,7	31,3	
Общо	Брой	47	16	
	%	100,0	100,0	

Артериална анастомоза

Не бе установено наличие на сигнификантна връзка между вида на артериалната анастомоза и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 24).

Таблица 25: Анализ на връзката между вида на артериалната анастомоза и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Артериална анастомоза	Статистика	Усложнения		P
		Няма	Има	
Край в край	Брой	4	2	n.s.
	%	66,6	33,3	
Край в страна	Брой	47	10	
	%	82,5	17,54	
Общо	Брой	47	16	
	%	100,0	100,0	

Уретерна анастомоза

Вида на уретерната анастомоза също не показва статистически значима връзка с ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 25).

Таблица 26: Анализ на връзката между вида на уретерната анастомоза и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Уретерна анастомоза	Статистика	Усложнения		p
		Няма	Има	
Лиш – гregoар	Брой	47	15	n.s.
	%	100,0	93,8	
Уретеро – уретерална	Брой	0	1	
	%	0	6,3	
Общо	Брой	47	16	
	%	100,0	100,0	

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията

От табл. 26 се вижда, че малкият брой късни усложнения на реципиента след трансплантацията не позволява търсенето на достоверни статистически зависимости с останалите изследвани признаци.

Таблица 27: Честотно разпределение на късните усложнения на реципиента след трансплантацията

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията	Брой	%	Sp
Няма	59	93,65	3,07
Лимфоцеле	2	3,17	2,21
Сепсис	2	3,17	2,21
Общо	63	100,00	

Връзка между нуждата от постоперативна диализа и изследваните параметри

Постоперативно повече от половината 38 (60.3%) трансплантирани се нуждаят от извършване на диализа за различен

период от време. Като основен показател за нуждата за диализа са стойностите на серумния креатинин.

Ние анализирахме, по редица показатели, при кои болни, и според какви предоперативни и постоперативни показатели, би се наложило извършване на посттрансплантационна диализа.

Възраст, време на диализа креатинин преди операция и при изписване

От табл. 27 се вижда, че:

- Средните стойности на показателите възраст, време на диализа креатинин преди операция и при изписване са по-високи за пациентите с необходимост от постоперативна диализа;

- Разликата при времената на диализа е с гранична сигнификантност, а при креатининът с висока статистическа достоверност.

Таблица 28: Сравнителен анализ на възрастта, времето на диализа, креатинина преди операция и при изписване според нуждата от постоперативна диализа

Показател	Нужда от постоперативна диализа						p
	Не			Да			
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD	
Възраст (години)	25	42,80	8,99	38	43,63	10,51	0,746
Време на диализа (месеци)	25	38,60	26,58	38	53,08	31,01	0,055
Предоперативен креатинин	25	631,64	175,50	38	756,11	179,13	0,005
Креатинин при изписване	24	136,17	48,79	37	499,30	266,40	<0,001

Рискови фактори, свързани с реципиента

Подробни резултати на честотното разпределение на този показател и нуждата от постоперативна диализа са показани на табл. 28. За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между двата признака беше направено групирането, показано на табл. 29. От нея се вижда, че връзката между двата показателя няма статистическа значимост.

Таблица 29: Анализ на връзката между РФ и нуждата от постоперативни диализи

Рисков фактор	Статистика	Нужда от постоперативни диализи		Общо
		Не	Да	
ССЗ	Брой	1	2	3
	%	3,57	4,44	4,11
АХ	Брой	6	8	14
	%	21,43	17,78	19,18
АХ + анемия	Брой	18	26	44
	%	64,29	57,78	60,27
Анемия	Брой	1	1	2
	%	3,57	2,22	2,74
Диабет	Брой	2	1	3
	%	7,14	2,22	4,11
Хепатит	Брой	0	1	1
	%	0	2,22	1,37
Инфекции	Брой	0	2	2
	%	0	4,44	2,74
АХ + диабет + анемия	Брой	0	3	3
	%	0	6,67	4,11
Неврологични заболявания	Брой	0	1	1
	%	0	2,22	1,37
Общо	Брой	28	45	73
	%	100,00	100,00	100,00

Забележка – общия сбор на РФ надхвърля броя на пациентите, тъй като 10 реципиенти са имали по два рискови фактора

Таблица 30: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и нуждата от постоперативни диализи

Рискови фактори, свързани с реципиента	Нужда от постоперативни диализи				p
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	16	64,0	22	57,9	0,414
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	9	36,0	16	42,1	

Вид на експлантацията, артериална и уретерна анастомоза

Проведеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна връзка между нуждата от постоперативни диализи и показателите: вид на експлантацията, артериална и уретерна анастомоза (табл. 30-32).

Таблица 31: Честотно разпределение на вида на експлантацията според нуждата от постоперативна диализа

Вид на експлантацията	Статистика	Нужда от постоперативна диализа		p
		Не	Да	
Само бъбреци	Брой	17	20	n.s.
	%	68,0	52,6	
Мултиорганна	Брой	8	18	
	%	32,0	47,4	
Общо	Брой	25	38	
	%	100,0	100,0	

Таблица 32: Честотно разпределение на артериалната анастомоза според нуждата от постоперативна диализа

Артериална анастомоза	Статистика	Нужда от постоперативна диализа		p
		Не	Да	
Край в край	Брой	3	3	n.s.
	%	50,0	50,0	
Край в страна	Брой	22	35	
	%	38,6	61,4	
Общо	Брой	25	38	
	%	100,0	100,0	

Таблица 33: Честотно разпределение на уретерната анастомоза според нуждата от постоперативна диализа

Уретерна анастомоза	Статистика	Нужда от постоперативна диализа		p
		Не	Да	
Лиш-Грегоар	Брой	24	38	n.s.
	%	96,0	100,0	
Уретеро-уретерална	Брой	1	0	
	%	4,0	0	
Общо	Брой	25	38	
	%	100,0	100,0	

Време до настъпване на диурезата

От табл. 33 се вижда, че с достатъчна представителност са само категориите “Без диуреза”, “Веднага” и “След 5 – 6 дни”.

Таблица 34: Честотно разпределение на реципиентите по време до настъпване на диурезата

Време до настъпване на диуреза	Брой пациенти	%	Sp
Без диуреза	10	15,87	4,60
Веднага	28	44,44	6,26
Веднага – олигоурия	5	7,94	3,41
На 24 час	1	1,59	1,57
След 5 – 6 дни	14	22,22	5,24
След 15 – 20 дни	5	7,94	3,41
Общо	63	100,00	

Анализ на времето до настъване на диуреза и изследваните показатели

Възраст

Макар, че не се установи наличие на сигнификантна разлика между възрастта на реципиентите от различните категории на времето до настъпване на диализа, се вижда, че в алгебричен план тя е най-висока в групата без диализа, следвана от “веднага” и “след 5-6 дни” (табл. 34).

Забележка: в анализа участват само представителните категории.

Таблица 35: Анализ на зависимостта между времето до настъване на диуреза и възрастта на реципиентите

Време до настъване на диуреза	Възраст на реципиента (години)		
	n	\bar{X}	SD
Без диуреза	10	47,00 ^a	8,77
Веднага	28	42,32 ^a	9,27
Веднага – олигоурия	5	51,60	7,64
На 24 час	1	33,00	.
След 5 – 6 дни	14	39,93 ^a	11,59
След 15 – 20 дни	5	44,60	8,11

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Време на диализа

От участващите в анализа три категории със значимо най-ниско време на диализа са реципиентите от категория “веднага” (табл. 35).

Таблица 36: Анализ на зависимостта между времето до настъване на диуреза и времето на диализа

Време до настъване на диуреза	Време на диализа (месеци)		
	n	\bar{X}	SD
Без диуреза	10	62,20 ^a	24,76
Веднага	28	37,04 ^{bc}	23,52
Веднага – олигоурия	5	67,20	31,29
На 24 час	1	48,00	.
След 5 – 6 дни	14	48,71 ^{ac}	38,81
След 15 – 20 дни	5	51,40	33,46

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Предоперативен креатинин

От табл. 36 се вижда, че с най-висок предоперативен креатинин (от представителните групи) са реципиентите от категория “без диуреза”, а с най-нисък – от категория “веднага”, но разликата няма статистическа достоверност.

Таблица 37: Анализ на зависимостта между времето до настъване на диуреза и предоперативния креатинин

Време до настъване на диуреза	Креатинин		
	n	\bar{X}	SD
Без диуреза	10	759,70 ^a	165,72
Веднага	28	677,61 ^a	193,79
Веднага – олигоурия	5	590,80	98,64
На 24 час	1	587,00	.
След 5 – 6 дни	14	720,07 ^a	187,69
След 15 – 20 дни	5	866,20	186,44

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Креатинин при изписване

Много по-ясно изразена и със сигнификантен характер е тенденцията, показана на табл. 37. С най-висок креатинин при изписване са реципиентите от категория “без диуреза”, следвани от “след 5-6 дена”, а с най-нисък – от категория “веднага”.

Таблица 38: Анализ на зависимостта между времето до настъване на диуреза и креатинина при изписване

Време до настъване на диуреза	Креатинин		
	n	\bar{X}	SD
Без диуреза	8	755,13 ^a	237,60
Веднага	28	221,46 ^b	216,15
Веднага – олигоурия	5	580,00	153,61
На 24 час	1	69,00	.
След 5 – 6 дни	14	369,43 ^c	208,09
След 15 – 20 дни	5	271,80	125,35

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

РФ, свързани с реципиента

В подробен план честотното разпределение на този показател и времето до настъпване на диуреза е показано на табл. 38. Сравнително малкият брой случаи в отделните категории не позволява направата на достоверни статитически изводи за връзката между двата показателя. За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува такава връзка бе направено групирането, показано на табл. 39. От нея се вижда, че връзката между двата показателя няма статистическа значимост.

Таблица 39: Анализ на връзката между РФ и време до настъване на диурезата

Рисков фактор	Статистика	Време до настъване на диуреза						Общо
		Без	Веднага	Веднага – олигоурия	На 24 час	След 5 – 6 дни	След 15 – 20 дни	
ССЗ	Брой	1	2	0	0	0	0	3
	%	7,14	6,25	0	0	0	0	4,11
АХ	Брой	4	6	1	1	1	1	14
	%	28,57	18,75	20,00	100,00	6,25	20,00	19,18
АХ + анемия	Брой	6	22	2	0	10	4	44
	%	42,86	68,75	40,00	0	62,50	80,00	60,27
Анемия	Брой	0	0	0	0	2	0	2
	%	0	0	0	0	12,50	0	2,74
Диабет	Брой	1	2	0	0	0	0	3
	%	7,14	6,25	0	0	0	0	4,11
Хепатит	Брой	0	0	0	0	1	0	1
	%	0	0	0	0	6,25	0	1,37
Инфекции	Брой	1	0	0	0	1	0	2
	%	7,14	0	0	0	6,25	0	2,74
АХ + диабет + анемия	Брой	0	0	2	0	1	0	3
	%	0	0	40,00	0	6,25	0	4,11
Неврологични заболявания	Брой	1	0	0	0	0	0	1
	%	7,14	0	0	0	0	0	1,37
Общо	Брой	14	32	5	1	16	5	73
	%	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Забележка – общия сбор на РФ надхвърля броя на пациентите, тъй като 10 реципиенти са имали по два рискови фактора

Таблица 40: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и време до настъване на диурезата

Рискови фактори, свързани с реципиента	Време до настъване на диурезата				p
	Без диуреза		Веднага или след няколко дена		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	5	50,0	33	62,3	0,349
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	5	50,0	20	37,7	

Вид експлантация, артериална и уретерна анастомоза

В подробен план честотното разпределение на трите показателя и времето до настъпване на диализа е показано на табл. 40-42. От табл. 41 се вижда, че категорията “След 5-6 дни” е със сигнификатно по-висок относителен дял при артериалната анастомоза “Край в страна”, а категорията “След 15-20 дни” при венозна анастомоза “Край в край”.

За да се установи евентуалното наличие на връзка между изследваните показатели бяха направени групирания на категориите, показани на табл. 43, но статистически значими зависимости не бяха доказани.

Таблица 41: Честотно разпределение на времето до настъване на диуреза по вид на експлантацията

Време до настъване на диуреза	Статистика	Вид експлантация		p
		Само бъбреци	Мулти-органна	
Без диуреза	Брой	8	2	n.s.
	%	21,6	7,7	
Веднага	Брой	19	9	n.s.
	%	51,4	34,6	
Веднага – олигоурия	Брой	3	2	n.s.
	%	8,1	7,7	
На 24 час	Брой	1	0	n.s.
	%	2,7	0	
След 5 – 6 дни	Брой	5	9	n.s.
	%	13,5	34,6	
След 15 – 20 дни	Брой	1	4	n.s.
	%	2,7	15,4	
Общо	Брой	37	26	
	%	100,0	100,0	

Таблица 42: Честотно разпределение на времето до настъване на диуреза по вид на венозната анастомоза

Време до настъване на диуреза	Статистика	Венозна анастомоза		p
		Край в край	Край в страна	
Без диуреза	Брой	4	6	n.s.
	%	11,4	21,4	
Веднага	Брой	17	11	n.s.
	%	48,6	39,3	
Веднага – олигоурия	Брой	4	1	n.s.
	%	11,4	3,6	
На 24 час	Брой	1	0	n.s.
	%	2,9	0	
След 5 – 6 дни	Брой	4	10	<0,05
	%	11,4	35,7	
След 15 – 20 дни	Брой	5	0	<0,05
	%	14,3	0	
Общо	Брой	35	28	
	%	100,0	100,0	

Таблица 43: Честотно разпределение на времето до настъване на диуреза по вид на уретерната анастомоза

Време до настъване на диуреза	Статистика	Уретерна анастомоза		p
		Лиш-Грегоар	Уретеро-уретерална	
Без диуреза	Брой	10	0	n.s.
	%	16,1	0	
Веднага	Брой	27	1	n.s.
	%	43,5	100,0	
Веднага – олигоурия	Брой	5	0	n.s.
	%	8,1	0	
На 24 час	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
След 5 – 6 дни	Брой	14	0	n.s.
	%	22,6	0	
След 15 – 20 дни	Брой	5	0	n.s.
	%	8,1	0	
Общо	Брой	62	1	
	%	100,0	100,0	

Таблица 44: Анализ на връзката между вид експлантация и уретерна анастомоза и време до настъване на диурезата

Показатели	Време до настъване на диурезата				p
	Без диуреза		Веднага или след няколко дена		
	n	%	n	%	
Вид експлантация					
Само бъбреци	8	80,0	29	54,7	0,126
Мулти-органна	2	20,0	24	45,3	
Уретерна анастомоза					
Лиш-Грегоар	10	100,0	52	98,1	0,841
Уретеро-уретерална	0	0	1	1,9	

Преживяемост на графта при реципиентите от трупен донор

Средното време на проследяване е $20,76 \pm 2,41$ месеца в интервала от 1 до 58 месеца, а средната преживяемост на графта е $43,22 \pm 3,19$ месеца с 95% доверителен интервал от 36,97 до 49,46 месеца.

Таблица 44 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- *От 63 проследени реципиенти 16 (25,40%) са отхвърлили графта;*
- *Най-интензивно отхвърляне се наблюдава през първия месец – 10 случая или 62,50% от общия брой на отхвърлянията;*
- *Второ място заема втория месец, когато са се случили 5 (31,25%) от отхвърлянията;*
- *Всички отхвърляния са се случили в рамките на първите 4 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите*

този период до отхвърляне на графта имат много висок шанс за преживяемост без това събитие;

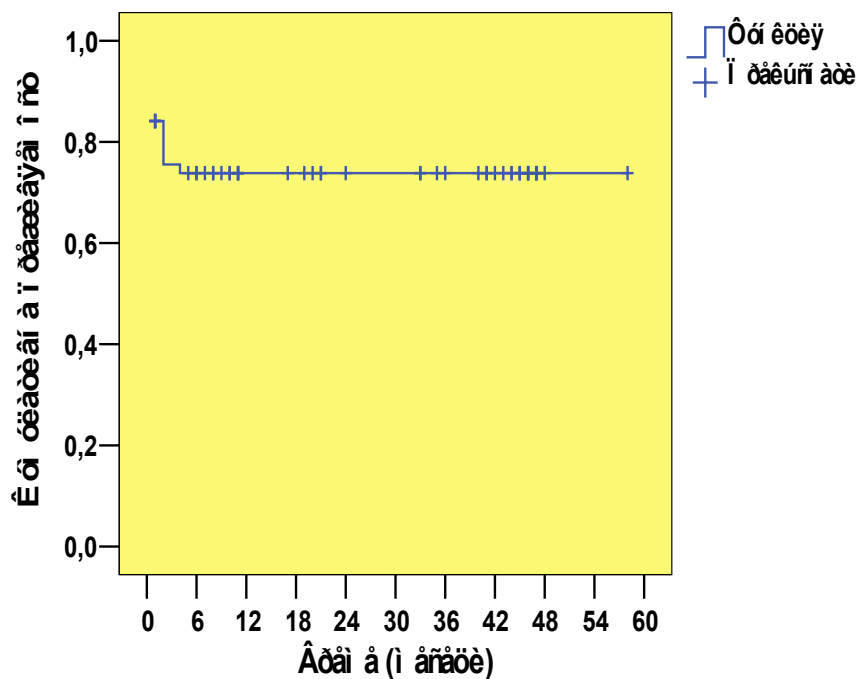
➤ Едномесечната преживяемост на графта е 84%, двумесечната – 76%, 6 месечната, годишната, 2, 3 4 и 5 годишната – 74%;

➤ Максималната регистрирана преживяемост е била 58 месеца (почти 5 години).

Таблица 45: Таблица на преживяемостта до отхвърляне на графта по Каплан-Майер

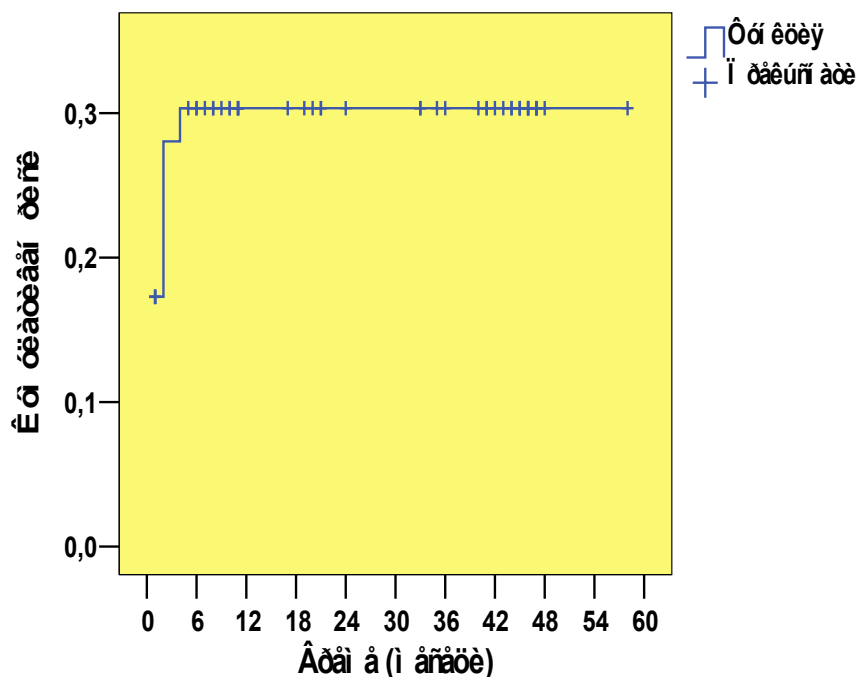
Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой отхвърляния	Кумулативен брой отхвърляния	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1	0	0	0	63
1	0,841	10	10	4	49
2	0,755	5	15	0	44
3	0,755	0	15	0	44
4	0,738	1	16	0	43
5	0,738	0	16	1	42
6	0,738	0	16	2	40
12	0,738	0	16	10	30
24	0,738	0	16	6	24
36	0,738	0	16	4	20
48	0,738	0	16	19	1
58	0,738	0	16	1	0

На фиг. 5 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост до отхвърляне на графта. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи реципиенти изгубени от наблюдение или с неотхвърлен графт в края на периода на наблюдение. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е през първите 2 месеца след трансплантацията. След това има малък спад, а след четвъртия месец кривата на кумулативната преживяемост до отхвърляне на графта остава на едно и също ниво от около 74%.



Фигура 5: Кумулативна преживяемост на графта

Кривата на кумулативния риск за отхвърляне на графта (фиг. 6) нараства най-бързо през първите 2 месеца, а след 4-ия остава на едно сравнително ниско ниво.



Фигура 6: Кумулативен риск за отхвърляне на графта

Фактори влияещи върху преживяемостта до отхвърляне на графта

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта до отхвърляне на графта. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол, възраст, време на диализа, вид на експлантацията, рискови фактори свързани с реципиента, време до настъпване на диурезата.

Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve.

Пол

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер не показва сигнификантна разлика в преживяемостта на двата пола, макар че в

алгебричен план средната преживяемост при жените е с около 12 месеца по-ниска (табл. 45).

Таблица 46: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора пол

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	36	45,03 ^a	37,12	52,94
Жени	27	33,18 ^a	25,15	41,20

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст

Извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – до 40 и над 40 години. Проведеният анализ *не показва сигнификантно различие в преживяемостта до отхвърляне на графта на двете групи* (табл. 46).

Таблица 47: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора възраст

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 40	24	36,57 ^a	29,22	43,92
Над 40	39	41,39 ^a	33,11	49,67

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Време на диализа

С помощта на процедурата ROC curve извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – с диализа до 24 и над 24 месеца. От табл. 47 става ясно, че имащите по-малко време на диализа са с около 9 месеца по-висока средна преживяемост на графта, но от статистическа гледна точка разликата се оказва незначима.

Таблица 48: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора време на диализа

Време на диализа (месеци)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 24	21	44,52 ^a	34,21	54,84
Над 24	42	35,27 ^a	28,83	41,72

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Вид на експлантацията

От табл. 48 се вижда, че при мултиорганната трансплантация преживяемостта е с около 10 месеца по-ниска, но разликата няма статистическа достоверност.

Таблица 49: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора вид на експлантацията

Вид на експлантацията	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Само бъбреци	37	39,11 ^a	30,36	47,85
Мултиорганна	26	29,77 ^a	25,05	34,48

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

Както бе показано на табл. 6, РФ и техните комбинации са много, но само малка част от тях са с представителен размер на групата. Поради това бяха обединени в две групи – АХ+анемия и всички останали РФ и комбинации м/у тях.

