

Sagatavojusi Latvijas Transplantologu asociācijas un
Latvijas Transplantācijas centra darba grupa

Latvijas Transplantologu asociācijas un
Latvijas Transplantācijas centra

Rekomendācijas nieru transplantācijā



2015

Ieteikumi apstiprināti un pieņemti Latvijas Transplantācijas centra sēdē 2014. gada 24. oktobrī

Izdevuma iespēšanu finansē *Latvijas Orgānu transplantācijas fonds* ar kompāniju *Abbott Laboratories Baltics*, *Algol Chemicals*, *Baltijas Dialīzes serviss*, *Gambro Lundia AB* pārstāvniecība Latvijā, *Novartis PharmaServices Inc.* pārstāvniecības Latvijā un *Roche Latvija* atbalstu

Latvijas Transplantologu asociācijas un Latvijas Transplantācijas centra **Rekomendācijas nieru transplantācijā**

Autoru kolektīvs profesora **Rafaila Rozentāla** vadībā

Ināra Ādamsons, Jānis Bicāns, Inese Folkmane, Jānis Jušinskis, Vadims Suhorukovs, Ieva Ziediņa

Literārais redaktors Jānis Loja

Vāka māksliniece Iveta Bambera

Maketētājs Pēteris Gricenko

Korektore Ligita Grunde

Grāmata izdota SIA "Medicīnas apgāds" Rīgā, Katrīnas ielā 2–2

Grāmata iespiesta SIA "Jelgavas tipogrāfija" Jelgavā, Langervaldes ielā 1a

© Latvijas Transplantācijas centrs, 2015

© I. Ādamsons, J. Bicāns, I. Folkmane, J. Jušinskis, R. Rozentāls, V. Suhorukovs, I. Ziediņa, 2015

© SIA "Medicīnas apgāds", 2015

ISBN 978-9984-813-71-4

Saturs

Ievads	6
Lietotie saīsinājumi	7
1. Recipienta sagatavošana nieres transplantācijai	9
1.1. Indikācijas nieres transplantācijai	9
1.2. Kontrindikācijas nieres transplantācijai	9
1.2.1. Absolūtas kontrindikācijas nieres transplantācijai	9
1.2.2. Relatīvas kontrindikācijas nieres transplantācijai	10
1.3. Izmeklējumi pirms iekļaušanas nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā	11
1.3.1. Sirds un asinsvadu slimības	13
1.3.2. Infekcijas	18
1.3.3. Ļaundabīgie audzēji	19
1.3.4. Plaušu slimības	21
1.3.5. Kuņģa un zarnu slimības	22
1.3.6. Aknu slimības	22
1.3.7. Nieru un urīnizvadsistēmas slimības	24
1.3.8. Hematoloģiskas slimības	25
1.3.9. Pacientu vecums un funkcionālās spējas	26
1.3.10. Adipozitāte	27
1.3.11. Pamatslimības, kas izraisījušas terminālu HNS	27
1.3.13. Psihosociālas problēmas	30
1.4. Imunizācija pirms un pēc nieres transplantācijas	31
1.5. Iekļaušana nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā	33
2. Nieru transplantātu donori	39
2.1. Donororgāni no mirušiem cilvēkiem	39
2.2. Dzīvie nieru donori	41
3. Donora–recipientu saderības vērtēšana	47
3.1. HLA tipēšana	47
3.2. Individuālā saderības raudze	47
3.3. Anti-HLA antivielu noteikšana	49
3.3.1. Transplantācija pēc desensibilizācijas	51
3.4. Asins grupu (AB0) saderība	52
3.4.1. Transplantācija, pārvarot asins grupu (AB0) barjeru	53
3.5. Dzīvo donoru nieru apmaiņas programma	53

4. Nieres transplantācijas tehnika	59
4.1. Transplantāta sagatavošana	59
4.2. Nieres transplantācija	60
5. Ķirurģiskās komplikācijas	63
5.1. Atlikta transplantāta funkcija	63
5.2. Vispārējās komplikācijas	64
5.2.1. Asiņošana	64
5.2.2. Pēcoperācijas brūces infekcija	64
5.3. Urīnceļu komplikācijas	65
5.3.1. Urīna fistula	65
5.3.2. Urīna atceses traucējumi	65
5.4. Arteriālā tromboze	66
5.5. Transplantāta artērijas stenoze	66
5.6. Transplantāta vēnas tromboze	67
5.7. Limfocēle	67
6. Imūnsupresija pēc nieres transplantācijas	71
6.1. Ievadimūnsupresija	71
6.2. Balstimūnsupresija	73
7. Imunoloģiskās komplikācijas	83
7.1. Hiperakūta treme	83
7.2. Akūta treme	84
7.2.1. Akūta celulāra treme	85
7.2.2. Akūta humorāla treme	86
7.3. Subkliniska treme	87
7.4. Hroniska treme	88
8. Pacientu novērošana pēc nieres transplantācijas	95
9. Nieres transplantāta punkcijas biopsija	97
10. Infekciozās komplikācijas	101
10.1. Vīrusinfekcijas	101
10.1.1. CMV infekcija	102
10.1.2. Poliomas BK vīrusa infekcija	103
10.1.3. EBV infekcija	103
10.1.4. HSV (<i>Herpes simplex</i> vīruss) un VZV (<i>Varicella zoster</i> vīruss)	104
10.1.5. VHC un VHB infekcija	105
10.2. Urīnceļu infekcijas	107
10.3. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonija	107
10.4. Sēnīšslimības jeb mikozes	108
11. Kardiovaskulārās komplikācijas	113
11.1. Arteriālā hipertensija	114

11.2. Dislipidēmija	115
11.3. Hiperurikēmija	116
12. Hematoloģiskās komplikācijas	119
12.1. Eritrocitoze	119
12.2. Anēmija	119
12.3. Neitropēnija	121
12.4. Trombocitopēnija	121
13. Ļaundabīgi audzēji pēc nieres transplantācijas	125
14. Kaulu un minerālvielu maiņas traucējumi pēc nieres transplantācijas	129
15. Glomerulonefrīta recidīvs un <i>de novo</i> slimības nieres transplantātā	133
16. Hemodialīze tieši pirms un pēc nieres transplantācijas	147
17. Atkārtota nieres transplantācija	149
18. Pielikumi	152

Ievads

Nieres transplantācija ir kļuvusi par izvēles metodi, ārstējot pacientus ar hronisku nieru slimību terminālā stadijā. Salīdzinot ar dialīzi, metode nodrošina ilgāku pacientu dzīvildzi, prasa mazāk hospitalizācijas, ir krietni lētāka un nodrošina augstāku dzīves kvalitāti.

Donororgānu transplantācija ir visai komplikēts ārstniecības veids, kas prasa plašas zināšanas un prasmes nefroloģijā, imunoloģijā, reanimatoloģijā, farmakoloģijā, asinsvadu ķirurģijā un uroloģijā.

Vairāk nekā 40 gadu laikā līdz 2013. gada 31. decembrim Latvijas Transplantācijas centrā (LTC) uzkrāta 1724 operāciju pieredze ar apmierinošiem agrīniem un attāliem rezultātiem.

Balstoties uz plašiem statistiskiem materiāliem, pierādīts, ka nieres transplantācijas rezultāti uzlabojas, saīsinoties laikam starp hroniskas nieru slimības terminālās stadijas diagnosticēšanu un nieres transplantāciju. Sistemātiska novērošana sākas no laika, kad ģimenes ārsts pacientu nosūta pie reģionālā nefrologa. Ārstējot un novērojot nefrologs ar pacientu un viņa ģimenes locekļiem lemj par piemērotāko nieru aizstājterapijas metodi. Pacients tai tiek gatavots laikus. Precizējot diagnozi, vairumam pacientu nieres transplantāciju var ieteikt par izvēles ārstēšanas metodi.

Reģionālie nefrologi pieņem šādu lēmumu un

- izskaidro pacientiem nieres transplantācijas pamatus;
- informē par iespējām izmantot dzīva vai miruša donora nieri;
- nosūta pacientus uz LTC, lai lemtu par iekļaušanu nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā.

Sadarbība ar LTC nefrologiem turpinās arī pēc transplantācijas, jo pacienti tiek novēroti pastāvīgi. Ļoti vēlams būtu šai darbā iesaistīt arī reģionālos nefrologus.

Ieteikumu izstrādē izmantotās citu valstu vadlīnijas:

- Kasiske B. L., Zeier M. G. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl. 3): 1–155.
- Abramowicz D., Claas F., Heeman U. et al. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; vol. 28 (suppl. 2): 1–71.
- Kalble T., Alcaraz A., Budde K. et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2009; www.uroweb.org/guidelines.
- 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. *CMAJ*, 2005 Nov 8; 173(10): S1–25.

Lietotie saīsinājumi

AKEi — angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori
 AII RB — angiotensīna II receptoru blokatori
 CIV — cilvēka imūndfīcīta vīruss
 CMV — citomegalovīruss
 C4d — komplementa 4. frakcijas depozi
 dn — diennakti
 DEXA — duālās enerģijas rentgenabsorbcimetrija
 DSA — donoram specifiskās antivielas
 EBV — Epsteina–Bāras vīruss
 ESL — eritropoēzi stimulējošie līdzekļi
 Hb — hemoglobīns
 HD — hemodialīze
 HLA — cilvēka leikocītu antigēni (*human leukocyte antigens*)
 HNS — hroniska nieru slimība
 HSM — hroniska sirds mazspēja
 GFĀ — glomerulārās filtrācijas ātrums
 IgG — G imūnglobulīns
 IgM — M imūnglobulīns
 IL2-RA — interleikīna-2 receptoru antagonisti
 KDIGO — *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
 KKB — kalcija kanālu blokatori
 KNI — kalcineirīna inhibitori
 KSS — koronārā sirds slimība
 ĶMI — ķermeņa masas indekss
 MI — miokarda infarkts
 MMF — mikofenolāta mofetils
 mTOR — *mammalian target of rapamycin*
 NAT — nieru aizstājterapija
 PD — peritoneālā dialīze
 PRA — paneļa reaktīvās antivielas
 TMP/SMX — trimetoprimis/sulfametoksazols
 USS — ultrasonoskopija

A, B, C, D — ieteikumu pierādījumu līmeņi saskaņā ar 2010. gada 25. maija Ministru kabineta noteikumos Nr. 469 "Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas" noteikto iedalījumu.