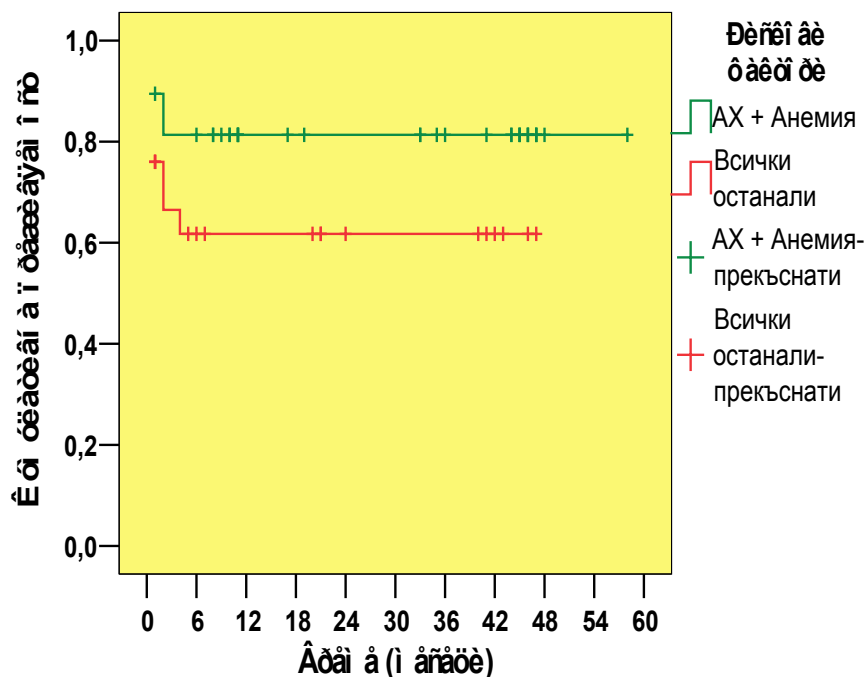
Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показа с около 18 месеца *по-голяма средна преживяемост на реципиентите с АХ+анемия спрямо тези с останалите РФ и комбинации между тях. Разликата има граничен по сигнификантност характер* ($p < 0,1$) (табл. 49).

Таблица 50: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
АХ + анемия	38	47,44 ^a	40,39	54,50
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	25	29,64 ^b	20,62	38,66

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,1$).

На фиг. 7 се вижда значимо по-малкия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите с АХ+анемия, както и по-късното ѝ приключване.



Фигура 15: Функции на преживяемостта до отхвърляне на графта според рисковите фактори на реципиента

Артериална, венозна и уретерна анастомоза

Както бе казано по-рано, венозната анастомоза е само от един вид, а при уретерната вторият вид е представен само с един случай, поради което в анализа може да участва като евентуален фактор на преживяемостта до отхвърляне на графта само вида на венозната анастомоза.

Артериална анастомоза

На табл. 50 се наблюдава с около 8 месеца по-висока средна преживяемост до отхвърляне на графта при реципиентите с артериална анастомоза от вида “Край в страна”, но разликата няма статистически значим характер.

Таблица 51: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора венозна анастомоза

Артериална анастомоза	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Край в край	6	35,72 ^a	28,81	42,63
Край в страна	57	43,56 ^a	34,32	52,80

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Време до настъпване на диурезата

Както бе показано на табл. 33 по-голямата част от категориите на този показател са с недостатъчна представителност, поради което бяха обединени в две групи – “Без диуреза” и “Веднага или след няколко дена”.

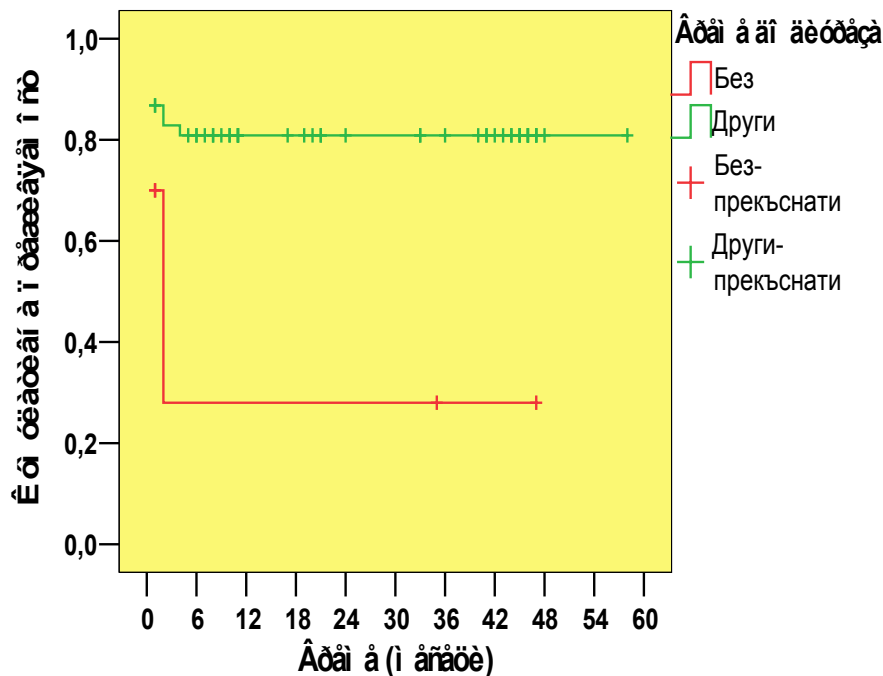
Разликата между средната преживяемост на реципиентите без диуреза се оказва сигнификантно по-ниска (с около 33 месеца) от тази на получилите диуреза веднага или след няколко дни (табл. 51).

Таблица 52: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал при фактора време до настъпване на диурезата

Време до настъпване на диурезата	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Без диуреза	10	14,30 ^a	0	28,86
Веднага или след няколко дена	53	47,20 ^b	41,17	53,23

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 8 се вижда, че при реципиентите без диуреза кривата на кумулативната преживяемост пада до значително по-ниска стойност и свършва по-рано.



Фигура 16: Преживяемост до отхвърляне на графта според фактора време до настъпване на диурезата

Количествена оценка на влиянието на изследваните фактори

За целта бе използван коксрегресионен анализ резултатите, от който са показани на табл. 52. В регресионния модел бяха включени само показателите със сигнификантно влияние върху преживяемостта до отхвърляне на графта според метода на Каплан-Майер и тези, при които са представителни всички категории.

От табл. 52 се вижда, че в индивидуален план:

- Комбинациите от РФ без АХ+анемия увеличават риска за отхвърляне на графта около 2,2 пъти;
- Липсата на диуреза е рисков фактор увеличаващ вероятността за отхвърляне на графта около 4 пъти.

За да се отчете взаимното влияние на изследваните фактори те бяха поставени заедно в логистичното регресионно уравнение. Получените отношения на шансовете не промениха съществено своите стойности.

Таблица 53: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за отхвърляне на графта

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Рискови фактори, свързани с реципиента	Всички останали/АХ + анемия	2,199	0,817	5,922	0,119	2,139	0,788	5,801	0,135
Диуреза	Без/Веднага или след няколко дена	3,974	1,426	11,080	0,008	3,906	1,388	10,992	0,010

Обща преживяемост на реципиентите от трупен донор

Средното време на проследяване е $26,62 \pm 2,24$ месеца в интервала от 1 до 58 месеца, а средната преживяемост е $44,60 \pm 2,88$ месеца с 95% доверителен интервал от 38,95 до 50,26 месеца.

Таблица 53 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

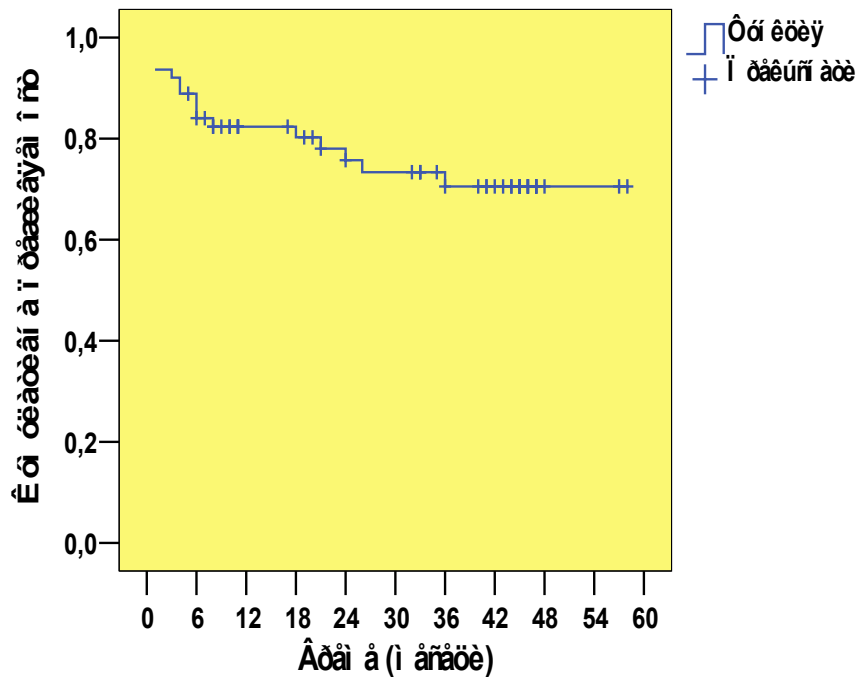
- *От 63 проследени реципиенти 16 (25,40%) са починали;*
- *Най-рисков се е оказал първият месец, когато са починали 4 (25%) от екзитиралите реципиенти;*
- *Второ място заема шестия месец, когато са се случили 3 (18,75%) от смъртните случаи;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – 10 случая или 62,50% от общия брой на леталните изходи;*
- *Всички екзитуси са се случили в рамките на първите 3 години от трансплантацията, което означава, че преживелите този период имат много висок шанс за преживяемост (най-малко до около 5 години);*
- *Едномесечната преживяемост е 94%, шестмесечната – 84%, годишната – 82%, двугодишната – 76%, а 3 4 и 5 годишната – 70%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост е била 58 месеца (почти 5 години).*

Таблица 54: Таблица на общата преживяемост по Каплан-Майер

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1	0	0	0	63
1	0,937	4	4	0	59
2	0,937	0	4	0	59
3	0,921	1	5	0	58
4	0,889	2	7	0	56
5	0,889	0	7	1	55
6	0,840	3	10	1	51
12	0,824	1	11	10	40
24	0,757	3	14	5	32
36	0,705	2	16	6	24
48	0,705	0	16	22	2
58	0,705	0	16	2	0

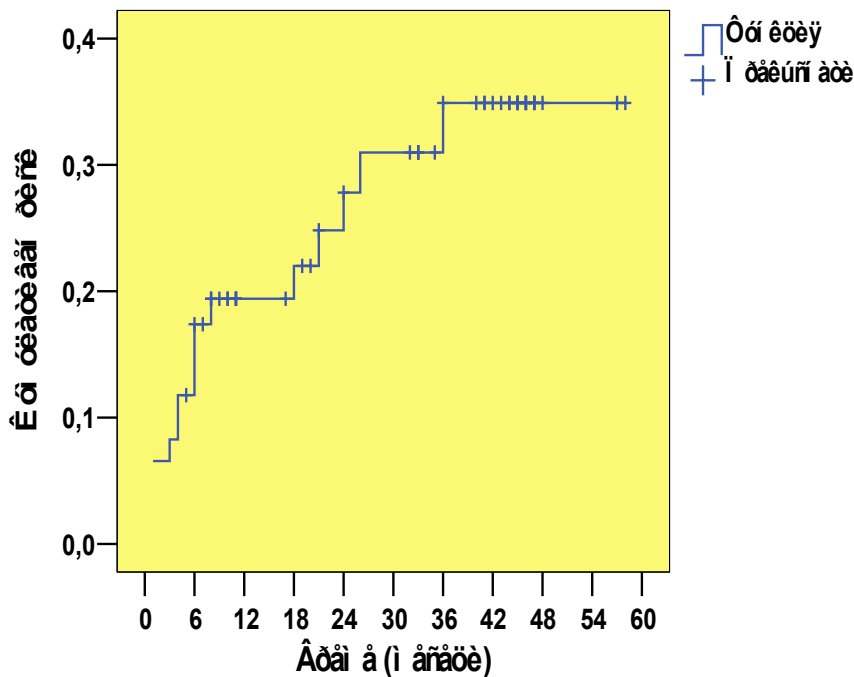
На фиг. 9 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост до отхвърляне на графта. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи реципиенти починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е през първите 6 месеца след трансплантацията. След това има малък спад, нов стръмен участък между 18 и 24 месец, а след 36 месец кривата на

кумулятивната преживяемост остава на едно и също ниво от около 70%.



Фигура 17: Кумулативна преживяемост на реципиентите от трупен донор

Кривата на кумулативния риск (фиг. 10) нараства най-бързо през първите 6 месеца, 18-24 месец, а след 36-ия остава на едно сравнително невисоко ниво.



Фигура 78: Кумулативен риск за екзитиране

Фактори влияещи върху общата преживяемост на реципиентите от трупен донор

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху общата преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол, възраст, години на диализа, страна на трансплантацията, вид на експлантацията, рискови фактори свързани с реципиента, ревизии и време до настъпване на диурезата.

Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve.

Пол

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер не показва сигнификантна разлика в преживяемостта на двата пола, макар че в

алгебричен план средната преживяемост при жените е с около 14 месеца по-ниска (табл. 54).

Таблица 55: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора пол

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	36	47,75 ^a	40,93	54,56
Жени	27	33,39 ^a	26,14	40,64

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст

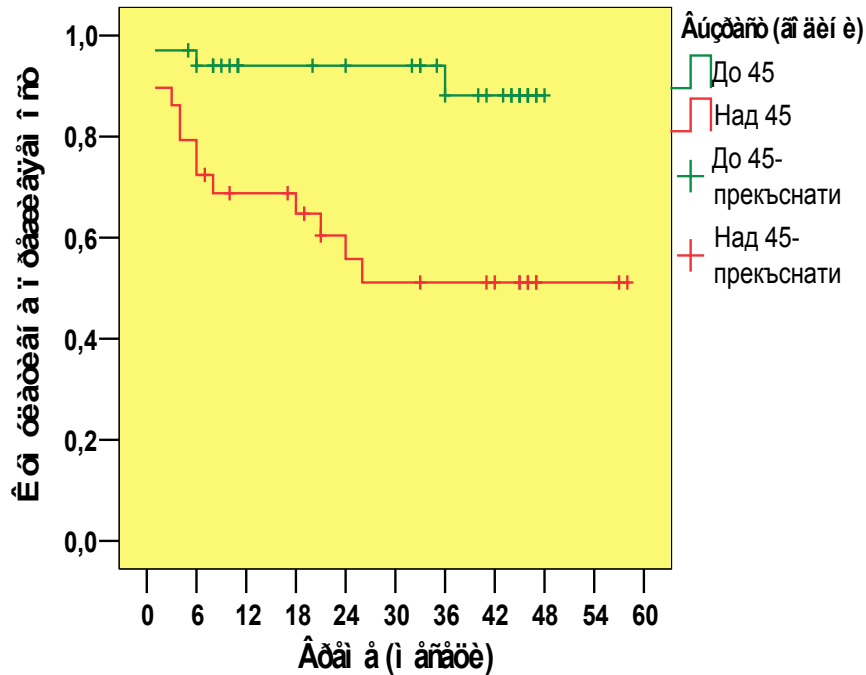
Извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – до 45 и над 45 години. Проведеният анализ *показа сигнификантно различие (около 10 месеца) в средната преживяемост на двете групи в полза на по-младите реципиенти* (табл. 55).

Таблица 56: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора възраст

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 45	34	44,64 ^a	40,88	48,40
Над 45	29	34,80 ^b	25,48	44,12

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 11 се вижда значимо по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите от по-старшата възрастова група.



Фигура 8: Функции на преживяемостта според възрастта на реципиента

Време на диализа

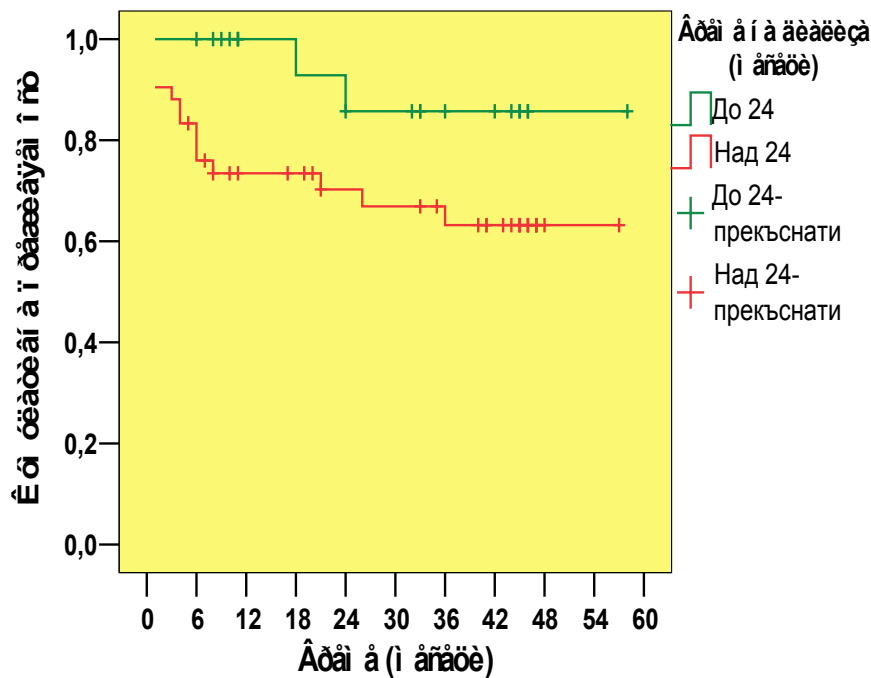
С помощта на процедурата ROC curve извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – с диализа до 24 и над 24 месеца. От табл. 56 става ясно, че *имащите по-малко време на диализа са с около 13 месеца по-висока средна преживяемост, като разликата има статистически значим характер.*

Таблица 57: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора време на диализа

Време на диализа (месеци)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 24	21	52,71 ^a	45,91	59,52
Над 24	42	39,90 ^b	32,55	47,25

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 12 се вижда значимо по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите с време на диализа над 24 месеца.



Фигура 20: Функции на преживяемостта според времето на диализа

Страна на трансплантацията

От табл. 57 се вижда, че при дясната трансплантация преживяемостта е с около 8 месеца по-висока, но разликата няма статистическа достоверност.

Таблица 58: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според страна на трансплантацията

Страна на трансплантацията	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Лява	31	36,66 ^a	30,44	42,87
Дясна	32	44,91 ^a	37,05	52,76

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Вид на експлантацията

От табл. 58 става ясно, че при мултиорганната трансплантация преживяемостта е с около 16 месеца по-ниска, но разликата няма статистическа достоверност.

Таблица 59: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според вида на експлантацията

Вид на експлантацията	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Само бъбреци	37	44,73 ^a	37,87	51,60
Мултиорганна	26	28,86 ^a	24,02	33,70

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

Поради недостатъчната представителност на по-голямата част от рисковите фактори и техните комбинации в анализа участваха две групи – реципиенти с АХ+анемия и всички останали.

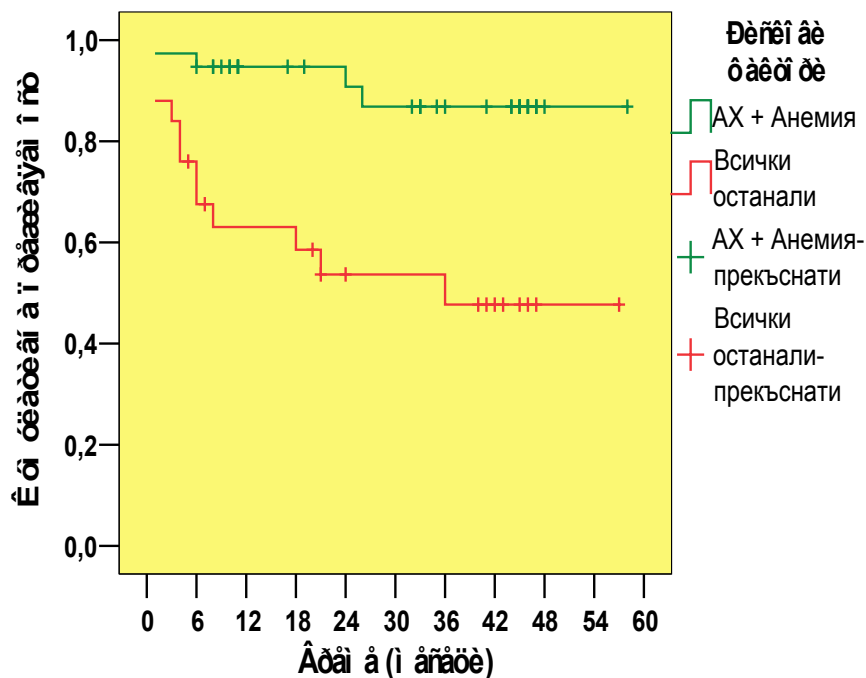
Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показва с около 20 месеца *по-голяма средна преживяемост на реципиентите имащи АХ+анемия спрямо всички останали. Разликата има сигнификантен характер* (табл. 59).

Таблица 60: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
АХ + анемия	38	52,53 ^a	47,48	57,58
Всички останали	25	32,60 ^b	22,59	42,62

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 13 се вижда значимо по-малкия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите с АХ+анемия.



Фигура 21: Функции на преживяемостта според рисковите фактори на реципиента

Артериална анастомоза

На табл. 60 се наблюдава с около 9 месеца по-висока средна преживяемост на реципиентите с вид на артериалната настомоза “Край в страна”, но разликата с вида “Край в край” няма сигнификантен характер.

Таблица 61: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според вида на артериалната анастомоза

Артериална анастомоза	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Край в край	6	36,56 ^a	30,38	42,74
Край в страна	57	45,57 ^a	36,93	54,21

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Ревизии

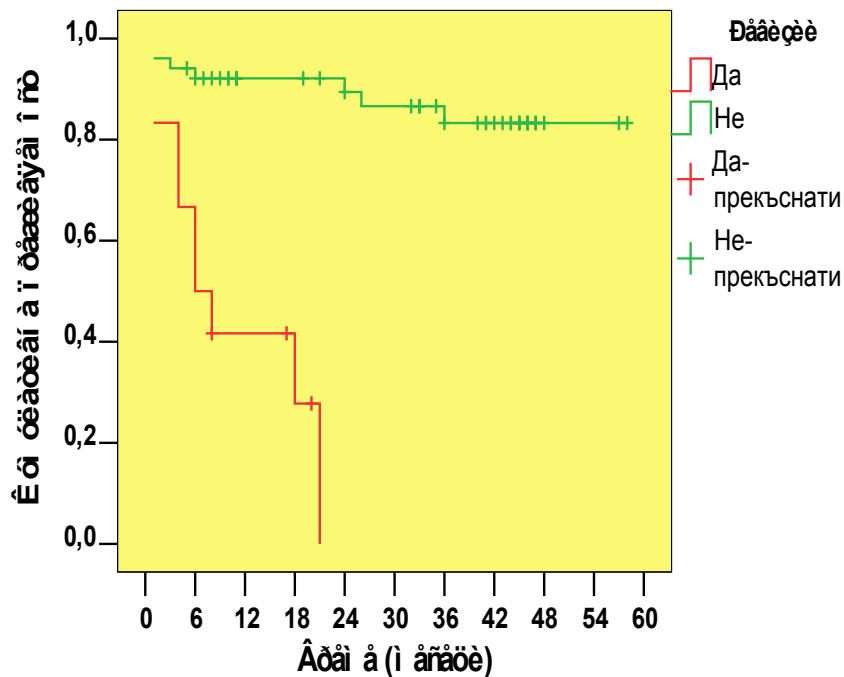
От табл. 61 става ясно, че *при имащите ревизии средната преживяемост е с около 40 месеца по-ниска. От статистическа гледна точка разликата се оказва значима.*

Таблица 62: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора ревизии

Ревизии	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Не	51	51,10 ^a	46,32	55,87
Да	12	10,83 ^b	6,00	15,67

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 14 се вижда значимо по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите с ревизии, както и по-ранното им приключване.