Recipienta sagatavošana nierēs transplantācijai

1.1. Indikācijas nierēs transplantācijai

Nieres transplantācija ir izvēles NAT (nieru aizstājterapija) metode daudziem terminālas hroniskas nieru mazspējas slimniekiem [1]. Nieres transplantācija pagarina dzīvildzi, uzlabo dzīves kvalitāti, sociālo un medicīnisko rehabilitāciju un mazina ārstēšanas izmaksas, salīdzinot ar dialīzi [2, 3].

Tāpēc nieres transplantācija indicēta visiem hroniskas nieru slimības 5. stadijas pacientiem, kam nav kontraindikāciju šai operācijai (A pierādījumu līmenis).

1.2. Kontraindikācijas nierēs transplantācijai

1.2.1. Absolūtas kontraindikācijas nierēs transplantācijai [4–6]

(C pierādījumu līmenis):

- aktīva malignitāte un/vai audzēja metastāzes;
- aktīva infekcija;
- smaga koronārā sirds slimība;
- smaga perifērisko asinsvadu slimība;
- smaga plaušu slimība;
- aknu ciroze;
- smagi kognitīvās funkcijas traucējumi;
- aktīva alkohola un psihoaktīvo vielu atkarība;
- aktīva CIV infekcija;
- dokumentēta nelīdzestība terapijai;
- bipolāri/maniakāli traucējumi, ko nevar ietekmēt ar medikamentiem;
- paredzamā dzīvildze mazāka par vienu gadu.

1.1.2. Relatīvas kontrindikācijas nieres transplantācijai [4–6]

(C pierādījumu līmenis):

- jebkura lēni norisoša infekcija. Visiem iespējamiem hroniskas infekcijas avotiem jābūt sanētiem pirms transplantācijas;
- primāra oksaloze (ieteicama kombinēta nieres un aknu transplantācija);
- stipra aptaukošanās (KMI >35 kg/m²);
- vecums >85 gadi.

Tomēr nieres transplantācija saistīta arī ar noteiktu riska iespējamību (anestēzijas, ķirurģiskas operācijas risks utt.). Bez tam pastāvīga imūnnomācošu medikamentu lietošana pēctransplantācijas periodā var izraisīt dažādas blaknes. Tāpēc, lai vērtētu iespējamās riska faktorus un kontrindikācijas operācijai, nepieciešama rūpīga transplantācijas kandidātu izmeklēšana, kas palīdz paaugstināt gan nieru, gan pacientu dzīvildzi. Nieres transplantācijas kandidātu veselība var dinamiskā mainīties (gan pasliktināties, gan uzlaboties), tāpēc pirmstransplantācijas izmeklēšana jāatkārto regulāri.

Arī daudzas minētās kontrindikācijas var pārvarēt, ja konkrēto slimību vai stāvokli, kas bijis par iemeslu atteikumam iekļaut pacientu nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā, koriģē vai ārstē. Ja ārstēšanas rezultāti ir sekmīgi, pēc noteikta laika pacientu var atkārtoti izmeklēt kā potenciālu nieres transplantācijas kandidātu.

Nieres transplantācija iespējama gan pirmsdialīzes stadijā, gan pēc dialīzes sākšanas [6, 8, 9].

- Vairumam hroniskas nieru slimības 5. stadijas pacientu piemērotāka ir t. s. **preemptīva nieres transplantācija (nieres transplantācija pirms dialīzes sākšanas)** (C pierādījumu līmenis). Preemptīvas transplantācijas gadījumā paredzama labāka pacienta un nieres transplantāta dzīvildze, salīdzinot ar transplantāciju pēc dialīzes sākšanas. Nieres transplantācija pacientiem, kam vēl nav sāktā hroniska dialīze, ir arī lētāka. Preemptīva nieres transplantācija ieteicama arī vairumam pacientu, kam pēc pirmās nieres transplantācijas attīstījusies hroniska transplantāta mazspēja [7].
- Tomēr donororgānu trūkuma apstākļos šo operāciju veic galvenokārt pacientiem, kam ir piemērots dzīvs nieres donors. Preemptīva nieres transplantācija (arī atkārtota) būtu jāveic pacientiem, kam GFĀ (eGFĀ) ir <20 ml/min uz 1,73 m² un vērojama progresīva un neatgriezeniska nieru funkciju mazināšanās pēdējo 6–12 mēnešu laikā [6, 8, 9] (C pierādījumu līmenis).
 - Izņēmums ir pacienti ar smagu nefrotisku sindromu. Viņiem parasti novēro pastiprinātu koagulācijas sistēmas aktivitāti. Tāpēc preemptīvas transplantācijas gadījumā ir augstāks transplantētās nieres asinsvadu trombozes risks. Šiem slimniekiem dialīzes te-

rapijas gaitā, mazinoties nieru reziduālai funkcijai, mazinās arī nefrotiskā sindroma izpausmes un hiperkoagulācijas risks.

- Izņēmums ir arī pacienti, kam pēc pirmās nierēs transplantācijas transplantāta mazspēja attīstījusies strauji (pirmajā pēctransplantācijas gadā), viņiem atkārtotu transplantāciju vēlams veikt pēc dialīzes atsākšanas.
- Nosūtīt pacientus izmeklēšanai kā potenciālus nierēs transplantācijas kandidātus vajadzētu tad, kad eGFĀ pazeminājies <30 ml/min. Nosūtīšana uz transplantācijas centru jāapsver pietiekami agrīni, lai, piemēram, transplantācija no dzīva donora, būtu patiešām iespējama pirmsdialīzes posmā, jo potenciālā transplantācijas kandidāta izmeklēšana ir ilgstoša (C pierādījumu līmenis).
- Tomēr donororgānu trūkuma apstākļos vairumam pacientu nierēs transplantācija tiek veikta pēc dialīzes sākšanas. Pacientiem, kas jau sākuši hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi un varētu būt nierēs transplantācijas kandidāti, izmeklējumi jāsāk, tiklīdz viņu stāvoklis dialīzes laikā ir stabilizējies (C pierādījumu līmenis). Jo ilgāk pacientam veic dialīzi, jo turpmākās nierēs transplantācijas rezultāti ir sliktāki. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kam ir piemērots dzīvs nierēs donors. Jāņem vērā arī tas, ka pacientiem ar blakusslimībām pilnīga pirmstransplantācijas izmeklējumu veikšana var ieilgt līdz pat 6–12 mēnešiem. Pietiekams laiks jāparedz arī pacienta informēšanai par nierēs transplantācijas ieguvumu un risku, kā arī par nierēs transplantācijas veidiem (transplantācija no dzīva vai miruša donora, transplantācija no paplašinātu kritēriju donora, nierēs transplantācija vai kombinēta nierēs un aizkuņģa dziedzera transplantācija u. c.).
- Pētījumi liecina, ka dialīzes veids (hemodialīze vai peritoneālā dialīze) neietekmē sekojošās nierēs transplantācijas iznākumu (C pierādījumu līmenis). Dialīzes metodes izvēli noteic ar transplantāciju nesaistīti faktori: dialīzes metodes pieejamība konkrētā reģionā, pacienta izvēle un viņa blakusslimību profils, kā arī sociāli apstākļi.

1.3. Izmeklējumi pirms iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā

Pacientus nierēs transplantācijas iespēju vērtēšanai un iekļaušanai nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā nosūta viņus ārstējošie nefrologi. Primāros izmeklējumus pacienti veic savā dzīvesvietā ar nefrologa vai ģimenes ārsta nosūtījumu. Izmeklējumus, ko nevar veikt reģionālās ārstniecības iestādēs, var veikt LTC (piemēram, DT angiogrāfiju iegurņa asinsvadiem).

1. tabula. Nieres transplantācijas kandidātu analīžu un izmeklējumu saraksts (šie izmeklējumi jāveic visiem pacientiem) un to veikšanas biežums

Nr.p.k.	Analīzes un izmeklējumi	Veikšanas biežums
1.	Pilna asinsaina (Hb, Ht, L, Tr)	1 reizi ceturksnī
2.	APTL, protrombīna indekss (ja pacients lieto orfarīnu — noteikti INR)	1 reizi ceturksnī
3.	Asins grupa un rēzus faktors	Pirmajā vizītē LTC
4.	Asins bioķīmiskie izmeklējumi (kreatinīns, urīnviela, kālijs, nātrijs, urīnskābe, kalcijs, fosfors, PTH, ALAT, AsAT, kopējais bilirubīns, kopējais olbaltums, albumīns, kopējais holesterīns, ZBL holesterīns, triglicerīdi, glikoze, HbA1c — cukura diabēta slimniekiem, CRO)	1 reizi ceturksnī
5.	Urīna analīze (ja pacientam ir urīns)	1 reizi ceturksnī
6.	Urīna uzsējums (ja urīna analīze liecina par infekciju)	1 reizi ceturksnī
7.	Virusdiagnostikas izmeklējumi: • HBsAg, antiHBs Av, antiHBc Av, antiHCV Av • CMV IgG+IgM, EBV IgG+IgM, antiHIV1/2+HIV Ag. Sifilisa TP IgG+IgM, antiVZV IgG	Pirmajā vizītē LTC un 1 reizi pusgadā vai 2–3 mēnešus pēc jebkuras asins preparātu transfūzijas
8.	HLA I un II klases antigēnu tipēšana	Pirmajā vizītē LTC
9.	Panelreaktīvo antivielu (PRA) daudzums	Pirmajā vizītē LTC un 1 reizi ceturksnī
10.	Krūškurvja orgānu rentgenogramma	1 reizi gadā
11.	Elektrokardiogramma (EKG)	1 reizi ceturksnī
12.	Ehokardiogrāfija (EhoKG)	1 reizi gadā
13.	Fibrogastroskopija (FGS)	1 reizi gadā
14.	Vēdera dobuma orgānu, nieru un urīnpūšļa ultrasonogrāfija	1 reizi gadā
15.	Izmeklējums slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos	1 reizi ceturksnī
16.	Otorinolaringologa atzinums	1 reizi gadā
17.	Oftalmologa atzinums	1 reizi gadā
18.	Stomatologa atzinums	1 reizi gadā
19.	Maksts iztriepes onkocitoloģisks izmeklējums — visām sievietēm	1 reizi gadā
20.	PSA (prostatas specifiskā antigēna) noteikšana — visiem vīriešiem pēc 40 gadu vecuma	1 reizi gadā

Kad pacients un/vai viņa potenciālais dzīvais donors ir nosūtīts un ieradies LTC, viņu konsultē vairāki pirmstransplantācijas izmeklējumos iesaistīti speciālisti — nefrologs, ķirurgs transplantologs, transplantācijas koordinators. Nepieciešamības gadījumā tiek piesaistīti arī citi speciālisti (piemēram, kardiologs,

psihiatrs, sociālais darbinieks u. c.). Pacientam uz vizīti LTC vēlams ierasties ar tuviniekiem, ja arī viņi grib gūt papildinformāciju par iespējamo operāciju un gatavotos tai. Apmeklējuma laikā pacients un viņa tuvinieki var saņemt visu informāciju par iespējamo nierēs transplantāciju. To sniedz LTC nefrologi un transplantologi.