Фигура 21: Функции на преживяемостта според фактора ревизии

Време до настъпване на диурезата

Поради недостатъчната представителност на по-голямата част от категориите на този показател в анализа участваха две групи – “Без диуреза”, “Веднага или след няколко дена”.

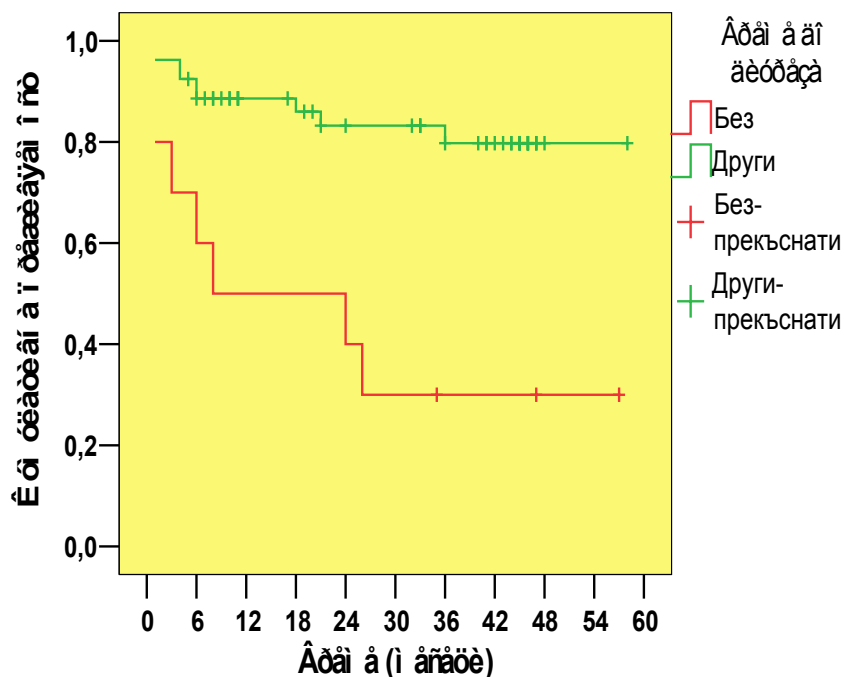
Средната преживяемост на пациентите с диуреза е с около 25 месеца по-висока от тази на реципиентите без диуреза. Разликата има сигнификантен характер (табл. 62).

Таблица 63: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал при фактора време до настъпване на диурезата

Време до настъпване на диурезата	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Без диуреза	10	24,00 ^a	9,66	38,34
Веднага или след няколко дена	53	48,98 ^b	43,61	54,34

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 15 се вижда, че при реципиентите без диуреза кривата на кумулативната преживяемост пада значително по-бързо и до значимо по-ниски стойности.



Фигура 22: Преживяемост според фактора време до настъпване на диурезата

Количествена оценка на влиянието на изследваните фактори

За целта бе използван коксрегресионен анализ резултатите, от който са показани на табл. 63. В регресионния модел бяха включени само показателите със сигнификантно влияние според метода на Каплан-Майер и тези, при които са представителни всички категории.

От табл. 63 се вижда, че в индивидуален план:

- Възрастта над 45 години увеличава риска за екзитиране около 6 пъти;

- Времето на диализа над 24 месеца увеличава леталния риск около 4 пъти спрямо по-ниските му стойности;

- Спрямо комбинацията АХ+анемия останалите РФ увеличават риска за екзитиране около 5,7 пъти;

- Ревизиите увеличават леталния риск най-много - около 14,6 пъти;

- Липсата на диуреза увеличава риска за летален изход около 5,1 пъти.

За да се отчете взаимното влияние на изследваните фактори те бяха поставени заедно в логистичното регресионно уравнение. Два от показателите отпаднаха, при което за финалния модел се получиха следните резултати:

- Останаха само три признака – възраст, ревизии и диуреза;

- Възрастта намалява рисковото си влияние до около 3,2 пъти;

- Ревизите също намалиха рисковото си въздействие до около 11,7 пъти;

- Диурезата намали рисковото си влияние до около 4 пъти.

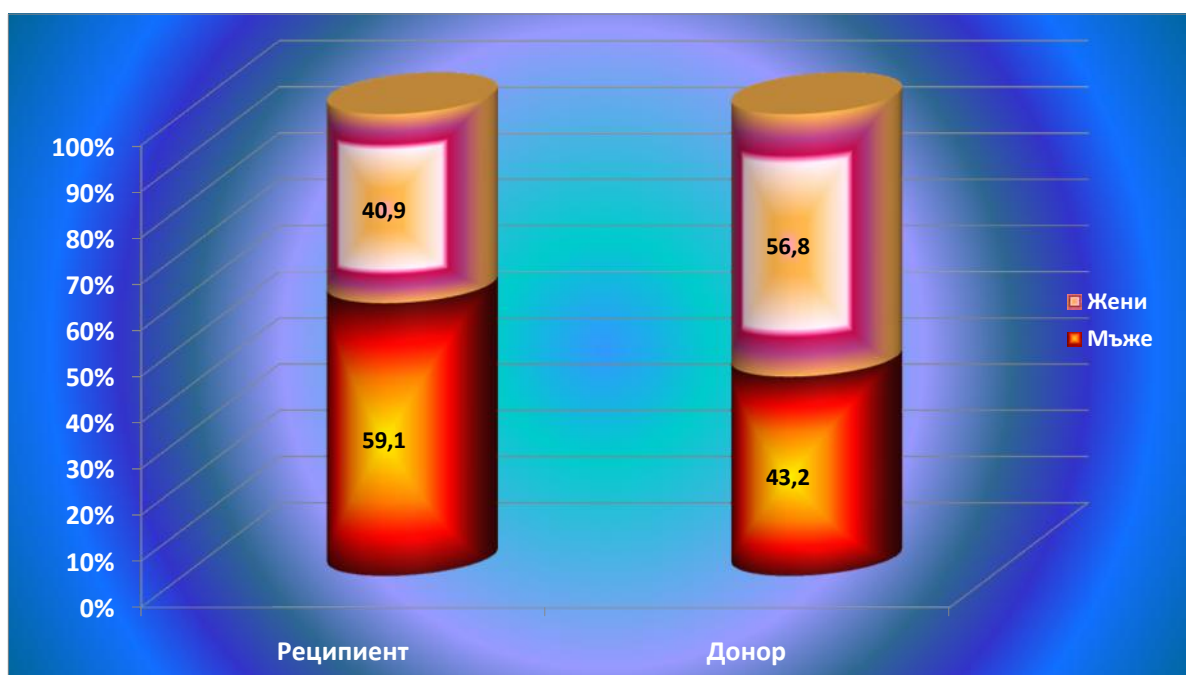
Таблица 64: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за екзитиране

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Възраст (год.)	Над 45/под 45	5,903	1,680	20,740	0,006	3,192	0,893	11,411	0,074
Време на диализа (месеци)	Над 24/под 24	3,897	0,885	17,162	0,072				
Рискови фактори, свързани с реципиента	Всички останали/АХ + анемия	5,663	1,821	17,611	0,003				
Ревизии	Да/не	14,599	4,279	49,808	<0,001	11,673	3,313	41,127	<0,001
Диуреза	Без/Веднага или след няколко дена	5,117	1,897	13,801	0,001	3,944	1,444	10,772	0,007

Реципиенти от живи донори

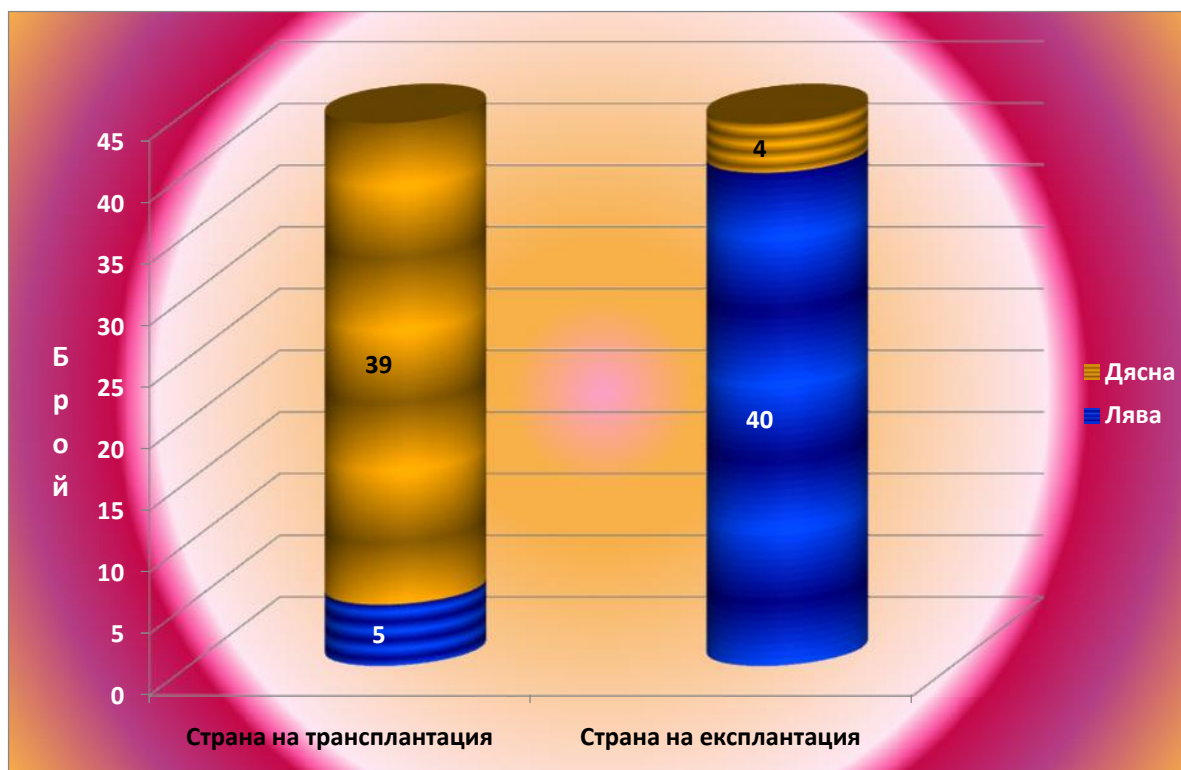
Реципиентите от жив донор са 44 със средна възраст 32.16 ± 10.02 години в диапазона 15-62 години. От тях 26 (59.1%) са мъже, а 18 (40.9%) – жени (фиг. 16).

Донорите са също 44, но с по-висока средна възраст 50.98 ± 9.70 години в диапазона 25-66 години. От тях 19 (43.2%) са мъже, а 25 (56.8%) – жени (фиг. 16). Повечето от живите донори са били жени.



Фигура 23: Разпределение на реципиентите от жив донор донор и донорите по полова принадлежност

От фиг. 17 се вижда, че преобладаващата част (90.9%) от бъбреците на донорите са били леви, а при трансплантацията са били присадени като десни (88.6%).



Фигура 24: Разпределение по страна на трансплантацията и експлантацията

Ревизии

Преобладаващата част от реципиентите са били без ревизии – 36 (81.82%), следвани от 5 случая (11.34%) на ревизии поради изтичане на урина и единични случаи на други причини (табл. 64).

Таблица 65: Честотно разпределение на пациентите по ревизии

	Брой	%	Sp
Без ревизии	36	81,82	5,81
Поради кървене	1	2,27	2,25
Поради изтичане на урина	5	11,36	4,78
Поради изтичане на лимфа	1	2,27	2,25
Поради друга причина	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	

Фактори, свързани с честотата и вида на ревизиите

Поради недостатъчната представителност на повечето от категориите на признака “Ревизии”, реципиентите бяха разделени на две групи – с и без ревизия.

Време на диализа

Проведеният сравнителен анализ не показва наличие на сигнификантна разлика между времената на диализа в двете групи (табл. 65).

Таблица 66: Сравнителен анализ на времето на диализа според показателя ревизия

Показател	Без ревизия			С ревизия			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Време на диализа (месеци)	36	27,22	26,32	8	13,13	8,81	0,160

Рискови фактори, свързани с реципиента

От табл. 66 се вижда, че най-често срещаната комбинация от РФ, свързани с реципиента е АХ + анемия – при 29 (65.91%) от пациентите, следвана от АХ – при 7 (15.91%). Единствената категория с необходимия брой случаи за статистическа представителност е АХ+анемия. Затова останалите РФ и комбинациите между тях бяха обединени в категория “други”. Единственият случай без РФ е изключен от последващите анализи.

Таблица 67: Честотно разпределение на рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой пациенти	%	Sp
Без	1	2,27	2,25
АХ	7	15,91	5,51
АХ + анемия	29	65,91	7,15
Анемия	2	4,55	3,14
Диабет	1	2,27	2,25
АХ + диабет + анемия	1	2,27	2,25
Неврологични заболявания	1	2,27	2,25
ССЗ + АХ + анемия	1	2,27	2,25
АХ + анемия + Хепатит	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	0,00

За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между рисковите фактори, свързани с реципиентите и ревизиите беше направено групирането, показано на табл. 67. От таблицата се вижда, че връзката между двата показателя няма сигнификантен характер.

Таблица 68: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и ревизиите

Рискови фактори, свързани с реципиента	Ревизии				p
	Без		С ревизии		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	22	61,1	7	87,5	0,156
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	14	38,9	1	12,5	

Рискови фактори, свързани с донора

От табл. 68 се вижда, че почти всички донори са били без рискови фактори, което прави невъзможно търсенето на достоверна статистическа връзка на този показател с останалите изследвани признаци.

Таблица 69: Честотно разпределение на рисковите фактори, свързани с донора

Рискови фактори, свързани с донора	Брой пациенти	%	Sp
Няма	42	95,45	3,14
Други	1	2,27	2,25
Неврологични заболявания	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	

Страна на трансплантацията

Сигнификантна връзка между страната на трансплантацията и ревизиите не бе установена (табл. 69).

Таблица 70: Анализ на връзката между страна на трансплантацията и ревизиите

Страна на трансплантация	Ревизии				p
	Без		С ревизии		
	n	%	n	%	
Лява	5	13,9	0	0	0,347
Дясна	31	86,1	8	100,0	

Венозната анастомоза

Венозната анастомоза при всички реципиенти от жив донор е била “край в страна”, поради което е невъзможно да се търси връзка с останалите изследвани показатели.

Артериална анастомоза

При 2 (4.7%) от реципиентите артериалната анастомоза е била “край в край”, а при 41 (95.3%) – “край в страна). Сигнификантна връзка между вида на венозната анастомоза и ревизиите не бе установена (табл. 70).

Таблица 71: Анализ на връзката между вида на венозната анастомоза и ревизиите

Артериална анастомоза	Ревизии				p
	Без		С ревизии		
	n	%	n	%	
Край в край	2	4,7	2	25,0	0,452
Край в страна	41	95,3	6	75,0	

Уретерна анастомоза

Почти при всички реципиенти от жив донор – 43 (97.7%) уретерната анастомоза е била “Лиш-Грегоар”, а само при един (2.3%) – “уретеро-уретерална”. Поради тази причина бе невъзможно да се направят надеждни статистически изводи за евентуална връзка на този вид анастомоза с останалите изследвани показатели (табл. 71).

Таблица 72: Анализ на връзката между вида на уретерната анастомоза и ревизиите

Уретерна анастомоза	Ревизии				p
	Без		С ревизии		
	n	%	n	%	
Лиш-Грегоар	35	97,2	8	100,0	0,818
Уретеро-уретерална	1	2,8	0	0	

Съдови аномалии на графта има само при двама (4.5%) от реципиентите от жив донор.

УСЛОЖНЕНИЯ

Усложнения на реципиента при трансплантацията

Само двама (4.55%) от реципиентите са имали усложнения при трансплантацията, което прави невъзможно търсенето на връзка с останалите изследвани признаци (табл. 72).

Таблица 73: Честотно разпределение на усложненията при трансплантацията

Усложнения при трансплантацията	Брой пациенти	%	Sp
Без усложнения	42	95,45	3,14
Тромбоза на бъбречната артерия	2	4,55	3,14
Общо	44	100,00	

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията

От табл. 73 се вижда, че около 82% от реципиентите са без ранни усложнения след трансплантацията. Най-често срещаното

усложнение е изтичане на урина при 4 (9.09%). При търсенето на връзка между този показател и останалите признаци реципиентите бяха обединени в две групи: “Няма” и “Има”.

Време на диализа

Анализът на зависимостта между вида на ранните усложнения след трансплантацията и времето на диализа показва, че категорията “Има” е свързана с по-малко време на диализа, но разликата няма сигнификантен характер (табл. 74).

Таблица 74: Честотно разпределение на ранните усложнения след трансплантацията

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията	Брой пациенти	%	Sp
Без усложнения	36	81,82	5,81
Кървене	1	2,27	2,25
Лимфорея	1	2,27	2,25
Изтичане на урина	4	9,09	4,33
Тромбоза на бъбречна артерия	1	2,27	2,25
Тромбоза на бъбречна вена	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	0,00

Таблица 75: Анализ на зависимостта между ранните усложнения на реципиента след трансплантацията и времето на диализа

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията	Време на диализа (месеци)		
	n	\bar{X}	SD
Няма	36	26,22 ^a	26,19
Има	8	17,63 ^a	15,10

* - Еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между рисковите фактори, свързани с реципиентите и ранните усложнения след трансплантацията беше направено групирането, показано на табл. 75. От таблицата се вижда, че връзката между двата показателя няма статистически значим характер.

Таблица 76: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и ранните усложнения след трансплантацията

Рискови фактори, свързани с реципиента	Ранни усложнения след трансплантацията				p
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	22	61,1	7	87,5	0,156
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	14	38,9	1	12,5	

Страна на трансплантацията

Приложеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна връзка между страната на трансплантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 76).

Таблица 77: Анализ на връзката между страна на трансплантацията и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Страна на трансплантация	Ранни усложнения след трансплантацията				P
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
Лява	5	13,9	0	0	0,347
Дясна	31	86,1	8	100,0	

Артериална анастомоза

Не бе установено наличие на сигнификантна връзка между вида на артериалната анастомоза и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията (табл. 77).

Таблица 78: Анализ на връзката между артериална анастомоза и ранните усложнения на реципиента след трансплантацията

Артериална анастомоза	Ранни усложнения след трансплантацията				P
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
Край в край	1	50,0	1	50,0	0,548
Край в страна	29	80,6	7	87,5	

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията

От табл. 78 се вижда, че броят на късните усложнения на реципиента след трансплантацията е малък, което не позволява търсенето на достоверни статистически зависимости с останалите изследвани признаци.

Таблица 79: Честотно разпределение на късните усложнения на реципиента след трансплантацията

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията	Брой	%	Sp
Няма	42	95,45	3,14
От артериален произход	1	2,27	2,25
Реимплантация на уретер поради стеноза	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	

Връзка между нуждата от постоперативна диализа и изследваните параметри

Възраст, време на диализа креатинин преди операция и при изписване

От табл. 79 се вижда, че:

- Средните стойности на показателите възраст на реципиента, време на диализа и креатинин преди операция не се различават статистически в групите, образувани според необходимостта от постоперативна диализа;

- Средната възраст на донорите е сигнификантно по-висока в групата, която не е имала нужда от постоперативна диализа;

- Креатининът при изписване е значимо по-висок при реципиентите с необходимост от постоперативна диализа.

Таблица 80: Сравнителен анализ на възрастта, времето на диализа креатинина преди операция и при изписване според нуждата от постоперативна диализа

Показател	Нужда от постоперативна диализа						p
	Не			Да			
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD	
Възраст на реципиента (год.)	36	32,22	10,17	8	31,88	10,01	0,917
Възраст на донора (години)	36	52,56	8,25	8	43,88	12,92	0,020
Време на диализа (месеци)	36	24,61	24,23	8	24,88	28,12	0,731
Предоперативен креатинин	36	809,75	217,78	8	843,75	147,45	0,846
Креатинин при изписване	35	142,71	85,51	8	430,25	237,64	<0,001

Рискови фактори, свързани с реципиента

За да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между двата признака беше направено групирането, показано на табл. 80. От нея се вижда, че връзката между двата показателя няма статистическа значимост.

Таблица 81: Анализ на връзката между рисковите фактори, свързани с реципиента и нуждата от постоперативни диализи

Рискови фактори, свързани с реципиента	Нужда от постоперативни диализи				p
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
АХ + анемия	24	66,7	5	62,5	0,562
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	12	33,3	3	37,5	

Артериална анастомоза

Проведеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна връзка между вида на артериалната анастомоза и нуждата от постоперативна диализа (табл. 81).

Таблица 82: Честотно разпределение на нуждата от постоперативна диализа според артериалната анастомоза

Артериална анастомоза	Нужда от постоперативна диализа				p
	Няма		Има		
	n	%	n	%	
Край в край	1	50,0	1	50,0	0,548
Край в страна	29	80,6	7	87,5	

Време до настъпване на диурезата

От табл. 82 се вижда, че с достатъчна представителност е само категорията “Веднага”. Дори и след обединението на останалите категории не бе възможно статистически достоверно търсене на

връзката на времето до настъпване на диурезата с останалите изследвани показатели.

Таблица 83: Честотно разпределение на реципиентите по време до настъпване на диурезата

Време до настъпване на диуреза	Брой пациенти	%	Sp
Без диуреза	3	6,82	3,80
Веднага	39	88,64	4,78
Веднага – олигоурия	1	2,27	2,25
След 15 – 20 дни	1	2,27	2,25
Общо	44	100,00	

Преживяемост на графта при реципиентите от жив донор

Средното време на проследяване е $22,57 \pm 2,81$ месеца в интервала от 1 до 60 месеца, а средната преживяемост на графта е $50,24 \pm 3,37$ месеца с 95% доверителен интервал от 43,64 до 56,84 месеца.