Pēc pacienta rūpīgas apskates, visu izmeklējumu vērtēšanas un sarunas ar pacientu un viņa tuviniekiem LTC speciālisti pieņem galīgo lēmumu par transplantāciju un iekļauj pacientu gaidīšanas sarakstā.

Pacienti, kas iekļauti nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, regulāri (vienu reizi trīs mēnešos) atkārtoti apmeklē LTC, lai veiktu veselības vērtēšanu dinamikā. Apmeklējuma laikā tiek ņemti svaigi asins paraugi imūnsaderības raudžu veikšanai, kā arī atkārtoti vērtēti pacientu analīžu un klīnisko izmeklējumu rezultāti (nepieciešamo analīžu un izmeklējumu sarakstu un izdarīšanas biežumu sk. 1. tab.).

Papildizmeklējumi jāveic, ņemot vērā katram pacientam raksturīgo pamatslimību, blakusslimības un citus faktorus, kas var ietekmēt paredzamās nierēs transplantācijas rezultātus (sk. turpmāk).

1.3.1. Sirds un asinsvadu slimības

Koronārā sirds slimība

Sirds un asinsvadu slimības (SAS) ir galvenais pacientu nāves cēlonis pēc nierēs transplantācijas [30]. Biežākie nāves cēloņi ir koronārā sirds slimība un sirds mazspēja. Visiem nieru mazspējas slimniekiem ir paaugstināts SAS risks, jo viņi pakļauti daudziem sirds slimību riska faktoriem, arī urēmija sekmē sirds un asinsvadu sistēmas bojājumu [31]. Tāpēc visiem HNS pacientiem, kas gaida nierēs transplantāciju, jāvērtē sirds un asinsvadu sistēmas stāvoklis. Šo izmeklējumu mērķis ir, pirmkārt, atklāt pacientus, kam patiešām ir SAS un to terapija var palīdzēt uzlabot prognozi pēc nierēs transplantācijas. Otrkārt, šo izmeklējumu mērķis ir atklāt tos pacientus, kam sirds un asinsvadu slimības ir ļoti nopietnas, viņu perioperatīvais un ilglaika risks ir ļoti augsts, tāpēc nierēs transplantācija ir kontraindicēta [32].

Veicamo izmeklējumu apjoms atkarīgs no katra pacienta individuālā SAS riska pakāpes.

Visiem pacientiem jāveic šādi izmeklējumi [5, 6, 8–10, 34, 35] (A pierādījumu līmenis):

- klīniskie un anamnēzes dati;
- objektīva izmeklēšana;
- EKG miera stāvoklī;
- krūškurvja orgānu rentgenogramma;
- ehokardiogrāfija (EhoKG);
- veloergometrija (VEM).

Papildus neinvazīvie stresa attēldiagnostikas izmeklējumi (EhoKG vai miokarda perfūzijas scintigrāfija ar dobutamīnu) jāveic (C pierādījumu līmenis):

- pacientiem, kam standarta VEM nevar veikt vai paredzami nepārliciecināmi rezultāti: pacientiem ar neiromuskulāriem traucējumiem un kustību ierobežojošiem stāvokļiem, kas apgrūtina fizisko slodzi [33] (pacientiem ar diabētisku polineuropātiju, kāju locītavu osteoartrītu u. c.), pacientiem ar neinformatīvu VEM testu sakarā ar sākotnēju patoloģisku atradi EKG (Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde, MA tahisistoliskā forma, izteikta KKH ar sekundārām ST segmenta pārmaiņām, EKS ritms);
- pacientiem pirmsdialīzes posmā, kam konstatē pozitīvu ishēmijas testu VEM, bet rentgenkontrastvielas ievade koronarogrāfijas laikā var pasliktināt nieru funkcijas un tuvināt dialīzi, KSS izslēgšanai var veikt šos izmeklējumus;
- augsta kardiovaskulārā riska pacientiem.

Augsta kardiovaskulārā riska pacienti ir [10, 11]

- pacienti ar KSS simptomiem (A pierādījumu līmenis);
- pacienti, kam šobrīd nav simptomu, bet ir KSS anamnēzē [A pierādījumu līmenis] (MI anamnēzē, stenokardijas simptomi anamnēzē, HSM simptomi);
- asimptomātiski pacienti ar (B pierādījumu līmenis)
 - 1. vai 2. tipa cukura diabētu;
 - 3 un vairāk KSS riska faktoriem:
 - § vecums >50 gadu,
 - § KSS ģimenes anamnēzē (1. pakāpes radniekiem),
 - § smaga perifērisko asinsvadu slimība,
 - § smadzeņu infarkts anamnēzē vai smaga cerebrovaskulāra slimība,
 - § ilgstoša smēķēšana anamnēzē,
 - § dislipidēmija (HDL <0,9 mmol/l vai kopējais holesterīns >5,2 mmol/l),
 - § KMI >30 kg/m²,
 - § arteriāla hipertensija anamnēzē,
 - § liels HNS un dialīzes (>1 gada) terapijas ilgums,
 - § smagi HNS izraisīti kaulu un minerālmaiņas traucējumi ar asinsvadu vai sirds vārstuļu kalcinozi.