Таблица 83 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

➤ *От 44 проследени реципиенти 7 (15,91%) са отхвърлили графта;*

➤ *През първия месец е отхвърлен само един бъбрек, а през втори, 6-ти и 7-ми – по два;*

➤ *Всички отхвърляния са се случили в рамките на първите 7 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите*

този период до отхвърляне на графта имат много висок шанс за преживяемост без това събитие;

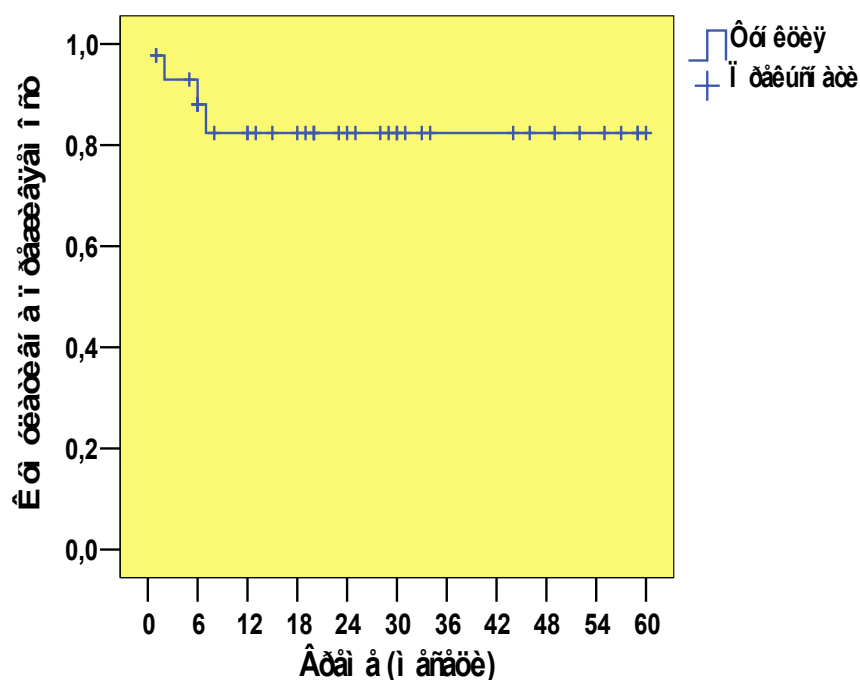
➤ *Едномесечната преживяемост на графта е 98%, 6 месечната – 88%, годишната, 2, 3 4 и 5 годишната – 82%;*

➤ *Максималната регистрирана преживяемост е била 60 месеца (5 години).*

Таблица 84: Таблица на преживяемостта до отхвърляне на графта по Каплан-Майер

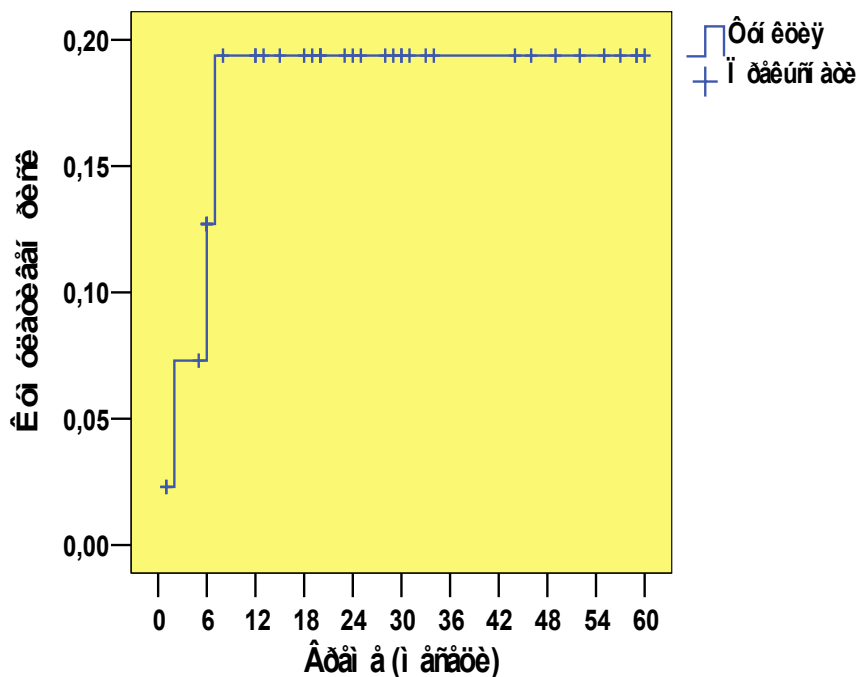
Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой отхвърляния	Кумулативен брой отхвърляния	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1	0	0	0	44
1	0,977	1	1	2	41
2	0,930	2	3	0	39
3	0,930	0	3	0	39
4	0,930	0	3	0	39
5	0,930	0	3	1	38
6	0,881	2	5	5	31
7	0,824	2	7	0	29
12	0,824	0	7	3	26
24	0,824	0	7	9	17
36	0,824	0	7	8	9
48	0,824	0	7	2	7
60	0,824	0	7	7	0

На фиг. 18 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост до отхвърляне на графта. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи реципиенти изгубени от наблюдение или с неотхвърлен графт в края на периода на наблюдение. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е през първите 6-7 месеца след трансплантацията. След това кривата на кумулативната преживяемост до отхвърляне на графта остава на едно и също ниво от около 82%.



Фигура 25: Кумулативна преживяемост на графта

Кривата на кумулативния риск за отхвърляне на графта (фиг. 19) нараства най-бързо през първите 6-7 месеца, след което остава на едно сравнително ниско ниво.



Фигура 26: Кумулативен риск за отхвърляне на графта

Фактори влияещи върху преживяемостта до отхвърляне на графта

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта до отхвърляне на графта. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол (на реципиента и донора), възраст (на реципиента и донора), време на диализа, рискови фактори свързани с реципиента.

Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve.

Пол на реципиента

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер не показва сигнификантна разлика в преживяемостта до отхвърляне на графта на

двата пола, макар че в алгебричен план средната преживяемост при жените е с около 4 месеца по-висока (табл. 84).

Таблица 85: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора пол на реципиента

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	26	47,71 ^a	38,13	57,29
Жени	18	51,33 ^a	43,93	58,74

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Пол на донора

Проведеният анализ не показва значима разлика в преживяемостта до отхвърляне на графта на двата пола (табл. 85).

Таблица 86: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора пол на донора

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	19	50,24 ^a	40,19	60,28
Жени	25	49,41 ^a	40,80	58,01

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст на реципиента

Извадката на реципиентите от жив донор беше разделена на две групи – до 30 и над 30 години. Проведеният анализ *не показва сигнификантно различие в преживяемостта до отхвърляне на графта на двете групи* (табл. 86).

Таблица 87: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора възраст на реципиента

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 30	21	50,28 ^a	41,13	59,42
Над 30	23	49,39 ^a	40,01	58,78

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст на донора

Извадката на реципиентите от жив донор беше разделена на две групи – с донор до 50 и над 50 години. И в този случай проведеният анализ *не показва значимо различие в преживяемостта до отхвърляне на графта на двете групи* (табл. 87).

Таблица 88: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора възраст на донора

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 50	19	49,82 ^a	40,30	59,33
Над 50	25	50,38 ^a	41,81	58,95

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Време на диализа

С помощта на процедурата ROC curve извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – с диализа до 24 и над 24 месеца. От табл. 88 става ясно, че имащите по-малко време на диализа са с около 10 месеца по-висока средна преживяемост на графта, но от статистическа гледна точка разликата се оказва незначима.

Таблица 89: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора време на диализа

Време на диализа (месеци)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 24	34	49,38 ^a	41,70	57,06
Над 24	10	39,25 ^a	30,54	47,96

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

Проведеният статистически анализ не показва наличие на сигнификантно влияние на рисковите фактори, свързани с реципиента върху преживяемостта до отхвърляне на графта (табл. 90).

Таблица 90: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
АХ + анемия	29	49,04 ^a	41,10	56,98
Всички останали РФ и комбинации м/у тях	15	50,95 ^a	39,44	62,47

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,1$).

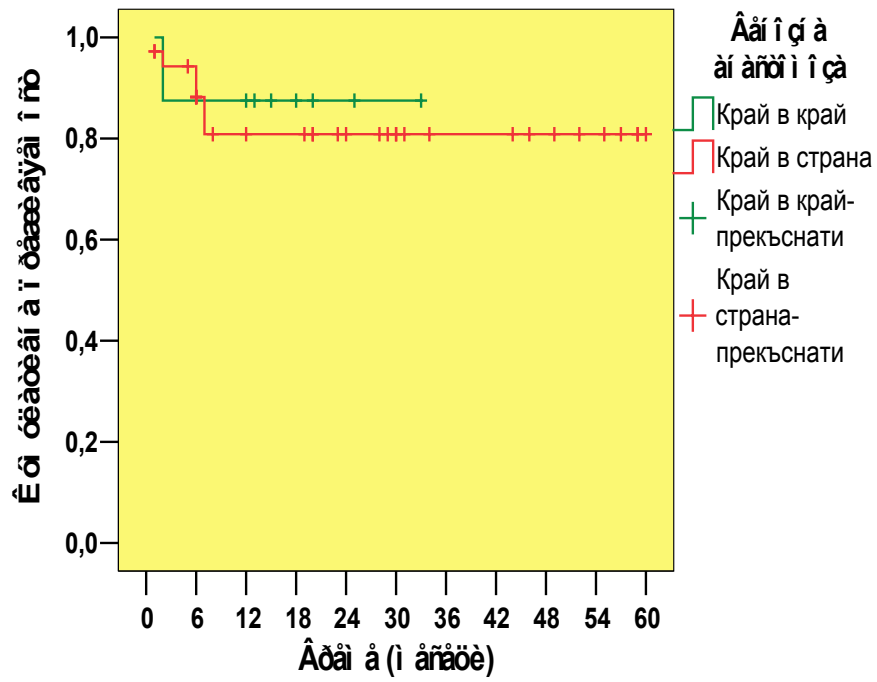
Артериална анастомоза

На табл. 90 се наблюдава с около 14 месеца по-висока средна преживяемост до отхвърляне на графта при реципиентите с артериална анастомоза от вида “Край в страна”, но разликата няма статистически значим характер. Както се вижда от фиг. 20 причината се крие в значително по-малкото време на проследяване на реципиентите с артериална анастомоза от вида “Край в край”.

Таблица 91: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора артериална анастомоза

Артериална анастомоза	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Край в край	2	30,38 ^a	25,56	35,19
Край в страна	41	44,42 ^a	36,24	52,60

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).



Фигура 9: Функции на апретивяемостта според вида на артериалната анастомоза

Обобщение – Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер и тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че нито един от потенциалните фактори не оказва влияние върху преживяемостта до отхвърляне на графта. Трябва да се отбележи и липсата на възможност за тестване на някои от факторите поради недостатъчна представителност на категориите им.

Обща преживяемост на реципиентите от жив донор

Средното време на проследяване е $26,18 \pm 2,80$ месеца в интервала от 1 до 60 месеца, а средната преживяемост е $46,14 \pm 3,61$ месеца с 95% доверителен интервал от 38,07 до 53,22 месеца.

Таблица 91 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

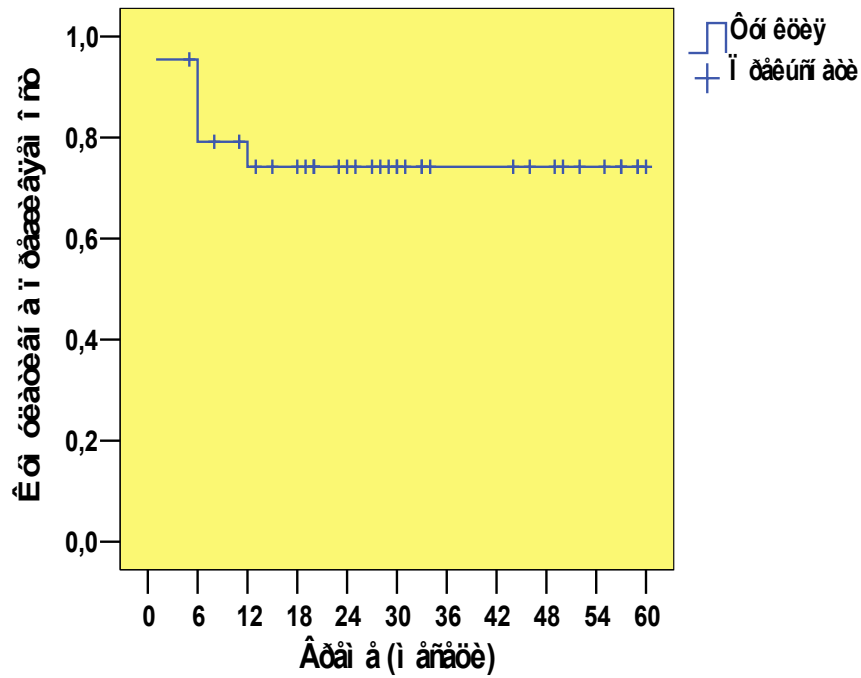
- *От 44 проследени реципиенти 11 (25%) са починали;*
- *Най-рисков се е оказал шестият месец, когато са починали 7 (63,64%) от екзитиралите реципиенти;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – общо 9 случая или 81,82% от общия брой на леталните изходи;*
- *Всички екзитуси са се случили в рамките на първите 12 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите този период имат много висок шанс за преживяемост (най-малко до около 5 години);*
- *Едномесечната преживяемост е 96%, шестмесечната – 79%, годишната, двугодишната, 3 4 и 5 годишната – 74%;*

➤ *Максималната регистрирана преживяемост е била 60 месеца (5 години).*

Таблица 92: Таблица на общата преживяемост по Каплан-Майер

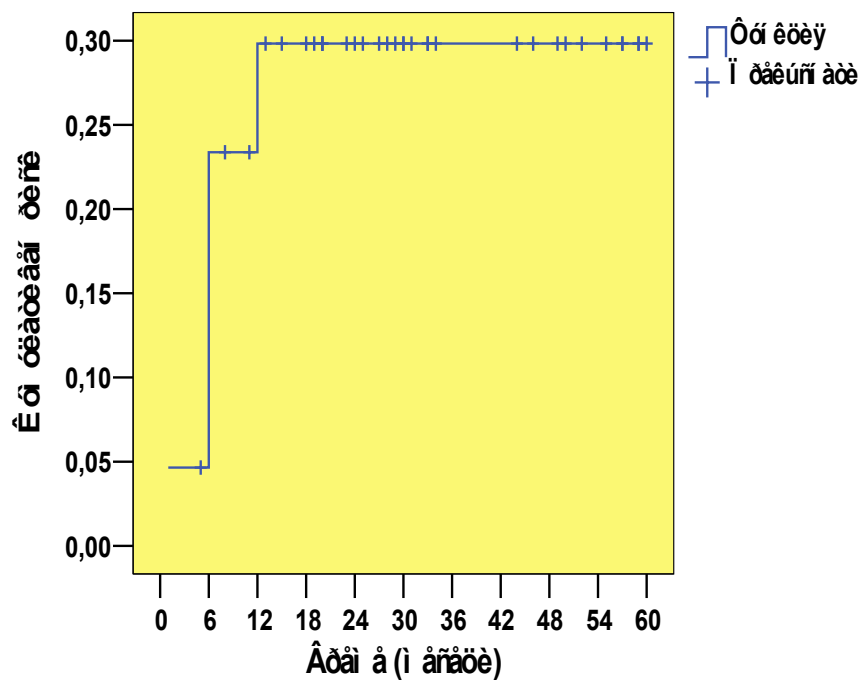
Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1	0	0	0	44
1	0,955	2	2	0	42
6	0,792	7	9	1	34
12	0,742	2	11	2	30
24	0,742	0	11	9	21
36	0,742	0	11	10	11
48	0,742	0	11	2	9
60	0,742	0	11	9	0

На фиг. 21 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост до отхвърляне на графта. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи реципиенти починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е през първите 6 месеца след трансплантацията. След това има по-малък спад, а след 12-ия месец кривата на кумулативната преживяемост остава на едно и също ниво от около 75%.



Фигура 10: Кумулативна преживяемост на реципиентите от жив донор

Кривата на кумулативния риск (фиг. 22) нараства най-бързо през първите 6 месеца, а след 12-ия остава на едно сравнително невисоко ниво.



Фигура 119: Кумулативен риск за екзитиране

Фактори влияещи върху общата преживяемост на реципиентите от жив донор

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху общата преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол (на реципиента и донора), възраст (на реципиента и донора), време на диализа, страна на трансплантацията, рискови фактори свързани с реципиента, ревизии.

Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve.

Пол на реципиента

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер не показва сигнификантна разлика в преживяемостта до отхвърляне на графта на двата пола, макар че в алгебричен план средната преживяемост при жените е с около 4 месеца по-ниска (табл. 92).

Таблица 93: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора пол на реципиента

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	26	46,87 ^a	37,70	56,04
Жени	18	42,83 ^a	32,28	53,39

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Пол на донора

Проведеният анализ не показва значима разлика в преживяемостта според фактора пол на донора (табл. 93).

Таблица 94: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора пол на донора

Пол	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Мъже	19	48,20	37,95	58,45
Жени	25	43,98	34,53	53,42

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст на реципиента

Извадката на реципиентите от жив донор беше разделена на две групи – до 30 и над 30 години. Проведеният анализ *не показва сигнификантно различие в преживяемостта на двете групи* (табл. 94).

Таблица 95: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора възраст на реципиента

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 30	21	43,40 ^a	32,94	53,86
Над 30	23	47,84 ^a	38,41	57,27

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Възраст на донора

Извадката на реципиентите от жив донор беше разделена на две групи – с донор до 50 и над 50 години. И в този случай проведеният анализ не показва значимо различие в преживяемостта на двете групи (табл. 95).

Таблица 96: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора възраст на донора

Възраст (години)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 50	19	42,00 ^a	30,74	53,26
Над 50	25	49,13 ^a	40,61	57,65

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Време на диализа

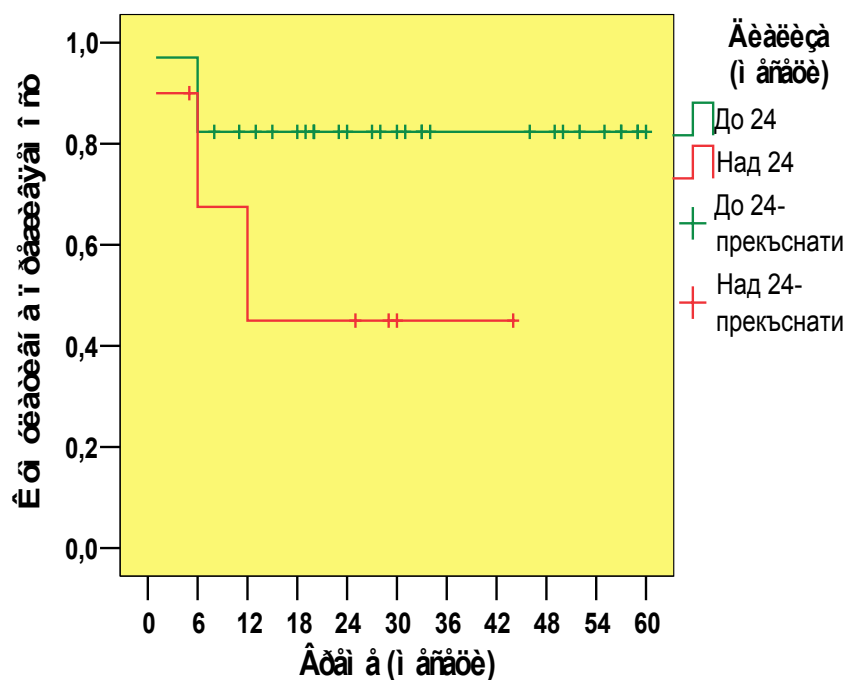
С помощта на процедурата ROC curve извадката на реципиентите от трупен донор беше разделена на две групи – с диализа до 24 и над 24 месеца. От табл. 96 става ясно, че *имащите по-малко време на диализа са с около 27 месеца по-висока средна преживяемост, като разликата има статистически значим характер.*

Таблица 97: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора време на диализа

Време на диализа (месеци)	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
До 24	34	50,32 ^a	43,29	57,35
Над 24	10	23,95 ^b	11,98	35,92

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 23 се вижда значимо по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите с време на диализа над 24 месеца.



Фигура 12: Функции на преживяемостта според времето на диализа

Страна на трансплантацията

От табл. 97 се вижда, че при дясната трансплантация преживяемостта е с около 12 месеца по-висока, но разликата няма статистическа достоверност най-вероятно поради малкия брой случаи на трансплантация вляво.

Таблица 98: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според страна на трансплантацията

Страна на трансплантацията	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Лява	5	35,60 ^a	12,58	58,62
Дясна	39	47,34 ^a	40,11	54,58

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Рискови фактори, свързани с реципиента

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показва с около 6 месеца по-голяма средна преживяемост на реципиентите имащи АХ+анемия спрямо всички останали, но разликата няма сигнификантен характер (табл. 98).

Таблица 99: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според рисковите фактори, свързани с реципиента

Рискови фактори	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
АХ + анемия	29	47,93 ^a	40,07	55,78
Всички останали	15	41,33 ^a	27,95	54,71

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

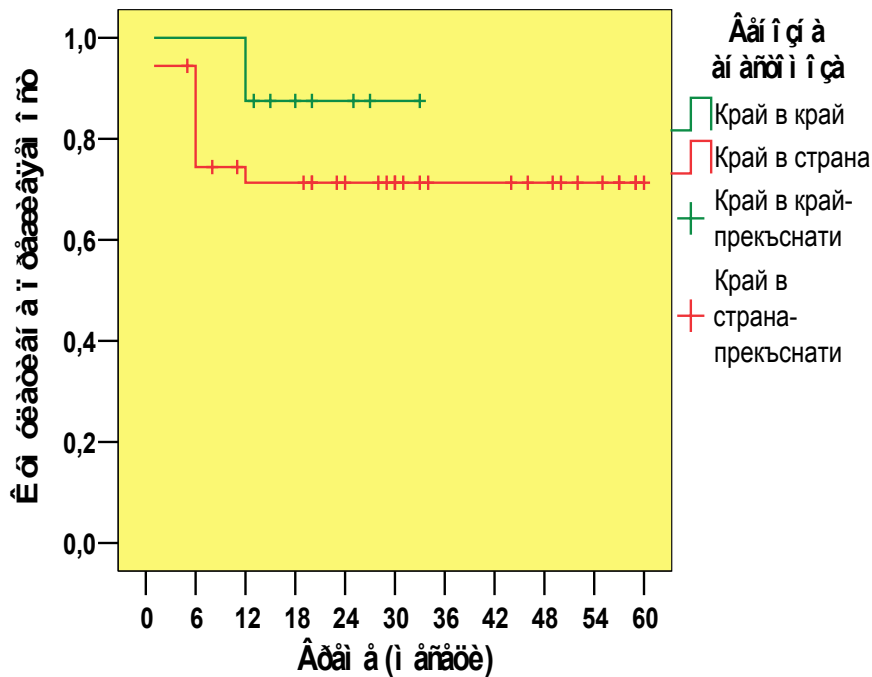
Артериална анастомоза

На табл. 99 се наблюдава с около 14 месеца по-висока средна преживяемост при реципиентите с артериална анастомоза от вида “Край в страна”, но разликата няма статистически значим характер. Както се вижда от фиг. 24 причината се крие в значително по-малкото време на проследяване на реципиентите с артериална анастомоза от вида “Край в край”.