Visiem pacientiem, kam konstatē pozitīvu ishēmijas testu VEM vai neinvazīvo slodzes testu rezultāti ir nepārliciecināmi, vai stresa EhoKG ar dobutamīnu un miokarda perfūzijas scintigrāfija nav pieejama, jāveic koronarogrāfija (KG) [10, 11, 36] (B pierādījumu līmenis). Augsta riska pacientiem KG veikšana jāapsver pat negatīva VEM testa gadījumā [10, 11] (C pierādījumu līmenis).

Pacientiem, kam pēc KG datiem nepieciešama koronāro asinsvadu revaskularizācija, tā jāveic pirms nierēs transplantācijas (C pierādījumu līmenis). Atsevišķiem pacientiem ar difūzu nekoriģējamu koronāro asinsvadu sašaurinājumu nierēs transplantācija var būt kontrindicēta.

Pacientus ar KSS var iekļaut nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā šādos gadījumos [10, 11, 34, 35]:

- zema riska asimptomātiski pacienti (A pierādījumu līmenis);
- asimptomātiski pacienti ar pārliecinošu negatīvu ishēmijas testu VEM vai citā neinvazīvā slodzes testā (B pierādījumu līmenis);
- pacienti, kam veikta sekmīga revaskularizācija (pusgada pēc iejaukšanās) (C pierādījumu līmenis);
- pacienti, kam KG konstatēta "nekritiska" stenoze un kas saņem atbilstošu terapiju (C pierādījumu līmenis).

Pacientiem ar KSS nierēs transplantācija kontrindicēta šādos gadījumos [10, 11, 34, 35]:

- progresējoši stenokardijas simptomi (A pierādījumu līmenis);
- miokarda infarkts pēdējā pusgada laikā (A pierādījumu līmenis);
- nav nepieciešamo kardioloģisko izmeklējumu (C pierādījumu līmenis);
- smaga difūza koronāra slimība, kuras gadījumā revaskularizācija nav iespējama un paredzamā dzīvildze ir ierobežota (C pierādījumu līmenis).

Pacientiem ar KSS kardiovaskulārā sistēma regulāri jāizmeklē dinamikā [10, 11, 34, 35]

Atkārtotas izmeklēšanas algoritms

- Atkārtoti jāveic šādi izmeklējumi (C pierādījumu līmenis):
 - klīniskie un anamnēzes dati (1 reizi ceturksnī);
 - objektīva izmeklēšana (1 reizi ceturksnī);
 - EKG miera stāvoklī (1 reizi ceturksnī);
 - krūškurvja orgānu rentgenogramma (1 reizi gadā);
 - ehokardiogrāfija (EhoKG) (1 reizi gadā);
 - VEM (vai citi neinvazīvie slodzes testi).
- VEM (vai citi neinvazīvie slodzes testi) jāveic (C pierādījumu līmenis):
 - ja parādās KSS simptomi;
 - augsta riska pacientiem — 1 reizi gadā;
 - zema riska pacientiem — 1 reizi 2–3 gados.
- Par indikācijām atkārtotas KG veikšanai jākonsultējas ar kardiologu.

Visi augsta riska pacienti, kas iekļauti nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, invazīvi jāārstē, lai mazinātu KSS risku.

HNS pacientiem gan pirmsdialīzes posmā, gan dialīzes laikā bieži novēro sirds kreisā kambara hipertrofiju (KKH) un disfunkciju. Pētījumu dati liecina, ka KKH ir līdz pat 40% HNS pacientu, bet ilgstošas dialīzes terapijas gaitā šo patoloģiju konstatē 75% pacientu. Kreisā kambara disfunkciju novēro 20% dialīzes pacientu.

Sirds kreisā kambara funkcijas jāizmeklē visiem nierēs transplantācijas kandidātiem [9, 10, 16]. Viņiem jāveic šādi izmeklējumi:

- klīniskie un anamnēzes dati;
- objektīvā izmeklēšana;
- EKG miera stāvoklī;
- krūškurvja orgānu rentgenogrāfija;
- ehokardiogrāfija (EhoKG).

Sirds kreisā kambara disfunkcija ne vienmēr ir kontrindikācija nierēs transplantācijai — urēmiska kreisā kambara disfunkcija var uzlaboties pēc nierēs transplantācijas (**B** pierādījumu līmenis). Smagas neatgriezeniskas (neurēmiskas) kambaru disfunkcijas gadījumā izolēta nierēs transplantācija ir kontrindicēta. Atsevišķiem pacientiem var būt piemērota kombinēta sirds un nierēs transplantācija (**C** pierādījumu līmenis).

Aortas vārstuļa kalcifikācija ir visbiežākā vārstuļu patoloģija HNS pacientiem. Progresējoša vārstuļa kalcifikācija sekmē aortas stenozes veidošanos. Visiem pacientiem sirds vārstuļu patoloģijas izslēgšanai jāveic ehokardiogrāfija [9–11] (**C** pierādījumu līmenis).

Pacientiem ar paaugstinātu aritmijas risku (aritmija anamnēzē, aizdomas par "klusu" ishēmiju, vazospastiska stenokardija) jāveic Holtera monitorēšana.

Smadzeņu asinsvadu slimība

Cerebrāla infarkta risks dialīzes pacientu vidū ir sešas reizes augstāks nekā kopējā populācijā un saistīts ar augstu saslimstību un mirstību. Pēc nierēs transplantācijas pacientiem ar cerebrālu infarktu novēro ļoti lielu mirstību (50% pirmajos trīs mēnešos pēc cerebrāla infarkta) [37]. Tāpēc pacienti ar augstu cerebrāla infarkta risku (ar cerebrālu infarktu vai transitīvu ishēmisku lēkmi anamnēzē, ar cerebrālu infarktu ģimenes anamnēzē, augsta riska pacienti ar autosomāli dominantu policistozu — cerebrāls infarkts anamnēzē vai ģimenes anamnēzē, iespējamās asinsvadu aneirismas klīniskie simptomi) rūpīgi jāizmeklē, lai izslēgtu nopietnu smadzeņu asinsvadu patoloģiju [8, 9]. Šiem pacientiem jāveic šādi izmeklējumi:

- laboratoriskie izmeklējumi (īpaša uzmanība jāpievērš asinsreces rādītājiem);
- EKG (jāizslēdz sirds priekškambaru fibrilācija);
- transkraniāla asinsvadu doplerogrāfija;

- brahiocefālo asinsvadu doplerogrāfija;
- DT un MR izmeklējumi (ja nepieciešams).

Nieres transplantācija kontraindicēta

- pacientiem ar cerebrālu infarktu vai transitīvu ishēmisku lēkmi vismaz pusgadu pēc cerebrovaskulārā notikuma;
- turpmāk, lai iekļautu šādu pacientu nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, viņam jābūt stabilam, pilnībā izmeklētam un atbilstoši ārstētam, lai mazinātu cerebrovaskulāru notikumu risku pēc nierēs transplantācijas (**A** pierādījumu līmenis).

Perifērisko asinsvadu slimība

Perifērisko artēriju slimība (PAS) bieži sastopama pacientiem ar urēmiju, tā var būt saistīta ar tehniskām problēmām operācijas laikā un sliktākiem rezultātiem pēctransplantācijas periodā — tā var paaugstināt pēcoperācijas saslimstības un mirstības risku [38, 39].

Lai izslēgtu nopietnas perifērisko asinsvadu slimības, visiem nierēs transplantācijas kandidātiem jāveic šādi izmeklējumi:

- klīniskie un anamnēzes dati;
- objektīva izmeklēšana;
- perifēriskā pulsa palpācija jāveic uz labās un kreisās *a. radialis*, *a. femoralis*, *a. tibialis post.* un *a. dorsalis pedis*.

Pacientiem ar PAS anamnēzē, trūkstošu perifērisko pulsu vai auskultējamiem trokšņiem pa asinsvadu gaitu, kā arī augsta riska pacientiem (liels vecums, cukura diabēts, smēķētāji) jāveic papildizmeklējumi:

- vēdera dobuma orgānu ultrasonogrāfija;
- perifērisko asinsvadu doplerogrāfija;
- DT vai MR angiogrāfija (ja nepieciešams).

Ieteikumi:

- perifērisko asinsvadu slimība pacientam nav absolūta kontraindikācija nierēs transplantācijai, taču tā pasliktina gan perioperatīvo, gan ilglaika prognozi, tāpēc, vērtējot pacienta piemērotību operācijai, šī patoloģija jāvērtē kontekstā ar pārējām blakusslimībām (**B** pierādījumu līmenis);
- nierēs transplantācija kontraindicēta pacientiem ar
 - lielu, nekoriģējamu vēdera asinsvadu aneirismu,
 - smagu *a. iliaca communis* oklūziju,
 - aktīvu gangrēnu,
 - svaigu (pēdējā pusgadā) aterotrombozi anamnēzē [38, 39] (**C** pierādījumu līmenis).

1.3.2. Infekcijas

Infekcijas ir viens no galveniem saslimstības un mirstības cēloņiem pacientiem pēc nierēs transplantācijas. Tas lielā mērā saistīts ar intensīvu pēcoperācijas imūnsupresīvu terapiju. Potenciālo nierēs transplantātu recipientu izmeklēšana ietver iespējamo akūtas infekcijas avotu konstatēšanu un likvidēšanu pirms transplantācijas. Pirmkārt tas attiecas uz hemodialīzes asinsvadu pieeju, peritoneālās dialīzes katetru, urīnizvadsistēmu, elpceļiem, deguna blakusdobumu, dentālo, žultspūšļa un resnas zarnas infekciju [5, 6].