Таблица 100: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора артериална анастомоза

Артериална анастомоза	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Край в край	8	30,38 ^a	25,56	35,19
Край в страна	36	44,42 ^a	36,24	52,60

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).



Фигура 13: Функции на преживяемостта според вида на артериалната анастомоза

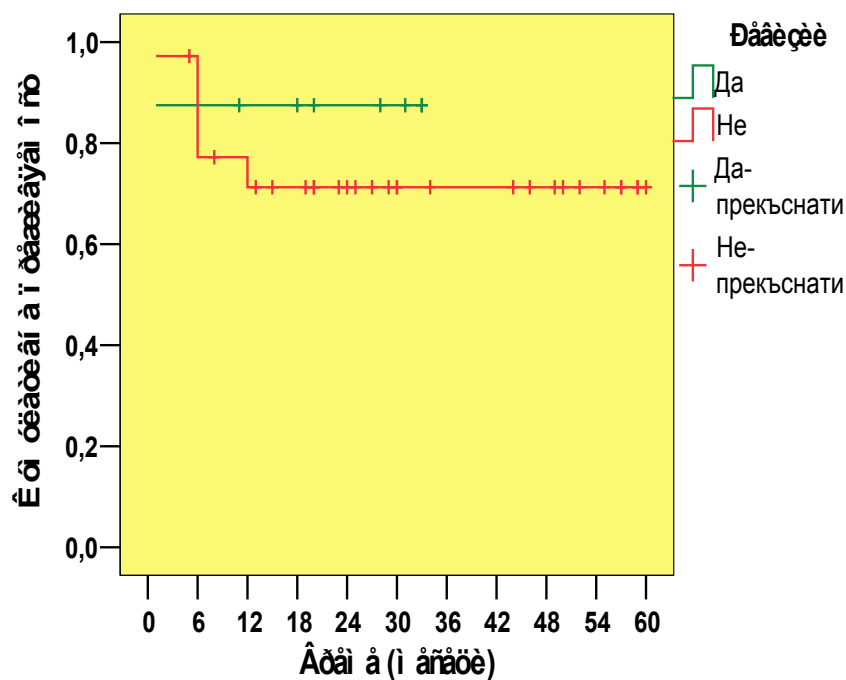
Ревизии

От табл. 100 става ясно, че при имащите ревизии средната преживяемост е с около 15 месеца по-ниска. От статистическа гледна точка разликата се оказва незначима. Както се вижда от фиг. 25 причината най-вероятно е в значително по-малкото време на проследяване на реципиентите с ревизии.

Таблица 101: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора ревизии

Ревизии	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Не	36	44,70 ^a	36,68	52,73
Да	8	29,00 ^a	21,67	36,33

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).



Фигура 30: Функции на преживяемостта според фактора ревизии
Количествена оценка на влиянието на изследваните фактори

За целта бе използван кокрегресионен анализ резултатите, от който са показани на табл. 101. В нея е включен единственият фактор оказващ влияние върху общата преживяемост според тестовете на

Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. От таблицата се вижда, че времето на диализа над 24 месеца увеличава леталния риск около 3,3 пъти спрямо по-ниските му стойности.

Таблица 102: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за екзитиране

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Време на диализа (месеци)	Над 24/под 24	3,348	1,021	10,980	0,046

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПОСТИГНАТИТЕ ХИРУРГИЧНИ РЕЗУЛТАТИ ПРИ РЕЦИПИЕНТИТЕ ОТ ТРУПЕН И ЖИВ ДОНОР

Първаночално бе направен сравнителен анализ на двете групи по известните замъгляващи фактори пол и възраст, както и на тежестта на състоянието им според времето на диализа, предоперативния креатинин и рисковите фактори, свързани с тях.

Разпределение по пол

От табл. 102 се вижда, че двете групи реципиенти са статистически изравнени по известния замъгляващ фактор пол.

Таблица 103: Анализ на връзката между половата принадлежност и вида на донора

Пол	Реципиенти от				p
	Трупен донор		Жив донор		
	n	%	n	%	
Мъже	36	57,1	26	59,1	0,500
Жени	27	42,9	18	40,9	

Сравнителният анализ на възрастта, времето на диализа и предоперативния креатинин показва сигнификантна разлика между реципиентите от трупен и жив донор (табл. 103):

- Възрастта и времето на диализа на реципиентите са значимо по-високи при получените графт от трупен донор;
- Предоперативният креатинин е по-висок при реципиентите от жив донор.

Таблица 104: Сравнителен анализ на възрастта, времето на диализа и креатинина преди операция за реципиентите от трупен и жив донор

Показател	Реципиенти от						p
	Трупен донор			Жив донор			
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD	
Възраст (години)	63	43,30	9,87	44	32,16	10,02	<0,001
Време на диализа (месеци)	63	47,33	29,97	44	24,66	24,63	<0,001
Предоперативен креатинин	63	706,71	186,65	44	815,93	205,72	0,005

Разпределение на рисковите фактори, свързани с реципиента

Обобщените резултати от табл. 104 показват, че двете групи са статистически изравнени по рисковите фактори, свързани с реципиента.

Извод

Двете групи реципиенти са приблизително изравнени статистически по тежест на състоянието и известните замъгляващи фактори, което прави коректно последващото сравнение на постигнатите хирургични резултати.

Разпределение на усложненията по време на трансплантацията

От табл. 105 се вижда, че няма сигнификантна разлика между усложненията по време на трансплантацията в двете изследвани групи.

Ранни усложнения на реципиента след трансплантацията

Двете групи се различават значимо по ранното усложнение “Кървене”, което е с много по-голям относителен дял в групата на реципиентите от трупен донор (табл. 106).

Ревизии

От табл. 107 се вижда, че няма сигнификантна разлика между ревизиите в двете изследвани групи.

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията

Реципиентите от трупен и жив донор не се различават статистически и по късните усложнения след трансплантацията (табл. 108).

Таблица 105: Честотно разпределение на РФ при реципиентите от трупен и жив донор

Рискови фактори, свързани с реципиента	Статистика	Реципиенти от		P
		Трупен донор	Жив донор	
Без	Брой	0	1	n.s.
	%	0	2,3	
АХ	Брой	10	7	n.s.
	%	15,9	15,9	
АХ + анемия	Брой	38	29	n.s.
	%	60,3	65,9	
Анемия	Брой	2	2	n.s.

	%	3,2	4,5	
Диабет	Брой	0	1	n.s.
	%	0	2,3	
АХ +диабет+анемия	Брой	4	1	n.s.
	%	6,4	2,3	
Неврологични заболявания	Брой	0	1	n.s.
	%	0	2,3	
ССЗ + АХ	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
ССЗ + АХ + анемия	Брой	2	1	n.s.
	%	3,2	2,3	
АХ + Диабет	Брой	2	0	n.s.
	%	3,2	0	
АХ + Неврологични заболявания	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
АХ + анемия + Хепатит	Брой	1	1	n.s.
	%	1,6	2,3	
АХ + анемия + Инфекции	Брой	2	0	n.s.
	%	3,2	0	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Таблица 106: Честотно разпределение на усложненията по време на трансплантацията при реципиентите от трупен и жив донор

Усложнения по време на трансплантацията	Статис- тика	Реципиенти от		P
		Трупен донор	Жив донор	
Без	Брой	61	42	n.s.
	%	96,8	95,5	
Кървене	Брой	2	0	n.s.
	%	3,2	0	
Интраоперативна тромбоза на	Брой	0	2	n.s.

съдовете	%	0	4,5
Общо	Брой	63	44
	%	100,0	100,0

Таблица 107: Честотно разпределение на ранните усложнения след трансплантацията при реципиентите от трупен и жив донор

Ранни усложнения след трансплантацията	Статистика	Реципиенти от		p
		Трупен донор	Жив донор	
Без	Брой	47	36	n.s.
	%	74,6	81,8	
Кървене	Брой	8	1	<0,05
	%	12,7	2,3	
Лимфорейя	Брой	2	1	n.s.
	%	3,2	2,3	
Изтичане на урина	Брой	4	4	n.s.
	%	6,3	9,1	
Тромбоза на бъбречна артерия	Брой	1	1	n.s.
	%	1,6	2,3	
Тромбоза на бъбречна вена	Брой	1	1	n.s.
	%	1,6	2,3	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Таблица 108: Честотно разпределение на ревизиите при реципиентите от трупен и жив донор

Ревизии поради	Статистика	Реципиенти от		p
		Трупен донор	Жив донор	
Без	Брой	51	36	n.s.
	%	81,0	81,8	
Кървене	Брой	5	1	n.s.
	%	7,9	2,3	
Изтичане на урина	Брой	5	5	n.s.
	%	7,9	11,4	
Изтичане на лимфа	Брой	1	1	n.s.
	%	1,6	2,3	
Друга причина	Брой	1	1	n.s.
	%	1,6	2,3	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Таблица 109: Честотно разпределение на късните усложнения след трансплантацията при реципиентите от трупен и жив донор

Късни усложнения след трансплантацията	Статистика	Реципиенти от		p
		Трупен донор	Жив донор	
Няма	Брой	59	42	n.s.
	%	93,7	95,5	
От артериален произход	Брой	0	1	n.s.
	%	0	2,3	
Лимфоцеле	Брой	2	0	n.s.
	%	3,2	0	
Реимплантация на уретер поради стеноза	Брой	0	1	n.s.
	%	0	2,3	
Сепсис	Брой	2	0	n.s.
	%	3,2	0	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Време до настъпване на дизурезата

От табл. 109 се вижда, че:

- Двете групи се различават значимо по този показател;
- Категорията “Веднага” е със сигнификантно по-висок относителен дял при реципиентите от жив донор;
- Категорията “След 5-6 дни” е със статистически достоверно по-висок процент при реципиентите от трупен донор.

Таблица 110: Честотно разпределение на времето до настъпване на дизуреза при реципиентите от трупен и жив донор

Време до настъпване на дизурезата	Статистика	Реципиенти от		p
		Трупен донор	Жив донор	
Без диуреза	Брой	10	3	n.s.
	%	15,9	6,8	
Веднага	Брой	28	39	<0,05
	%	44,4	88,6	
Веднага – олигоурия	Брой	5	1	n.s.
	%	7,9	2,3	
На 24 час	Брой	1	0	n.s.
	%	1,6	0	
След 5-6 дни	Брой	14	0	<0,05
	%	22,2	0	
След 15 – 20 дни	Брой	5	1	n.s.
	%	7,9	2,3	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Нужда от постоперативни диализи

Нуждата от постоперативни диализи е значимо по-голяма при реципиентите от трупен донор (табл. 110).

Таблица 111: Честотно разпределение на нуждата от постоперативни диализи при реципиентите от трупен и жив донор

Нужда от постоперативни диализи	Статистика	Реципиенти от		p
		Трупен донор	Жив донор	
Не	Брой	25	36	<0,001
	%	39,7	81,8	
Да	Брой	38	8	
	%	60,3	18,2	
Общо	Брой	63	44	
	%	100,0	100,0	

Креатинин при изписването

Сравнителният анализ на креатинина при изписване показва сигнификантно по-ниска средна стойност на този показател при реципиентите от жив донор (табл. 111).

Таблица 112: Сравнителен анализ на креатинина при изписване за реципиентите от трупен и жив донор

Показател	Реципиенти от						p
	Трупен донор			Жив донор			
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD	
Креатинин при изписване	61	356,43	274,75	43	196,21	167,78	<0,001

Преживяемост на графта

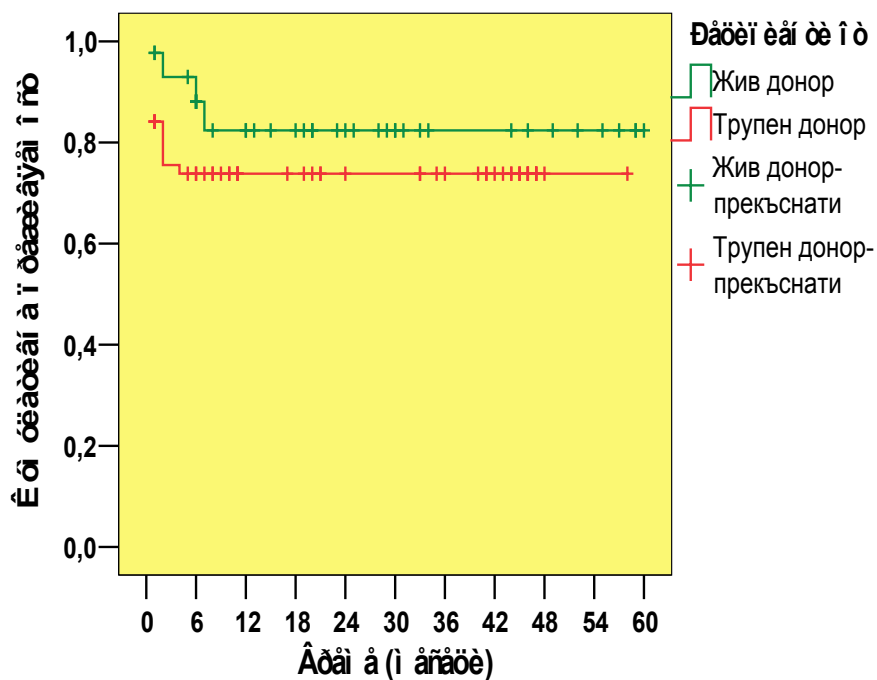
От табл. 112 става ясно, че реципиентите от жив донор имат с около 7 месеца по-висока средна преживяемост до отхвърляне на графта, но разликата няма сигнификантен характер.

Таблица 113: Средна преживяемост до отхвърляне на графта и 95% доверителен интервал според фактора донор

Реципиенти от	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Трупен донор	63	43,22 ^a	36,97	49,46
Жив донор	44	50,24 ^a	43,64	56,84

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 26 се вижда по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите от трупен донор, но разликата няма статистическа значимост.



Фигура 31: Функции на преживяемостта до отхвърляне на графта според вида на донора

Преживяемост на реципиента

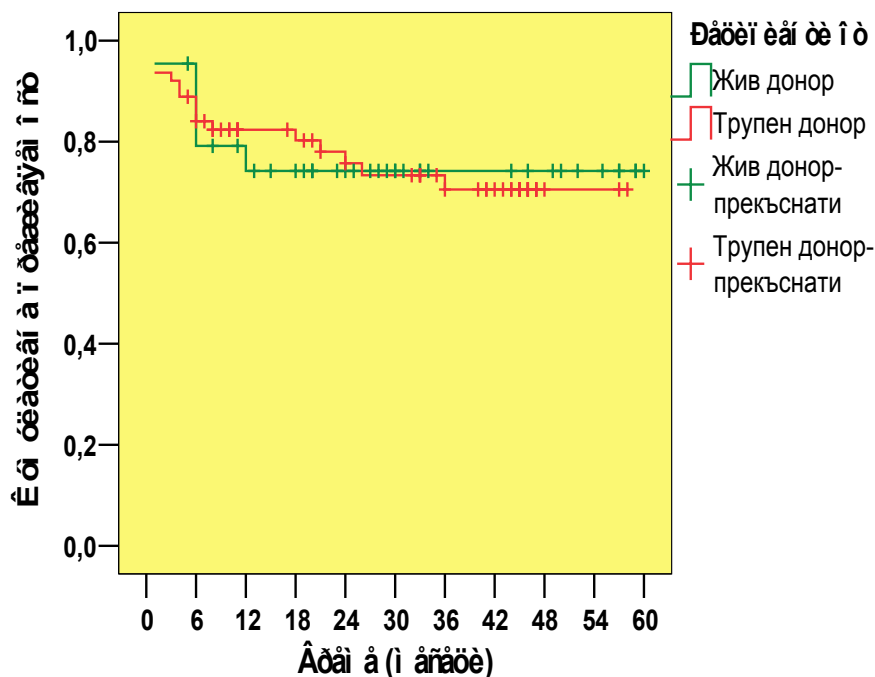
От табл. 113 се вижда, че реципиентите от жив донор имат с около 2 месеца по-висока средна преживяемост, но разликата няма статистически значим характер.

Таблица 114: Средна обща преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора донор

Реципиенти от	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Трупен донор	63	44,60 ^a	38,95	50,26
Жив донор	44	46,14 ^a	39,07	53,22

* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 27 се вижда по-големия спад на кривата на преживяемостта при реципиентите от трупен донор към края на периода на проследяване, но разликата с реципиентите от жив донор няма статистическа достоверност.



Фигура 32: Функции на преживяемостта според вида на донора

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реципиентите от жив донор:

- Имат сигнификантно по-малко ранни усложнения след трансплантацията;

- Значимо по-кратко време до настъпване на диурезата;

- Статистически достоверно се нуждаят много по-рядко от постоперативна диализа;

- Креатининът им при изписване е сигнификантно по-нисък;

но преживяемостта им до отхвърляне на графта и общата преживяемост не се различават статистически от тези на реципиентите от трупен донор, макар че в алгебричен план са по-добри.

ОБСЪЖДАНЕ

Броят на трансплантациите в западноевропейските страни е 18-20 на 1 млн. население на година, а за България тя е 5 до 10 трансплантации на 1 млн. население. Причината за тази разлика е ниската честота на трупните трансплантации у нас.

Показани за бъбречна трансплантация са пациенти с напреднала хронична бъбречна недостатъчност – ХБН-III степен (или 5 степен на хронично бъбречно заболяване - ХБЗ), които са на диализно лечение.

В България първата успешна БТ е на дете, направена през 1968 г. в Института за спешна помощ “Пирогов”. Първата успешна БТ на възрастен е направена през 1969 г. в Александровска болница.

Според нашите резултати няма ясно изразена тенденция на увеличаване или намаляване на броя трансплантации през изследвания от нас период. С най-много трансплантации (29) е 2006 година, следвана от 2007 и 2009 години с по 21. През 2006 година има абсолютен максимум на трансплантации от трупен донор – 27, но в три от общо пет години са преобладавали трансплантациите от жив донор – 2005, 2007 и 2008.

Фактори влияещи върху трансплантацията

Важни фактори влияещи върху резултатите от БТ са пол, раса, индекс на телесна маса и първично бъбречно заболяване на реципиента.

Преживяемостта на графта за 5 години е по-добра при жените в сравнение с мъжете – съответно 79.5% срещу 72%.

Бъбречнотрансплантирани от черната и европейската раса имат по-висока честота на недостатъчност на функцията на трансплантата в сравнение с реципиенти от азиатски и испански произход – съответно 23% и 36% в сравнение с 22% и 19%. [140,141]

Свърхтелесното тегло също е доказан рисков фактор за повишена заболяемост и смъртност в общата човешка популация.

Затлъстяването, определяно като индекс на телесна маса (ИТМ) по-голям от 30 kg/m^2 , е значимо нарушение, установявано в 20% от хората в индустриалните страни. Повишеното телесно тегло е добре известен рисков фактор за доста заболявания и на първо място артериална хипертония и захарен диабет тип 2. [194,198]

Pirsh et al. доказват по-висока честота на отложената функция на графта при пациентите със затлъстяване. Смъртността при пациентите със затлъстяване 5 години след БТ варира между 23% и 45%, срещу 10% до 11%, при тези без затлъстяване.

Захарният диабет (ЗД) е много важен фактор, оказващ влияние върху БТ. ЗД при БТ е два основни вида: пациенти със ЗД преди трансплантацията и новопоявил се след БТ или пост-трансплантационен захарен диабет (ПЗД). При пациенти с основно заболяване ЗД след БТ постигат стабилизиране на диабета, както и добро повлияване на получените се усложнения.

Развитието на ПЗД е свързано с влиянието на редица рискови фактори. Най-важните от тях са фамилна анамнеза за ЗД, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване, вирусен хепатит тип “С”, трупен орган, метаболитен синдром, HLA фенотип, имуносупресивна терапия, пол на донора – жена, възраст над 40 г., расова принадлежност – негри. [130]

Имуносупресивната терапия е основен рисков фактор за развитието на ПЗД, тъй като тя е задължителна и има сравнително малки възможности за моделиране. Основните имуносупресори, свързани с такъв риск са: кортикостероиди, циклоспорин, такролимус и сиролимус. Диабетогенният ефект на кортикостероидите е дозозависим и зависим от времето на приложение.[104,125,245]

Други фактори, свързани с реципиента и оказващи влияние на БТ са брой на бъбречни трансплантации и бременности преди БТ, трансфузии преди трансплантацията и наличие на панелреактивни антитела.

Бъбреците от трупен донор започват да функционират по-бавно, което се наблюдава при мъжете и е свързано най-вече с възрастта или възрастово-зависими патологични промени, индуцирани от хипертония или съдови заболявания, както и броят на гломерулите, който намалява в резултат на глобална гломерулосклероза – нормално 5% са склерозиралите гломерули през четвъртата декада от живота, а 10-30% са през осмата декада. Именно по този начин множество автори заключават, че влиянието на възрастта на донора върху преживяемостта на присадката е в резултат на редуцираната нефронна маса.

Счита се, че възрастта на донора е строг предиктор на 2-годишната преживяемост на графта. [142]

Оценка на потенциалния донор

При потенциалният донор трябва да бъде направена оценка за наличие на трансмисивни заболявания, както и за качеството на всеки

орган, които предстои да бъде използван при трансплантация.

В краткосрочен план резултатите от трансплантациите на бъбречни от донори над 65-годишна възраст са почти сходни с тези, с по-млади органи. Въпреки това, дългосрочното оцеляване графта е понижено. Основния физиологичен риск при "възрастните" бъбреците е продължително време на студена исхемия.

Повечето съвременни проучвания акцентират не толкова върху възрастта на донора, а най-вече върху физическото му състояние, както и на органите които предстоят да бъдат дарени. Целта е да се намали възможността за „изпускане” на използвани органи. В момента не съществува абсолютна възрастова граница за дарение. В тези случаи краткото време за исхемия е задължително, както и внимателния подбор на донорите, в частност по-възрастните донори, които са с повече съпътстващи заболявания. Тези данни създават тенденция за въвеждане на критерии към разширяване на горната възрастова граница за дарителство при живи донори над 55 години. Възможно е някои заболявания да се повторят и в трансплантирания бъбрек, например имуноглобулин А (IgA) нефропатия, някои гломерулонефрити, оксалоза и диабет. Като цяло честотата на рецидиви е достатъчно ниска, за да оправдае извършването на трансплантация.

При някои пациенти, единствено бъбречна трансплантация не е оптимално лечение. Комбинирана бъбречна трансплантация и трансплантация на панкреас е избор на при тези пациенти, които имат диабет тип 1 и бъбречна недостатъчност. [115]

В някои случаи, бъбречна трансплантация, във връзка с пиридоксинова терапия може да доведе до добри резултати, но

комбинацията с трансплантация на черен дроб обикновено е предпочитана.

Хемолитично-уремичен синдром, който е честа причина за бъбречна недостатъчност при деца, може да се повтори след трансплантация в отговор на циклоспорин базирана или такролимус базирана имunosупресия.

Малигнени заболявания

Противопоказания за извършване на трансплантация са активна малигнена формация или анамнеза за метастазирал карцином (с малки изключения, като например случаи с рак на тестиса) в висок риск от рецидив, като например авансирал карцином на гърдата, меланома, левкемия или лимфом.

В литературата съществуват данни за успешни трансплантации на бъбреци, засегнати от малки, нискомалигнени бъбречни карциноми, които са напълно екцизирани предоперативно. Реципиенти на органи от донори с анамнеза за злокачествено заболяване трябва да бъдат информирани за всички последващи рискове и следени внимателно.

Диабет

Важна рискови фактори за органна недостатъчност са анамнеза за диабет или тежка хипертония със съдово увреждане на ретината.

Съдови заболявания и бъбречна функция

В много центровете за трансплантация, бъбречната функция се измерва спрямо нивото на креатининовия клирънс - 50 мл / мин е най-ниската граница за използваемост на бъбреците, докато в други

центрове за оценката за гломерулна склероза и артериална склероза се извършва посредством бъбречна биопсия. [199,117]

Практиката показва, че гломерулната филтрация на трансплантирания бъбрек често се увеличава след трансплантацията. Поради това се предполага, че бъбреци които са неподходящи въз основа на функция или хистология следва да бъдат присадени или двата в един получател, или и двата да бъдат изхвърлени . Въпреки това, проспективно мултицентрово проучване заключава, че двойните-бъбречни трансплантации са безопасни, понасят се добре , и не водят до повече усложнения отколкото присаждането на един бъбрек. [108,235]

Живо даровство – оценка на дарователя и предоперативни изследвания

В предоперативен план, е необходимо да бъде осигурен жив даровател с почти нормална бъбречна функция. Ако един от двата бъбрека на дарователя е с по-добра функция от другия то той се оставя, като се експлантира този, който е с по-лоша. За предпочитане е да се използва десния бъбрек при жени, които могат да забременеят, защото хидронефрозата по време на бременността и пиелонефрита по често възникват именно в десния бъбрек.

Живият бъбречен даровател се счита за неподходящ, когато са налице: значими психични дисфункции, значителни бъбречни заболявания, висок риск от смърт или периперативна заболеваемост, и наличието на трансмисивни болести. доказана несъвместимост и положителен кръстосан тест между дарователя и реципиентните. Извършва се серологична диагностика за (HIV) и човешки Т-

лимфопротрофативен вирус тип 1 (HTLV-1), хепатит, CMV инфекция, и сифилис. Някои програми изследват Epstein-Barr вирус, особено в случаите, когато реципиента е дете. Потенциални донори, имащи роднини с диабет трябва рутинно да преминат 5-часов тест на глюкозно натоварване и изследването на 24-часова урина трябва да показва липса на протеинурия.

Рутинна оценка трябва да включва изследване на урината и култура, заедно с 24- часово събиране на урината за креатининов клирънс и отделянето на протеини. При гранични стойности на RR , то трябва да се измерва най-малко три, а най-много до 10 пъти Бъбречно ангиография е показана само ако спирала компютърна томография (КТ) с триизмерна реконструкция или ЯМР ангиография с реконструкция не са налични.

Извършва се и абдоминална ехография за изключване на донори със значителни бъбречни аномалии и/или за откриване на други интраабдоминални аномалии. Триизмерна компютърнотомографска ангиография, без и с интравенозни контрастен материал, следвани от обикновена обзорна графия на абдомена изключва бъбречно-каменна болест, показва, анатомията на бъбреците , съдовете и пикочните пътища. Хиперфилтрацията не е значителен проблем за живото бъбречно даровство. Ендогения креатининов клирънс бързо достига 70% - 80% от предоперативното. Развитието на късна хипертония е в почти същите граници, както за общото население, а протеинурията е незначителна (Kasiske и др, 1995). Смъртността при бъбречно даровство е 0,02% (Matas и др, 2004), рискът от потенциално животно-застрашаващи или трайно инвалидизиращи усложнения се оценява на

0,23%, и са налице изолирани доклади за развитие на краен стадий на бъбречна недостатъчност при бъбречните донори. [164]

Необяснима микроскопска хематурия може да е следствие от неоткрито бъбречно заболяване. Анамнеза за тромбоемболизъм или тромбофлебит води до повишен риск от белодробна емболия за потенциалния донор и се приема като противопоказания за даряване, както и напреднало заболяване на сърцето или анамнеза за злокачествени неоплазии. Затлъстяването е относително противопоказание за всеки потенциален донор > 30% над идеално телесно тегло.

В краткосрочен и дългосрочен план рисковете от донорската нефректомия се приемат за минимални, като вероятността за успех на графта е достатъчно висока, за да направи рисковете приемливи за добре информирани донори. [112,123]

Рискови фактори, свързани с реципиента

В нашето проучване най-често срещаната комбинация от т.нар. рискови фактори (РФ) – предоперативно установени заболявания, повечето с хроничен, дългогодишен характер, свързани с реципиента са артериална хипертония (АХ) + анемия – при 38 (60.32%) от пациентите. Следва АХ – при 10 (15.87%). Други РФ са сърдечно съдови заболявания (ССЗ), анемия, диабет, неврологични заболявания, инфекции, хепатит.

Всички реципиенти имат поне по един рисков фактор, а 10 от тях – са с по два. Най-често срещаната комбинация АХ + анемия е разпределена в преобладаващата си част при случаите без ревизии,

случаи с кървене и изтичане на урината. АХ е разпределена по подобен начин. Сравнително малкият брой случаи не позволява да се установи с необходимата статистическа достоверност дали съществува връзка между конкретните рисковите фактори и ревизиите.

Индикации и Контраиндикации за извършване на бъбречна трансплантация, които определихме при изследвания от нас контингент:

ИНДИКАЦИИ

Бъбречна трансплантация се извършва при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност, подлежащи на диализно лечение , които не страдат от злокачествени новообразувания или други заболявания , които могат да компрометират крайния резултат на трансплантацията. Най- чести причини за настъпване на бъбречна недостатъчност са: хроничен пиелонефрит, хроничен гломерулонефрит, поликистоза на бъбреците, автоимунни заболявания, захарен диабет, малформации на уrogenиталния тракт, нелекувана артериална хипертония. Особено важен е и социалният елемент – желанието на болния за участие в акта на бъбречна трансплантация.

КОНТРАИНДИКАЦИИ

Злокачествени туморни заболявания. Тежка съпътстваща патология; Увредено общо състояние / при декомпенсирана функция на жизнено важни органи/; Психични разстройства и

ментални нарушения в развитието; Имунологична несъвместимост / положителен крос-мач /; Фебрилни състояния към момента на трансплантацията.

ОЦЕНКА НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ПОДБОР НА ПОТЕНЦИАЛНИ ДОНОРИ

Извършва се от координатора по донорство въз основа на :

- разговор с близки на донора за събиране на информация, относно заболявания, рисково поведение и вредни навици на донора. Впредвид задължително се вземат и наследствените заболявания, като се работи по последните изисквания на законовите разпоредби.
- запознаване с медицинската документация на донора
- обстоен физикален преглед
- лабораторни изследвания за изключване на трансмисивни инфекции и токсични вещества, които могат да представляват риск за здравето на реципиента
- при необходимост се провеждат консултации с общопрактикуващия лекар и/или други лекари, запознати със здравословното състояние на донора

Донорът следва да е негативен за антитела срещу HBV, HCV, HIV I, II, Lues.

При донорът следва да са изключени следните подлежащи състояния:

1. Неизяснени заболявания /включително и неврологични/;
2. Инфекции с неизяснена причина ;

3. Системни инфекции ;

---бактериални /кореман тиф, лептоспироза, борелиоза, бруцелоза, сифилис, туберкулоза, рикетциоза, туларемия, други системни бактериални инфекции/.

---паразитни/ малария, трипанозомоза, лайшманиоза, токсоплазмоза, други системни паразитни инфекции /.

---вирусни / рубеола, морбили, варицела, хепатит, СПИН, вирусен менингит, вирусен енцефалит, вирусна хеморагична треска, бяс, други системни вирусни заболявания /.

4. Сепсис;

5. Пенетрираща травма на корема или гръдния кош;

6. Чернодробни заболявания;

7. Заболявания на ЦНС с неясен произход/ множествена склероза, амиотрофична латерална склероза, болест на Алцхаймер, ретровирусни заболявания, други заболявания на ЦНС с неясен произход/.

8. Други заболявания / заразен спонгиформен енцефалит, левкемии, лимфоми, други малигнени заболявания, с изключение на базоцелуларен карцином на кожата и ин-ситу карцином на шийката на матката;

9. Рискови групи с увеличен риск / спрямо общата популация за HBV-, HCV-, HIV- инфекция;

--- лица от или посещавали посещавали в последните 6 месеца страни с широко разпространение на тези заболявания;

--- редовно заместване с кръв и кръвни продукти;

--- хронична хемодиализа;

--- сексуално поведение с повишен риск от инфекция;

--- проституиращи / мъже и жени/ ;

--- зависимост от парентерални наркотици;

--- други рискови групи;

10. Противопоказания свързани с лечение;

--- лечение с хипофизни хормони;

--- лечение с растежни хормони;

--- трансплантация на дура матер;

--- трансплантация на роговица;

11. Фамилни заболявания / заболяване на Кройцфелд- Якобс в семейството /;

12. Имунизации

--- имунизации през последните 12 месеца;

--- имунизация срещу бяс след експозиция;

--- имунизации през последните 4 седмици / полиомиелит, жълта треска, морбили, рубеола, заушка, имунизация с други живи ваксини /.

Оперативна техника – класически достъпи

Нефректомията от жив донор може да се извърши или като отворена или като лапароскопска операция. Отворената нефректомия от жив донор обикновено се извършва чрез лумбален достъп с резекция на 12 ребро, субкостално, или с горна трансверзална лапаротомия. При донорската нефректомия, първоначално се стимулира диурезата с вливания, инфузия на манитол , както и с бримкови диуретици.

Хиперхидратацията на живите донори е ненужна. Предоперативната им подготовка изисква спиране на приема на течности ноща преди операцията и даване на лаксативно средство за прочистване на ГИТ.

Независимо от техниката, горния полюс на бъбреците обикновено се мобилизира в началото на процедурата, наличието на диуреза се потвърждава чрез отпрепариране на уретера и наблюдаване на уринния поток преди клампирането на бъбречните съдове. Важно е да се съхрани кръвиоснабдяването на уретера

Лапароскопска донорна нефректомия

Лапароскопска донорна нефректомия се превърна в предпочитана техника за живи донори в много трансплантационни центрове в Съединените щати, както и ретроперитонеоскопския достъп за всеки един от двата бъбрека. В сравнение с конвенционалната методика за донорска нефректомия, лапароскопската има сходни резултати при отчитане функцията на графта, честота на отхвърляне, усложненията, както и преживяемостта на пациента. Предимство на лапароскопската техника е по-малка нужда от употреба на аналгетици, намален болничен престой.

От гледна точка на безопасността на донорите, смъртността остава непроменена при въвеждането на лапароскопската нефректомия - 0,03%.

Допълнително, лапароскопската нефректомия не влияе на дългосрочният риск за развитие на бъбречна недостатъчност.

Въпреки това лапароскопската методика отнема повече време и изисква допълнителни ресурси. По-краткия болничен престой и по-бързото връщане към ежедневието може да компенсира първоначалните по-високи разходи. Доказателство за това е, че броят

на живи донори се е увеличил с повече от 100% в много институции, след въвеждането на лапароскопската донорска нефректомия.

Имуносупресия

Имуносупресивната терапия влияе върху преживяемостта на графта и тази на реципиента.

Проучване от САЩ в продължение на 5 г. акцентира върху по-добрите дълготрайни резултати при такролимус-базирана, спрямо циклоспорин-базирана имуносупресия. Резултатите на 1-та година показват значително намаление на честотата и тежестта на остро отхвърляне при пациентите, приемащи такролимус в сравнение с циклоспорин. При тези пациенти резултатите за преживяемостта на 5-та година са съответно 63.8% и 53,8% .

Важен фактор, определящ по-добри резултати след трансплантация, е нейното осъществяването преди началото на диализното лечение.

При такива болни има намаляване на риска от развитие на бъбречна недостатъчност от 52% през първата година и съответно 86% за следващите години след трансплантацията.

Имуносупресивните медикаменти могат да обострят атеросклероза, хипертония, диабет, както и нарушения на липидната обмяна и по този начин да се повиши риска при пациенти със сърдечно-съдови заболявания след трансплантация. В момента, най-честата причина за бъбречна недостатъчност при трансплантирани болни е смърт от сърдечно заболяване, а не преки провал на графта.

Инфекциите и онкологични заболявания са основни противопоказания за имуносупресия. Острите инфекции трябва да бъдат напълно излекувани преди трансплантацията. Необходимо е, да

се изчака около 5 години след успешно лечение на рак на гърдата, колоректален рак, меланома, дифузен карцином на пикочния мехур, и нон-инситу овариален карцином. [165,187,150]

Преживяемост

През последните двадесет години бяха развити много нови и успешни стратегии за подобряване на преживяемостта на бъбречния графта, особено през първата година, която се счита за най-рискова. Най-висок е процента на загуба на функция на трансплантираните бъбреци през първите месеци след БТ. Този тип на недостатъчност на графта се нарича хронично отхвърляне. Доказно е, че участие в патогенезата на този процес имат, както имунни, така и неимунни механизми.

Понятието хронична реакция на отхвърляне се появява през 50-те и 60-те години на миналото столетие, а остра реакция на отхвърляне – в края на 50-те години.

Преживяемостта на графта след трансплантация от жив донор е обикновено по-добра от тази от починал донор. Най-вероятните обяснения за това са по-добър подбор на донорите, липса на мозъчна смърт и по-кратък период на студена исхемия.

За разлика от трансплантация от трупен донор, възрастта на донора оказва незначително влияние върху преживяемостта при трансплантацията от жив донор. Най-вероятно тълкуване на тази разлика е, че живите донори са избрани за донорството на органи въз основа на техния общ здравен статус, а този подбор липсва при трансплантацията от трупен донор. Освен това се приема, че процесът на мозъчна смърт е свързан с освобождаването на цитокини,

хемокини и др., които допълнително допринасят за по-ниската преживяемост на графта от възрастни трупни донори.

Времето на студената исхемия , може да повлияе на резултата от трансплантацията. Продължителната студена исхемия може да доведе до забавяне на бъбречната функция непосредствено след трансплантацията и до по-кратък живот за трансплантирания бъбрек.

По-стари на възраст донори може да повлияят неблагоприятно едновременно на графтовата функция и на дългосрочните резултати.

По принцип, забавената функция на присадката след трансплантацията и епизодите рано отхвърляне имат вредно влияние върху дългосрочните резултати от трансплантацията.

Въпреки, че напредъка в имunosупресивната терапия доведе до значително намаляване на честотата и тежестта на пострасплантационното остро отхвърляне, това намаление, не довежда до съответното увеличение на жовота на графта и пациента.

Най-вероятното обяснение за това несъответствие е, че сегашната най-честа причина за загуба на графта е смъртта на реципиента с функциониращата присадка. За постигането на значителни подобрения спрямо оцеляването на графта и пациента, трябва да бъдат разгледани по-ефективно рисковите фактори за смъртността при пациентите. Сърдечните заболявания, които са главни сред тези рискови фактори, могат да се изострят от усложненията при имunosупресия. Ето защо, трябва да се обърне специално внимание към сърдечните рискови фактори след трансплантацията, включително хипертония, хиперлипедимия и диабет. [167,182,210]

Преживяемост и възраст

Един важен фактор е възрастта на реципиента към момента на БТ.

Броят на възрастните пациенти (над 50 г.), които са в листата на чакащите показва тенденция към нарастване и представлява над 50% от пациентите, а популацията на възрастните реципиенти над 60 г. в листата на чакащите са най-бързо нараст-ващата група. Въпреки, че през 1989 г. Pirsch et al. публикуват данни за успешни трансплантации от трупен донор при възрастни реципиенти над 60 г. с базирана на циклоспорин А имуносупресия, БТ при възрастни пациенти остава значително по-проблемна в сравнение с тази при млади реципиенти. [192,193]

Tesi et al установяват, че възрастните пациенти са с по-вишен риск от ранна загуба на графта и смърт. Същите резултати доказват и други автори, въпреки че те установяват по-ниска честота на остро отхвърляне при възрастните пациенти в сравнение с младите.[231]

Много допълнителни фактори, свързани с по възраста и продължителното диализно лечение, оказват влияние върху по-ниската реживяемост на графта и неговата загуба, както и ранна смърт на пациента - тютюнопушене, ХОББ, съдови заболявания.

Установено е, че смъртността при функциониращ графт при възрастни пациенти е по-честа – 4.15% при пациенти на възраст над 65 г. срещу 1.1% при пациенти на възраст от 18 г. до 49 г. Успоредно с това се установява, че по-възрастните пациенти винаги показват по-висок риск от нарушена на функцията на графта (8.6% срещу 3.4 %), както и по-висока честота на хронична недостатъчност на трансплантирания бъбрек (3.9% срещу 2.2%).

Функцията на графта през първата година след БТ сама по себе си се очертава като важен показател за продължителен добър резултат след трансплантацията. В съвременните публикации се доказва, че серумен креатинин по-нисък от 150 $\mu\text{mol/l}$ през първите 6 месеца или първата година след БТ е свързан с по-голяма преживяемост на графта. При проучване на бъбречнотрансплантирани деца е установено, че при клирънс на креатинина <50 мл/мин през първите 30 дни след БТ е установено годишно ниво на загуба на графта от 13%, сравнено с 3% при тези с клирънс >50 мл/мин.

Процесите, протичащи през първата година след БТ и промените в нивата на серумния креатинин между 6-я и 12-я месец могат да бъдат използвани като маркери за бъбречна функция предсказващи преживяемостта на графта. [113]

Преживяемост на графта в България

Според Паскалев преживяемостта на графта при трансплантациите от жив донор в България е добра като особено добър е резултатът с преживяемост над 10 години – след 10-та до 25-та година преживяемостта спада до 42%.

В нашето проучване в повечето случаи са преобладавали експлантации само на бъбреци – 58.7% срещу 41.3% мултиорганни експлантации.

Всички екзитуси са се случили в рамките на първите 3 години от трансплантацията, което означава, че преживелите този период имат много висок шанс за преживяемост (най-малко до около 5 години).

При имащите ревизии средната преживяемост е с около 40 месеца по-ниска. От статистическа гледна точка разликата се оказва значима.

Средната преживяемост на пациентите с диуреза е с около 25 месеца по-висока от тази на реципиентите без диуреза. Разликата има сигнификантен характер.

При пациентите с трансплантиран бъбрек от жив донор средното време на проследяване в нашето проучване е $22,57 \pm 2,81$ месеца в интервала от 1 до 60 месеца, а средната преживяемост на графта е $50,24 \pm 3,37$ месеца с 95% доверителен интервал от 43,64 до 56,84 месеца.

Обща преживяемост на реципиентите от жив донор - според нашите резултати от 44 проследени реципиенти 11 (25%) са починали, като най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – общо 9 случая или 81,82% от общия брой на леталните изходи.

Всички екзитуси при реципиентите от жив донор са се случили в рамките на първите 12 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите този период имат много висок шанс за преживяемост (най-малко до около 5 години).

Допълнителни фактори влияещи върху преживяемостта на графта

Допълнителни фактори като брой гломерули в един бъбрек, размери на бъбрека и пол, имат важно влияние върху преживяемостта на графта.

Видът на причината за мозъчна смърт и анамнеза на донора също оказват влияние върху резултатите от БТ.

Хипотонията при трупния донор, характерна проява при кондиционирането на донора в интензивните отделения също има неблагоприятен ефект върху резултата на трупната трансплантация, което се изразява често в отложена функция на графта.

Guidi et al. установяват, че средното кръвно налягане при реципиентите на бъбреци от донори с анамнеза за хипертония е било значително по-високо в сравнение с тези при нормотензивни донори.

Held et al. в свое проучване успоредно със значимостта на HLA съвместимостта установяват значението на времето на исхемия върху резултата от БТ. Според тях риска за развитие на недостатъчност на графта се повишава с 8% на 12 ч. студена исхемия, което води до намаляване на петгодишната преживяемост с 2.4%. [115]

Продължителната студена исхемия също може да повлияе преживяемостта на графта за развитието на отложена функция в постоперативния период. Teresaki et al. показват, че независимо от HLA съвместимостта кадаверните бъбреци с диуреза на първия ден имат по-добра 3-годишна преживяемост отколкото тези с постоперативна олигоанурия. [236]

В нашите серии от трупни бъбреци в 2/3 от случаите диурезата след трансплантация на графт от трупен донор насъпва веднага – 28 болни, или в периода след 5-6 дни. Все пак при 10 болни бе отчетена липса на диуреза. С най-висок креатинин при изписване са реципиентите от категория “без диуреза”, следвани от “след 5-6 дена”, а с най-нисък – от категория “веднага”.

Troppmann et al. установяват, че преживяемостта за графта и реципиента на 5-та година е повлияна от отложената функция на

графта само в случаите, когато в пострасплатационния период се установява остра реакция на отхвърляне. [237]

Острото отхвърляне е общопризнат от всички автори фактор, повлияващ преживяемостта на графта. Преживяемостта намалява значително при наличие на един епизод на остра реакция на отхвърляне.

Функцията на трансплантирания бъбрек в ранния постоперативен период и липсата на епизоди на остра реакция на отхвърляне през първите 6 месеца са най-важни прогностични фактори за преживяемостта на 5-та година при пациенти с първа трупна трансплантация. Преживяемостта на графта е сигнификантно намалена при пациенти с един или повече епизоди на остра реакция на отхвърляне през първите 6 месеца след БТ, в сравнение с пациенти без такава - съответно 67% срещу 80% преживяемост на 5-та година. Острото отхвърляне е свързано със сигнификантно повишен риск от развитие на хронична недостатъчност и съответно загуба на графта. [219,220]

Според собствените ни резултати от 63 проследени реципиенти от трупен донор 16 (25,40%) са отхвърлили графт, като най-интензивно отхвърляне се наблюдава през първия месец – 10 случая или 62,50% от общия брой на отхвърлянията.

Всички отхвърляния са се случили в рамките на първите 4 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите този период до отхвърляне на графта имат много висок шанс за преживяемост без това събитие. Едномесечната преживяемост на графта е 84%, двумесечната – 76%, а 5 годишната – 74%.

Установихме, че болните прекарвали по-малко време на диализа са с около 9 месеца по-висока средна преживяемост на графта. При мултиорганната трансплантация преживяемостта е с около 10 месеца по-ниска, но разликата няма статистическа достоверност.

Всички отхвърляния на трансплантата при пациентите от жив донор в нашето проучване са се случили в рамките на първите 7 месеца от трансплантацията, което означава, че преживелите този период до отхвърляне на графта имат много висок шанс за преживяемост без това събитие;

Високото систолично кръвно налягане е също сред най-значимите фактори, асоциирани с дългогодишната преживяемостта на бъбречния графта – Opelz et al. [189]

Rosenkranz et al. в свое проучване проследяват трансплантирани пациенти, лекувани по повод на артериална хипертония с калциеви антагонисти и доказват, че на втората година при лекуваните по този начин пациенти бъбречната функция е по-стабилна. Guijarro et al. демонстрират, че повишените серумни нива на триглицеридите са статистически достоверно свързани т. е. корелират с по-висока честота на хронична реакция на отхвърляне. Най-често срещаната комбинация от рискови фактори при нашите болни, свързани с трупен графт са артериална хипертония (АХ) + анемия – при 38 (60.32%) от пациентите, следвана от АХ – при 10 (15.87%). [207]

Имуносупресивната терапия също оказва влияние върху преживяемостта на графта и тази на реципиента. Както беше посочено по-горе, съвременната имуносупресия, като напр. използване на микрофенолат и такролимус, показва по-добри

резултати от използване на класически средства като азатиоприн и циклоспорин.

Напредъкът на имunosупресията през последните две десетилетия има за цел повишаване на преживяемостта на присадката за първата година и Друг важен момент в развитието на хронична недостатъчност на графта е токсичното увреждане на графтаа, основно наблюдавано при имunosупресорите от групата на калциневриновите инхибитори.

Едно друго състояние, което е имало голямо значение върху резултата на БТ е анемията при бъбречно трансплантирани, както в ранния постоперативен период, така и по-късно при нарушена функция на графта. Значението ѝ се свързва основно с необходимостта от кръвопреливания. Те от своя страна са основна причина за развитие на алоантитела, които имат водещо патогенетично значение при остра реакция на отхвърляне и хронична реакция на отхвърляне. Прогресията на бъбречната недостатъчност се характеризира с прогресивно намаляване капацитета на бъбреците за продукция на еритропоетин. Това е основният патогенетичен механизъм на вторичната анемия при ХБН. Приложението на човешки рекомбинантен еритропоетин е основна терапевтична мярка при тези пациенти. [109,171,200]

Изводи

Изводи за реципиенти от трупен донор

1. По отношение на ревизиите на бе установена сигнификантна връзка между страната на трансплантацията, както и вида на експлантацията - само на бъбреци – 37 (58.7%) срещу 26 (41.3%) мултиорганна.

Почти всички случай на ревизия се наблюдават при групата на болните с артериална анастомоза «край в страна» (19.3%), като най-рядко се налагат ревизии при болните с придружаващо заболяване АХ + анемия.

2. От 63 проследени реципиенти 16 (25,40%) са отхвърлили графта като най-интензивно отхвърляне се наблюдава през първия месец – 10 случая или 62,50% от общия брой на отхвърлянията.

3. Едномесечната преживяемост на графта е 84%, двумесечната – 76%, 6 месечната, годишната, 2, 3 4 и 5 годишната – 74%;

4. От 63 проследени реципиенти 16 (25,40%) са починали като най-рисков се е оказал първият месец, когато са починали 4 (25%) от екзитиралите реципиент.

Най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – 10 случая или 62,50% от общия брой на леталните изходи.

5. Само двама (3.17%) от реципиентите са имали усложнения (кървене) по време на трансплантацията, докато най-често срещаното усложнение след трансплантацията е кървенето – при 8 (12.70%) от пациентите, следвано от изтичане на урина при 4 (6.35%).

6. Според статистически анализ пациентите с усложнения по време и след трансплантацията са тези, които по-продължително време са провеждали диализа, най-често усложнения наблюдавахме при болните с АХ и анемия – 32 (68,1%).

7. Реципиентите, които са с по-напреднала възраст в момента на трансплантацията, тези които са били на диализа по продължително време, и в случаите когато стойностите на креатинина преди операция и при изписването са по-високи, статистически има по-висока вероятност да продължат да провеждат диализно лечение след трансплантацията.

8. Според рисковите фактори (РФ) най-често болните с анемия и артериална хипертония се нуждаят от диализа – 26 болни (57,78%). Според вида на експлантацията, артериална и уретерна анастомоза не установи наличие на сигнификантна връзка между тези показатели.

9. Установихме, че при по младите пациенти (42 болни), както и при тези, прекарвали по-малко време на диализа, настъпването на диурезата е значително по – бързо, от всички останали.

10. Всички екзитуси са се случили в рамките на първите 3 години от трансплантацията. Средното време на проследяване на болните трансплантирани от трупен донор е $26,62 \pm 2,24$ месеца в интервала от 1 до 58 месеца.

11. Едномесечната преживяемост на болните трансплантирани от трупен донор е 94%, шестмесечната – 84%, годишната – 82%, двугодишната – 76%, а 3 4 и 5 годишната – 70%.

12. Нашият анализ показва сигнификантно различие (около 10 месеца) в средната преживяемост на двете групи в полза на по-младите реципиенти (до 45 години). Според пола средната преживяемост при жените е с около 14 месеца по-ниска.

13. Болните прекарвали по-малко време на диализа са с около 13 месеца по-висока средна преживяемост, като разликата има статистически значим характер.

14. Анализ по метода на Каплан-Майер показва с около 20 месеца по-голяма средна преживяемост на реципиентите имащи АХ+анемия спрямо всички останали. Разликата има сигнификантен характер.

15. Болните с ревизии имат средна преживяемост с около 40 месеца по-ниска. От статистическа гледна точка разликата се оказва значима.

16. Средната преживяемост на пациентите с диуреза е с около 25 месеца по-висока от тази на реципиентите без диуреза. Разликата има сигнификантен характер.

Изводи за реципиенти от живи донори

1. Ревизиите са най-чести при реципиентите от жив донор с рискови фактори АХ и анемия.

2. Само двама (4.55%) от реципиентите са имали усложнения при трансплантацията – тромбоза на бъбречната артерия, а 82% от реципиентите са без ранни усложнения след трансплантацията. Най-често срещаното усложнение е изтичане на урина при 4 (9.09%).

Късни усложнения на реципиента след трансплантацията наблюдавахме в два случая – тромбоза на а.реналис и експлантация в единия и стеноза на уретера в другия случай.

3. Болните получили бъбрек от по-млади донори имат нужда от постоперативна диализа по-рядко. Време до настъпване на диурезата при реципиентите от жив донор коренно се различава от това на тези от трупен – при 88.64% диурезата е настъпила веднага.

4. Средното време на проследяване е $22,57 \pm 2,81$ месеца в интервала от 1 до 60 месеца, а средната преживяемост на графта е $50,24 \pm 3,37$ месеца. Всички отхвърляния са се случили в рамките на първите 7 месеца от трансплантацията.

5. Нито един от потенциалните фактори - пол (на реципиента и донора), възраст (на реципиента и донора), време на диализа, рискови фактори свързани с реципиента, не оказва влияние върху преживяемостта до отхвърляне на графта.

6. Средната преживяемост е $46,14 \pm 3,61$ месеца с 95% доверителен интервал от 38,07 до 53,22 месеца. От 44 проследени реципиенти 11 (25%) са починали. Най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – общо 9 случая или 81,82%.
Възраста на реципиента и донора няма влияние върху преживяемостта на реципиентите от жив донор.

7. Реципиентите прекарвали по-малко време на диализа са с около 27 месеца по-висока средна преживяемост, като разликата има статистически значим характер.

8. Анализ по метода на Каплан-Майер показва с около 6 месеца по-голяма средна преживяемост на реципиентите от жив донор имащи АХ+анемия спрямо всички останали.

9. Имащите ревизии средната преживяемост е с около 15 месеца по-ниска. От статистическа гледна точка разликата се оказва незначима.

Изводи за сравнителния анализ на постигнатите хирургични резултати при реципиентите от трупен и жив донор.

1. Възрастта и времето на диализа на реципиентите са значимо по-високи при получилите графт от трупен донор.
2. Няма сигнификантна разлика между усложненията по време на трансплантацията в двете изследвани групи, въпреки че показателя 'кървене' е с много по-голям относителен дял в групата на реципиентите от трупен донор.
3. Време до настъпване на дизурезата - двете групи се различават значимо по този показател, но категорията "Веднага" е със сигнификантно по-висок относителен дял при реципиентите от жив донор. Категорията "След 5-6 дни" е със статистически достоверно по-висок процент при реципиентите от трупен донор.
4. Нуждата от постоперативни диализи е значимо по-голяма при реципиентите от трупен донор, а креатинина при изписване има сигнификантно по-ниска средна стойност при реципиентите от жив донор.
5. Реципиентите от жив донор имат с около 7 месеца по-висока средна преживяемост до отхвърляне на графта, но разликата няма сигнификантен характер.

6. Реципиентите от жив донор имат с около 2 месеца по-висока средна преживяемост, но разликата няма статистически значим характер, въпреки че в алгебричен план е по-добра.

Литературна справка

Български автори

- 1 **Атанасов Н.**, К.Николов, Хр. Куманов Бъбречна трансплантация и първите наши опити върху животни. Списание Хирургия т. XVIII, стр. 470-474, 1965
- 2 **Атанасов Н.**, Хр. Куманов Съвременно състояние на бъбречната трансплантация. Списание Хирургия бр.4, т. XXV, стр. 345-351, 1972
- 3 **Атанасов Н.**, Хр. Куманов, Л. Доновски Инфекциозни усложнения при болни с бъбречна трансплантация. Втори национален конгрес по урология с международно участие. София, 11-13 май 1979, стр. 221-223
- 4 **Атанасов Н.**, Хр. Куманов, Л. Доновски Клинични наблюдения върху пет болни с бъбречна трансплантация. Списание Хирургия т. XXVII, стр. 450-452, 256 1974
- 5 **Атанасов Н.**, Хр. Куманов, Л. Доновски Автотрансплантация на бъбрек с принос на един случай. Списание Хирургия т. XXXII, стр. 332-335, 1978
- 6 **Белева, Б.**, А. Филев, Д. Младенов. Някои новости в имуносупресивното лечение при болни след бъбречна трансплантация. Хирургия, XXXIX, 1986, 2, 47-49.
- 7 **Е. Паскалев.** Бъбречна трансплантация. В: Клиника и терапия на вътрешните болести, Медицински Университет - Пловдив, Пловдив, 2006, 202-214.
- 8 **Захариев Т**, Panchev P, Beleva B, Kirilova K, Demirev M, Stankev M, Filev A, Simeonov P, Kumanov Kh. [\[Live-donor kidney transplantations. The problems of vascular reconstructions\]](#) Vutr Boles. 1999;31(4):35-9.

- 9 **Захариев Т**, Panchev P, Beleva B, Naumova E, Kirilova K, Tenev G, Chervenkov V, Filev A, Simeonov P, Kumanov H. [\[Problems relating to vascular reconstruction in renal transplantation from a living donor\]](#) Khirurgiia (Sofia). 1999;55(4):11-5.
- 10 **Киряков З**, Patev E, Todorov K, Simeonov P, Dimitrova T. [\[Viral hepatitis associated with prolonged hemodialysis treatment\]](#)
- 11 **Михайлова А**, Baltadjieva D, Boneva P, Ivanova M, Penkova K, Marinova D, Mihailova S, Paskalev E, Simeonov P, Naumova E. [\[Clinical relevance of anti-HLA antibodies detected by flow-cytometry bead-based assays--single-center experience.\]](#)
- 12 **Наумова Е**, P. Panchev, P. J. Simeonov, A. Mihaylova, K. Penkova, P. Boneva, D. Marinova, E. Paskalev, P. L. Simeonov and A. Zlatev. Organ transplantation in Bulgaria. Cell Tissue Banking, 2008, 9, 337-342.
- 13 **Наумова Е**, Panchev P, Simeonov PJ, Mihaylova A, Penkova K, Boneva P, Marinova D, Paskalev E, Simeonov PL, Zlatev A. [\[Organ transplantation in Bulgaria.\]](#)
- 14 **Николовски М**. Съдов аспект на бъбречната трансплантация. Списание Хирургия бр. 5, стр. 26-28,1994
- 15 **Николовски М.**, П. Панчев Съдови усложнения при бъбречната трансплантация. Списание Хирургия бр. 5, стр. 30-32,1994
- 16 **Панчев П.**, Ч. Славов, Т. Захариев Техника на бъбречната трансплантация. Сп. Съвременна медицина, кн.2,1997,11-13 стр.
- 17 **Паскалев Е**. Съвременна имуносупресивна терапия в бъбречната трансплантация. Урология, 7, 2001, 1, 3-6.
- 18 **Паскалев Е**. Хронична недостатъчност на трансплантиран бъбрек и ACE инхибитори. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 7, 2001, 1-2, 34-37.
- 19 **Паскалев Е.**, Н. Койчева, Л. Ламбрева, П. Симеонов, Р. Марковска, А. Нашков, М. Генова, Б. Белева. Цистатин С за определяне на

бъбречната функция при болни с бъбречна трансплантация. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 6, 2000, 3/4, 64-67.

- 20 **Пенка Н.** Nikolova, Milena I. Ivanova, Snejina M. Mihailova, Anastassia P. Myhailova, Daniela N. Baltabjieva, Petar L. Simeonov, Emil Paskalev, Elissaveta J. Naumova. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – Impact of TGF-1, TNF- and IL-6 on graft out-come. Transplant Immunology, 18, 2008, 344-348.
- 21 **Попов, Р.,** Б. Белева, Б. Златков, М. Гичева, П. Симеонов. Терапевтични резултати от приложението на Мусоphenolate mofetil (CellSept) при болни с трансплантиран бъбрек и рецидив на идиопатичен нефрозен синдром. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, III, 1997, 1-2, 31-34.
- 22 **Сефанов, Г.,** Б. Белева, П. Симеонов, Н. Минкова, Г. Атанасов, Ц. Димитров. Гломерулонефрит „de novo” в трансплантиран бъбрек. Вѣтр. Бол., XXVIII, 1989, 2, 85-87.
- 23 Симеонов П [\[Quantitative evaluation of dialysis treatment. The priority of urea kinetic modelling\]](#) Vutr Boles. 1984;23(2):7-12. Review. Bulgarian. No abstract available.PMID: 6377704 [PubMed - indexed for MEDLINE][\[Related citations\]](#)
- 24 Симеонов П, Todorov K, Patev E, Kiriakov Z. [\[Tuberculosis in patients treated with chronic dialysis\]](#) Vutr Boles. 1979;18(4):69-74..
- 25 **Симеонов П,** Todorov V, Baldev Ts, Todorov K, Patev E. [\[Urea kinetics model of patients on programmed hemodialysis\]](#) Vutr Boles. 1984;23(1):40-6. Bulgarian.PMID: 6730449 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 26 **Станкев М.,** Гроздински Л., Захариев Т., Панчев П.
Хемодинамична оценка на кръвотока в артериалните анастомози при бъбречни трансплантации от живо и трупно дарство.
Списание Ангиология и съдова хирургия, том 6, бр.1, стр. 41-46, 2003
- 27 **Станкев М.,** Захариев Т., Панчев П., Янев К. Случай на успешна бъбречна трансплантация при пациент с аорто-илиачна оклузивна болест. Списание Ангиология и съдова хирургия, том 6, бр.1, стр 75-77, 2003

- 28 **Станкев М.**, Съдово хирургични аспекти на бъбречните трансплантации. Дисертационен труд; 2005г.
- 29 **Стефанов Г**, Beleva B, Simeonov P, Minkova V, Anastasov G. [["De novo" glomerulonephritis in the transplanted kidney](#)] Vutr Boles. 1989;28(2):85-7.
- 30 **Стефанов Г.**, Б. Белева, Д. Дойчинов, Н. Минков. Остър реци-див на огнищно-сегментна гломерулосклероза в трансплантиран бъбрек от майка на син с бързо отпадане на бъбречната функция. Върт. бол., XXVII, 1988, 2, 130-133.
- 31 **Стефанов Г.**, М. Вретенарска, Б. Белева. Остри гнойни инфекции на горния отдел на ПОС. В: Инфекции на бъбреците и пи-кочните пътища, под ред. на Св. Разбойников, Мед. И физк., София, 1980, 413-419.
- 32 **Стефанов, Г.** и Б. Белева. Нашият опит с диспансерното наблюдение и лечение на болни с трансплантиран бъбрек. Върт. Бол., XX, 1981, 1, 34-39.
- 33 **Ч. Георгиев**, Е. Паскалев, П. Симеонов, Т. Тодоров, В. Минкова. Патохистологични промени на трансплантиран бъбрек за десет годишен период на наблюдение. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 8, 2002, 1/4, 72-76.

Чужди автори

- 34 **Abecassis M**, Adams M, Adams P, Arnold RM, Atkins CR, Barr ML, Bennett WM, Bia M, Briscoe DM, Burdick J, Corry RJ, Davis J, Delmonico FL, Gaston RS, Harmon W, Jacobs CL, Kahn J, Leichtman A, Miller C, Moss D, Newmann JM, Rosen LS, Siminoff L, Spital A, Starnes VA, Thomas C, Tyler LS, Williams L, Wright FH, Youngner S; The Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. JAMA 2000;284(22):2919-26.
- 35 **Agarwal A**, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts.

Transplantation 2006;81(3):480-2.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477239>

- 36 **Alfrey EJ**, Lee CM, Scandling JD, Witter MM, Carter JT, Markezich AJ, Salvatierra O, Dafoe DC. Expanded criteria for donor kidneys: an update on outcome in single versus dual kidney transplants. *Transplant Proc* 1997;29(8):3671-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414884>
- 37 **Andreoni KA**, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1359-75.
- 38 **Andres A**, Herrero JC, Morales E, Praga M, Vazquez S, Vereda M, Cebrian P, Rodicio JL, Morales JM, Aguirre F, Diaz R, Polo G, Leiva O. The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 1999;31(6):2285-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500580>
- 39 **Andrews LB**. My body, my property. *Hastings Cent Rep* 1986;16(5):28-38. articles. *Transplantation* 2005;79(11):1470-4.
- 40 **Augustine JJ**, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):535-41.
- 41 **Aull-Watschinger S**, Konstantin H, Demetriou D, Schillinger M, Habicht A, Horl WH, Watschinger B. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1429-35.
- 42 **Bagul A**, Hosgood SA, Kaushik M, Kay MD, Waller HL, Nicholson ML. Experimental renal preservation by normothermic resuscitation perfusion with autologous blood. *Br J Surg* 2008;95 (1):111-8.
- 43 **Balupuri S**, Buckley P, Snowden C, Mustafa M, Sen B, Griffiths P, Hannon M, Manas D, Kirby J, Talbot D. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single centre 10-year experience.

Transplantation 2000;69(5):842-6. Cadaveric donor\Balupuri S Transp 2000.htm

44 Barry and Hodges, 1974. Barry JM, Hodges CV: The supracostal approach for live-donor nephrectomy. *Arch Surg* 1974; 109:448.

45 Barry, 1983. Barry JM: Unstented extravesical ureteroneocystostomy in kidney transplantation. *J Urol* 1983; 129:918.

46 Barry, 1994. Barry JM: *Renal transplantation*. In: Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM, ed. *Clinical Urology*, Philadelphia: JB Lippincott; 1994:323-339.

47 Barry, 1996. Barry JM: *Donor nephrectomy*. In: Marshall FF, ed. *Textbook of Operative Urology*, Philadelphia: WB Saunders; 1996:235-247.

48 Barry, 1999. Barry JM: *Technical aspects of renal transplantation*. In: Schrier RW, ed. *Atlas of Diseases of the Kidney*, Philadelphia: Current Medicine; 1999:14.4.

50 Barry, 2005. Barry JM: Open donor nephrectomy: Current status. *BJU Int* 2005; 95(Suppl 2):56.

51 Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2517-27.

52 Beckurts UT, Stippel D, Pollok M, Arns W, Weber M, Holscher AH. Single-centre experience with the 'old for old' program for renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3779-80.

52 Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967;2(7515):536-8.

53 Benedum J. The early history of endocrine cell transplantation. *J Mol Med*. Jan 1999;77(1):30-5.

54 Benfield JR, Wain JC. The history of lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am*. Feb 2000;10(1):189-99, xi.

55 Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol* 1996;156(3):881-4.

56 Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pasciucco A, Carini M. Long-term results of 211 single necrokidney transplantations from extreme-age donors: why dual allograft?. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3774-6.

57 Bergan A. Ancient myth, modern reality: a brief history of transplantation. *J Biocommun.* 1997;24(4):2-9.

58 Bia et al., 1995. Bia MJ, Ramos EL, Danovich GM, et al: Evaluation of living renal donors: The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1995; 60:322.

59 Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R, Berlakovich G, Rockenschaub S, Wekerle T, Muehlbacher F. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2006;20(4):471-5.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842524>

60 Booster MH, van der Vusse GJ, Wijnen RM, Yin M, Stubenitsky BM, Kootstra G. University of Wisconsin solution is superior to histidine tryptophanketoglutarate for preservation of ischemically damaged kidneys. *Transplantation* 1994;58(9):979-84.

61 Boyd et al., 1991. Boyd GL, Phillips MG, Diethelm AG: *Donor management*. In: Phillips MG, ed. *Organ Procurement, Preservation and Distribution in Transplantation*, Richmond, VA: UNOS; 1991:39-51.

62 Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992;3(2):162-9.

63 Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347(2):103-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110738>

64 Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant* 2008;13(3):5-10.

65 Buhl MR, Jorgensen S. Breakdown of 5'-adenine nucleotides in ischaemic renal cortex estimated by oxypurine excretion during perfusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35(3):211-17.

66 Butterworth PC, Horsburgh T, Veitch PS, Bell PR, Nicholson ML. Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. *Br J Urol* 1997;79(4):499-502.

Cadaveric donor\jama-ojo.pdf

Cell Tissue Bank. 2008 Dec;9(4):337-42. Epub 2007 Mar 13.

67 Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, Goldsmith D, Khan MS. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int* 2005;96(3):385-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1604273>

68 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*

69 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

70 Cofer JB, Klintmalm GB, Morris CV, Solomon H, Watemberg IA, Husberg BS, Jennings LW. A prospective randomized trial between Euro-Collins and University of Wisconsin solutions as the initial flush in hepatic allograft procurement. *Transplantation* 1992;53(5):995-8.

71 Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):34-41.

72 Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969;2(7632):1219-22.

73 CTS Collaborative Transplant Study.

<http://ctstransplant.org> [accessed October 14, 2008.]

74 Dawidson et al., 1994. Dawidson I, Ar'Rajab A, Dickerman R, et al: Perioperative albumin and verapamil improve early outcome after cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:3100.

75 De Boer J, De Meester J, Smits JM, Groenewoud AF, Bok A, van der Velde O, Doxiadis II, Persijn GG. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. *Transpl Int* 1999;12(6):447-53.

76 de Graaf Olson W, Bogett-Dumlao A. Living donors' perception of their quality of health after donation. *Prog Transplant* 2001;11(2):108-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871045>

77 de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation* 2006;82(12):1616-20.

78 Dean PG, Gloor JM, Stegall MD. Conquering absolute contraindications to transplantation: positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Surgery* 2005;137(3):269-73.

79 Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Sanchez E, Gutierrez Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial* 2005;18(3):185-7.

80 Delmonico F; Council of the Transplantation Society. Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005;79(6 Suppl):S53-S66.

81 Delmonico FL, Dew MA. Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int* 2007;71(7):608-14.

82 Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, Pavlakis M, Mah H, Goguen J, Luskin R, Milford E, Basadonna G, Chobanian M, Bouthot B, Lorber M, Rohrer RJ. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004;4(10):1628-34.

83 Dossetor JB. Ethics in Transplantation. In: Morris P Jr (ed). *Kidney transplantation*. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp 524-531.

84 El-Galley R, Hood N, Young CJ, Deierhoi M, Urban DA. Donor nephrectomy: a comparison of techniques and results of open, hand assisted and full laparoscopic nephrectomy. *J Urol* 2004;171(1):40-3.

85 Eropean Guidelines of Urology; Kidney transplantation; p.24-25; Update march 2009;

86 Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004;78(4):491-2.

87 European Donor Hospital Education Programme.
http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/en/htm/fun_prm_edh.htm.

88 Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, Buscaroli A, D'Arcangelo GL. Ureteral stenosis after kidney transplantation: interventional radiology or surgery? *Transplant Proc* 2001;33(1-2):2045-6.

89 Fedele D. Therapy insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(6):282-90.
Francesca F, Felipetto R, Mosca F, Boggi U, Rizzo G, Puccini R. Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *J Endourol* 2002;16(4):225-7.

90 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):50-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973969>

91 Fritsche L, Budde K, Neumayer HH. Evaluating candidates for kidney transplantation: some recommendations still lack convincing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):621-2.

92 Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85(12):1745-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580466>
Update march 2009 15

93 Giessing M. Laparoscopic living-donor nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 4): iv36-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240847>

94 Gillon R, Philosophical medical ethics. Chichester: John Wiley, 1993.

95 Gil-Vernet et al., 1989. Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, et al: Orthotopic renal transplant and results in 193 consecutive cases. *J Urol* 1989; 142:248.

96 Gittes and Waters, 1979. Gittes RF, Waters WB: Sexual impotence: The overlooked complication of a second renal transplant. *J Urol* 1979; 121:719.

97 Gloor JM, Stegall MD. ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):529-34.

98 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):1788-92.

99 Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int* 2002;69(2):99-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187037>

100 Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mastroianni B, Papajcik D, Rolin HA, Flechner S, Goormastic M, Novick AC. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001;166(6):2043-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511111>

- 101 Gore JL**, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):357-63.
- 102 Grim SA**, Pham T, Thielke J, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, Clark NM. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant
Groth CG, Brent LB, Calne RY, et al. Historic landmarks in clinical transplantation: conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles. *World J Surg*. Jul 2000;24(7):834-43.
- 103 Groth CG**, Brent LB, Calne RY, et al. Historic landmarks in clinical transplantation: conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles. *World J Surg*. Jul 2000;24(7):834-43.
- 104 Guijarro, C.**, Z. A. Massy, B. L. Kasiske. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int*, 48, 1995, [Suppl 52]: S56-S59.
- 105 Hadjianastassious VG**, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. *Am J Transplant* 2007;7(11):2532-7. <http://www.ncbi.nlm>.
- 106 Halloran PF**, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):167-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890324>
- 107 Halloran PF**. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26): 2715-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>
- 108 Halloran, P. F.**, S. Gourishankar, A. Vongwiwatana, and M. R. Weir. Approaching the Renal Transplant with Deteriorating Function: Progressive Loss of Renal Function is Not Inevitable. In: *Medical Management of Kidney Transplantation*, edited by Matthew R. Weir, 2005, Philadelphia, USA, 389-402.

109 Halloran, Ph. F., A. Melk, C. Barth et al. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol*, 10, 1999, 1, 167-181.

110 Hancock WW. The past, present, and future of renal xenotransplantation. *Kidney Int.* Mar 1997;51(3):932-44.

111 Hancock WW. The past, present, and future of renal xenotransplantation. *Kidney Int.* Mar 1997;51(3):932-44.

112 Hariharan, S., C. P. Johnson, B. A. Bresnahan, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*, 342, 2000, 2, 605-612.

113 Held, Ph. J., B. D. Kahan, L. G. Hunsicker et al. The impact of H LA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med*, 331, 1994, 4, 765-770.

114 Held, Ph. J., B. D. Kahan, L. G. Hunsicker et al. The impact of H LA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med*, 331, 1994, 4, 765-770.

115 Held, Ph. J., B. D. Kahan, L. G. Hunsicker et al. The impact of H LA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med*, 331, 1994, 4, 765-770.

116 Hilhorst MT, Kranenburg LW, Zuidema W, Weimar W, Ijzermans JN, Passchier J, Busschbach JJ. Altruistic living kidney donation challenges psychosocial research and policy: a response to previous articles. *Transplantation* 2005;79(11):1470-4.

117 Hollenbeck, A., N. Hilbert, F. Meusel, B. Grabensee. Increasing sensitivity and specificity of Doppler sonographic detection of renal transplant rejection with serial investigation technic. *Clin Invest Med*, 72, 1994, 3, 609-613.

118 Hsu TH, Su LM, Ratner LE, Trock BJ, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology* 2003;61(2):323-7.

119 Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12): 682-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941430>

120 International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int* 2008;74(7):854-9.

121 Irish AB, Green FR, Gray DW, Morris PJ. The factor V Leiden (R506Q) mutation and risk of thrombosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64(4):604-7.

122 Ismail H, Kalicinski P, Drewniak T, Smirska E, Kamiński A, Prokurat A, Grenda R, Szymczak M, Chrupek M, Markiewicz M. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1997;1(1):43-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084786>

123 Isoniemi, H. M., L. Krogerus, E. von Willebrand et al. Histopathological findings in well functioning, long term renal allografts. *Kidney Int*, 41, 1992, 1, 155-160.

124 Jendrisak MD, Hong B, Shenoy S, Lowell J, Desai N, Chapman W, Vijayan A, Wetzel RD, Smith M, Wagner J, Brennan S, Brockmeier D, Kappel D. Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *Am J Transplant* 2006;6(1):115-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433765>

125 Jindal, R. M., J. Hjelmeseath. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*, 70, 2000, 11, S58-S63.

126 Kantrowitz A. America's first human heart transplantation: the concept, the planning, and the furor. *ASAIO J.* Jul-Aug 1998;44(4):244-52.

127 Karam G, Maillet F, Parant S, Soulillou JP, Giral-Classe M. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. *Transplantation* 2004;78(5):

128 Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is

determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67(8):1162-7.

129 Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical Kasiske BL, Malik MA, Herzog CA. Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation* 2005;80(6):815-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210970>

130 Kasiske, B., J. Snyder, D. Gilbertson et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. American Transplant Cong-ress, 26 April – 1 May, 2002, Washington DC, USA, Abstract 348.

140 Kasiske, B., J. Snyder, D. Gilbertson et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. American Transplant Cong-ress, 26 April – 1 May, 2002, Washington DC, USA, Abstract 348.

141 Kasiske, L., Z. A. Massy, C. Guijarro et al. Chronic renal allograft rejection and clinical trial design. *Kidney Int*, 48, 1995, S116-S119.

142 Keith, D. S., M. Cantarovich, S. Parascovas and J. Tchervencov. Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplantation. *Transplant International*, 19, 2007, 8, 649-656.
kidney or liver donation. *Am J Transplant* 2006;6(1):115-20.

143 Knight RJ, Burrows L, Bodian C. The influence of acute refection on long-term renal allograft survival: a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 2001;72(1):69-76.

144 Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005;173(10):1181-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275969>

145 Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68(Suppl 1):3-10.

- 146 Konnak et al.**, 1975. Konnak JW, Herwig KR, Finkbeiner A, et al: Extravesical ureteroneocystostomy in 170 renal transplant patients. *J Urol* 1975; 113:299.
- 147 Kreis H.** The question of organ procurement: beyond charity. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7): 1303-6.
- 148 Kristo B**, Phelan MW, Gritsch HA, Schulam PG. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology* 2003;62(5):831-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624903>
- Ladinsky GA, Goral S. Macroscopic hematuria in a kidney transplant recipient: a rare cause. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):e3-e7.
- 149 Lam FT**, Mavor AI, Potts DJ, Giles GR. Improved 72-hour renal preservation with phosphate-buffered sucrose. *Transplantation* 1989;47(5):767-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2655211>
- 150 Langone, A. J.** And J. H. Helderman. Immunosuppression. In: *Medical Management of Kidney Transplantation*, edited by Matthew R. Weir, 2005, Philadelphia, USA
- 151 Lansman SL**, Ergin MA, Griep RB. The history of heart and heart-lung transplantation. *Cardiovasc Clin.* 1990;20(2):3-19.
- 152 Lansman SL**, Ergin MA, Griep RB. The history of heart and heart-lung transplantation. *Cardiovasc Clin.* 1990;20(2):3-19.
- 153 Laouad I**, Buchler M, Noel C, Sadek T, Maazouz H, Westeel PF, Lebranchu Y. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005;37(6):2834-6.
- 154 Lennerling A**, Fehrman-Ekholm I, Norden G. Nondirected living kidney donation: experiences in a Swedish Transplant Centre. *Clin Transplant* 2008;22(3):304-8.
- 155 Lennerling A**, Fehrman-Ekholm I, Norden G. Nondirected living kidney donation: experiences in a Swedish Transplant Centre. *Clin Transplant* 2008;22(3):304-8.

156 Lentine KL, Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, Xiao H, Brennan DC. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1090-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385393>

157 Liptak, P. And B. Ivanyi. Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nephrology*, 2, 2006, 7, 398-404. list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1090-101.

158 Lucan M. Five years of single-center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(5):1371-5.

159 Maier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18(6):499-504.

160 Malaise J, Van Deynse D, Dumont V, Lecomte C, Mourad M, Dufrane D, Squifflet JP, Van Ophem D, Verschuren F, Meert P, Thys F, El Gariani A, Wittebole X, Laterre PF, Hantson P. Non-heart-beating donor, 10-year experience in a Belgian transplant center. *Transplant Proc* 2007;39(8):2578-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954180>

161 Mangus RS, Haag BW. Stented versus non stented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant* 2004;4(11):1889-96.

162 Marcen R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(1):62-72.

163 Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States Transplant Centers. *Am J Transplant* 2003;3(7):830-4.

164 Matas, A. J., T. Ramcharan, S. Parascavas, et al. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: a pilot study. *Am J Transplant*, 2001, 1, 278-283.

165 Matas, A., R. Kandaswamy, A. Humar et al. Long-term immunosuppression without maintenance prednisolone after kidney transplantation. *Annals of surgery*, 240, 2004, 3, 510-516.

166 Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. *J Nephrol* 2002;15(1):22-8.

167 Mayer, A., J. Dmitrewski, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multi-center Renal Study Group. *Transplantation*, 64, 1997, 1, 436-443

168 McGregor CG. Evolution of heart transplantation. *Cardiol Clin.* Feb 1990;8(1):3-10.

169 Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377-81.

170 Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294(21):2726-33.

171 Miller J, Pirsch JD, Deierhoi M, Vincenti F, Filo RS. FK 506 in kidney transplantation: results of the U.S.A. randomized comparative phase III study. The FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Trans-plant Proc* 1997; 29: 304.

172 Minnee RC, Bemelman WA, Maartense S, Bemelman FJ, Goume DJ, Idu MM. left or right kidney in hand-assisted donor nephrectomy? A randomised controlled trial. *Transplantation* 2008;85(2):203-8.

173 Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Houp J, Cooper M, Kavoussi L, Jarret T, Burdick J, Maley WR, Melancon JK, Kozlowski T, Simpkins CE, Phillips M, Desai A, Collins V, Reeb B, Kraus E, Rabb H, Leffel MS, Warren DS. Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA* 2005;294(13):1655-93.

174 Morris J, Johnson R J, Fuggle S, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999;354(9185):1147-52.

175 Mueller PS, Case EJ, Hook CC. Responding to offers of altruistic living unrelated kidney donation by group associations: an ethical analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(3):200-5.

Muhlbacher F, Langer F, Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(5):2069-70.

176 Muller-Ruchholtz W. Glances at the history of transplantation immunology. *Transplant Proc*. May 1999;31(3):1443-51.

177 Munro DD. Canada's first human lung transplantation: the untold story, with an update. *Can J Surg*. Oct 1994;37(5):432-7.

178 Murray JE. The 50th anniversary of the first successful human organ transplant. *Rev Invest Clin*. Mar-Apr 2005;57(2):118-9.

179 Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006;38(7):2057-8.

180 NHS Organ Donor Register.

<http://www.uktransplant.org.uk/ukt/statistics/statistics.jsp>

181 Nicol DL, P'Ng K, Hardie DR, Wall DR, Hardie IR. Routine use of indwelling ureteral stents in renal transplantation. *J Urol* 1993;150(5 Pt 1):1375-9.

182 Ojo, A. O., R. A. Wolfe, P. J. Held, et al. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 63, 1997, 6, 968-973.

183 Okano M, Gross TG. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):403-13.

184 Oosterlee A, Rahmel A, van Zwet W (eds). Annual report 2005. Eurotransplant International Foundation, Leiden: 2005.

Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84(2):137-43.

185 Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83(3):247-53.

- 186 Opelz G**, Terasaki PI. Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 1982;33(1):64-8.
- 187 Opelz, G.** Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation*, 58, 1994, 2, 443-446.
- 188 Opelz, G., B. Graver, M. R. Mickey, P. I. Terasaki.** Lymphocitotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation*, 32, 1981, 1 177-183.
- 189 Opelz, G., N. Sasaki, P. I. Terasaki.** Prediction of long-term kidney transplant survival rates by monitoring early graft function and clinical grades. *Transplantation*, 25, 1978, 1, 212-215.
- 190 Patterson C**, Patterson KB. The history of heart transplantation. *Am J Med Sci.* Sep 1997;314(3):190-7.
- 191 Penn I.** Precautions to be taken to prevent transmission of neoplastic diseases in the grafting process. In: *Organ and Tissue Transplantation in the European Union*. London: Graham and Trotman, 1994: Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(4):659-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539621>
- 192 Pirch, J., J. Miller, M. Deierhoi et al.** A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 63, 1997, 977-983.
- 193 Pirsch, J. D., R. J. Strata, M. J. Armbrust, et al.** Cadaveric renal transplantation with cyclosporine in patient more than 60 years of age. *Transplantation*, 47, 1989, 2, 259-261.
- 194 Pirsch, J., M. Armbrust, et al.** Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 2, 631-33.
- 1955 Pokorna E**, Vitko S, Chadimova M, Schuck O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004;4(4):561-8.

196 Posselt et al., 2004. Posselt AM, Mahanty H, Kang SM, et al: Laparoscopic right donor nephrectomy: A large single center experience. *Transplantation* 2004; 78:1665.

197 Pozniak and Lee, 1999. Pozniak MA, Lee FT: Computed tomographic angiography in the preoperative evaluation of potential renal transplant donors. *Curr Opin Urol* 1999; 9:165.

198 Pozniak M. A., F. Kelcz, R. J Stratta, et al. Extraneous factors affecting resistive index. *Invest Radiol*, 23, 1988, 2, 899-904.

199 Pozniak M., F. Kelcz, G. Dodd. Renal transplant ultrasound: imaging and Doppler. *Semin Ultrasound CTMR*, 12, 1991, 2, 319-324.
practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1(Suppl 2):3-95.

200 Radermacher J., A. Chavan, J. Schäffer, et al. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and internal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol*, 53, 2000, 2, 333-343.

201 Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterino I, Hadj-Aissa A, Said MH, Parchoux B, Dubourg L, Pouillaude JM, Floret D, Martin X, Cochat P. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1852-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071977>
randomised trial data. *BMJ* 2005;331(7520):810.

202 Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1069-74.

203 Ratner et al., 1999. Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR: Laparoscopic live donor nephrectomy: The four-year Johns Hopkins University experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2090.
recipients. *Clin Transplant* 2007;21(5):628-32.

204 Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):464-70.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552511>

205 Reimer J, Rensing A, Haasen C, Philipp T, Pietruck F, Franke GH. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation* 2006;81(9):1259-60.

206 Report of the Expert, 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183.

207 Rosenkranz, A., G. Mayer. Mechanisms of hypertension after renal transplantation. *Curr Opin Urol*, 10, 2000, 1, 81-86.

208 Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg*. Dec 2005;80(6):2415-8.

209 Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(1):51-9.

210 Schindler, R., Y. Tanriver, U. Frei. Hypertension and allograft nephropathy-cause, consequence, or both? *Nephrol Dial Transplant*, 15, 2000, 1, 8-10.

211 Secin FP, Rovegno AR, del Rosario Brunet M, Marrugat RE, Davalos Michel M, Fernandez H. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* 2003;169(4):1242-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629335>

212 Secin FP, Rovegno AR, Marrugat RE, Virasoro R, Lautersztejn GA, Fernandez H. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol*

2002;168(3):926-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187192>

213 Secin FP, Rovegno AR, del Rosario Brunet M, Marrugat RE, Davalos Michel M, Fernandez H. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* 2003;169(4):1242-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629335>

214 Segev DL, Montgomery RA. Regional and racial disparities in the use of live non-directed kidney donors. *Am J Transplant* 2008;8(5):1051-5.

215 Sells RA, Johnson R, Hutchinson I. Recommendations on the use of living kidney donors in the United Kingdom. British Transplantation Society. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6541):257-8.

216 Shaul DB, Xie HW, Shimada H, Hardy BE, Anderson KD. Venous ischemia as a cause of ureteral necrosis in transplanted ureters. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1725-7.

217 Shimizu I., T. Itoh, H. Hougaku, et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*, 24, 2001, 1, 13-17.

218 Shokeir AA. Open versus laparoscopic live donor nephrectomy: a focus on the safety of donors and the need for a donor registry. *J Urol* 2007;178(5):1860-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868736>

219 Signori S, Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Pietrabissa A, Costa A, Vanadia Bartolo T, Coletti L, Gremmo F, Croce C, Morelli L, Mosca F. Regional procurement team for abdominal organs. *Transplant Proc* 2004;36(3):435-6.

220 Simforoosh et al., 2005. Simforoosh N, Basiri A, Tabibi A, et al: Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: A randomized controlled trial. *BJU Int* 2005; 95:851.

221 Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, de Jong GM, Kramer P, Weimar W. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001;15(6):397-401.

- 222 Soin B**, Vial CM, Friend PJ. Xenotransplantation. *Br J Surg*. Feb 2000;87(2):138-48.
- 223 Spital AA**, Taylor JS. Routine recovery of cadaveric organs for transplantation: consistent, fair, and life-saving. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):300-3.
- 224 Srinivas TR**, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar;3(Suppl 2):S101-S106.
- 225 Starzl TE**. The birth of clinical organ transplantation. *J Am Coll Surg*. Apr 2001;192(4):431-6.
- 226 Starzl TE**. The development of clinical renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. Dec 1990;16(6):548-56.
- 227 Stefoni S**, Campieri C, Donati G, Orlandi V. The history of clinical renal transplant. *J Nephrol*. May-Jun 2004;17(3):475-8.
- 228 Taghavi M**, Shojaee Fard A, Mehrsai R, Shadman M. Late onset anastomotic pseudoaneurysm of renal allograft artery: case report, diagnosis, and treatment. *Transplant Proc* 2005;37(10):4297-9.
- 229 Terasaki, P. I.**, J. M. Cecka, D. W. Gjertson et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated do-nors. *N Engl J Med*, 10, 1995, 2, 333-336.
- 230 Tesi, R. J.**, E. A. Eikhammas, E. A. Davies et al. Renal transplantation in older people. *Lancet*, 343, 1994, 3, 461-464.
- 231 The Organ Procurement and Transplantation Network.**
<http://www.optn.org>
- 232 Thielke J**, Kaplan B, Benedetti E. The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. *Semin Nephrol* 2007;27(4):408-13.
- 233 Thrasher JB**, Temple DR, Spees EK. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. *J Urol* 1990;144(5):1105-9.

- 234 Toohar RL**, Rao MM, Scott DE, Wall DR, Francis DMA, Bridgewater FH, Maddern GJ. A systematic review of laparoscopic live-donor nephrectomy. *Transplantation* 2004;78(3):404-14.
- 235 Troppmann, C.**, K. J. Gillingham, E. Benedetti et al. Delayed graft function acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation*, 59, 1995, 4, 962-968.
- 236 Troppmann, C.**, K. J. Gillingham, E. Benedetti et al. Delayed graft function acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation*, 59, 1995, 4, 962-968.
- 237 Tullius, S.**, W. Hancock, U. Heemann et al. Reversibility of chronic renal allograft rejection. *Transplantation*, 58, 1994, 1, 93-99.
- 238 United Network for Organ Sharing.**
<http://www.unos.org/> Update march 2009 15
- 239 Vianello A**, Pignata G, Caldato C, Di Falco G, Calconi G, Fandella A, Rabassini A, Maresca MC. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation: clinical significance in the medium to long-term. *Clin Nephrol* 1997;47(6):356-61
- 240 Vikrant S**, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, Guleria S, Mehta SN. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* 2005;7(3-4):99-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390397>
- 241 Vincenti F.** What's next in the pipeline. *Am J Transplant* 2008;8(10):1972-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828764>
- Vutr Boles. 1982;21(4):41-6.
- 242 Warren DS**, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, Shirey RS, Haas M, Leffell MS, Montgomery RA. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and
- 243 Webster AC**, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of

kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81(9):1234-48.

244 Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of

245 Weir, M., J. Fink. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kid Dis*, 34, 1999, 1-13.

246 West-Thielke P, Herren H, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Raofi V, Benedetti E, Kaplan B. Results of positive cross-match transplantation in African American renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8(2):348-54.

247 West-Thielke P, Herren H, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Raofi V, Benedetti E, Kaplan B. Results of positive cross-match transplantation in African American renal transplant recipients. *Am J*

248 Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Aitken S, Miller GJ, Egan P, Hughes K, Clark L, Carswell K, Morris ST, Northridge DB, Rodger RS, Jardine AG. The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol* 2002;15(4):380-6.

249 World Health Assembly Resolution 57.18. Human organ and tissue transplantation, 22 May 2004.
www.tpm.org

250 Zeier M, Ritz E. Preparation of the dialysis patient for transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):552-6.