Ieteikumi

- Aktīva infekcija ir kontrindikācija nierēs transplantācijai, tāpēc pacientam pirms iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāizārstē visas esošās infekcijas (gan bakteriālas, gan vīrusu, gan sēnīšu u. c.) [5, 6, 8, 9] (**B** pierādījumu līmenis).
 - Nav datu par konkrētu ieteicamo laikposmu no infekcijas izārstēšanas līdz iekļaušanai nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, taču jābūt dokumentālam apstiprinājumam par infekcijas izārstēšanu pēc terapijas kursa (**C** pierādījumu līmenis).
- Transplantācijas kandidātiem jāveic izmeklējumi, lai izslēgtu tuberkulozi (anamnēzes dati, klīniskā izmeklēšana, plaušu rentgenogrāfija). Ja ir klīniskas aizdomas vai rentgenoloģiskas norādes par iespējamu tuberkulozi, kā arī pacientiem, kam paša vai ģimenes anamnēzē ir tuberkuloze, ieteicams veikt T-Spot-TB asins analīzi (*Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)) vai ādas tuberkulīna testu (*Purified Protein Derivate* (PPD) *skin testing for tuberculosis*). Ja testi ir pozitīvi, patients jānosūta pie ftiziatra turpmāko izmeklējumu un terapijas veikšanai (**D** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (pozitīvi uzsējumi, klīniski simptomi un/vai radioloģiski izmeklējumi) jāsaņem terapija un jābūt dokumentālam mikrobioloģiskam un radioloģiskam apstiprinājumam par infekcijas izārstēšanu pirms iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā [14] (**C** pierādījumu līmenis).
- Visiem pacientiem pirms nierēs transplantācijas jānosaka citomegalovīrusa (CMV) un Epsteina–Bāras vīrusa (EBV) IgG un IgM antivielas, jo CMV infekcija bieži mēdz manifestēties pēctransplantācijas periodā un būtiski pasliktina transplantācijas rezultātus, bet EBV infekcija var sekmēt pēctransplantācijas limfoproliferatīvu slimību attīstību. Šo antivielu klātbūtne nav kontrindikācija transplantācijai, taču tā ietekmē pēctransplantācijas ārstēšanas taktiku — dažreiz nepieciešama profilaktiska pretvīrusu terapija (**A** pierādījumu līmenis).

- CIV antivielas nosaka visiem potenciāliem nierēs transplantācijas kandidātiem, jo aktīva CIV infekcija ir kontrindikācija transplantācijai (A pierādījumu līmenis).
 - Nemot vērā pieredzes trūkumu darbā ar šādiem pacientiem, arī CIV inficēti HNS pacienti LTC netiek iekļauti nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā (C pierādījumu līmenis).
- Pacienti, kas zaudējuši pirmo nierēs transplantātu poliomas BK vīrusa nefropātijas dēļ un kam nav citu kontrindikāciju, var veikt atkārtotu nierēs transplantāciju. Nav pārlicinošu datu par transplantāta nefrektomijas un poliomas BK vīrusa klātnes urīnā vai plazmā nozīmi pacienta sagatavošanā atkārtotai nierēs transplantācijai (B pierādījumu līmenis).
- Pacients rūpīgi jāizjautā par iespējamiem smagas infekcijas riska faktoriem pēctransplantācijas periodā (splenektomija anamnēzē, ķīmijterapija vai imūnsupresija ar antiproliferatīviem imūnsupresantiem anamnēzē, pārmantotu vai iegūtu imūndeficīta stāvokļu esamība, piemēram, hipogammaglobulinēmija u. c.). Lai gan šīs patoloģijas nav kontrindikācija nierēs transplantācijai, tomēr atsevišķos gadījumos var būt nepieciešama hematologa vai infektologa konsultācija (C pierādījumu līmenis).

1.3.3. Ļaundabīgie audzēji

Ļaundabīgie audzēji ir nāves cēlonis 9–12% gadījumu pēc nierēs transplantācijas [47, 48]. Jo īsāks ir laiks starp audzēja izārstēšanu un nierēs transplantāciju, jo lielāks ir audzēja recidīva biežums pēc transplantācijas. Piemēram, pacientiem, kam veica nierēs transplantāciju mazāk nekā divus gadus pēc audzēja terapijas, audzēja recidīva biežums bija 54%, bet tiem, kas nogaidīja vairāk nekā piecus gadus — 13% [47, 48, 51].

Audzēju sijājošā diagnostika pirms pacientu iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā [52]:

- mammogrāfija jāveic visām sievietēm, kas vecākas par 40 gadiem, un sievietēm ar krūts audzēju ģimenes anamnēzē;
- maksts iztriepes citoloģiska izmeklēšana un ginekologa apskate jāveic visām sievietēm;
- krūškurvja orgānu rentgenogrāfija jāveic visiem transplantācijas kandidātiem;
- slēptās asinis izkārnījumos jāizmeklē visiem pacientiem;
- fibrokolonoskopija kolorektālā vēža konstatēšanai jāveic augsta riska pacientiem (ilgstoša iekaisīga zarnu kaite, resnās zarnas adenomatoza polipoze anamnēzē vai ģimenes anamnēzē, kolorektāls vēzis ģimenes anamnēzē);

- prostatas specifiskā antigēna (PSA) noteikšana un digitāla rektāla izmeklēšana jāveic visiem vīriešiem pēc 40 gadu vecuma;
- pacientiem, kam ir augsts urīnpūšļa audzēja risks (pacienti ar analģētisku nefropātiju, pacienti, kas terapijā saņēmuši ciklofosfamīdu), jāapsver cistoskopijas veikšana;
- vēdera dobuma orgānu un nieru ultrasonogrāfija jāveic visiem transplantācijas kandidātiem, lai izslēgtu nieru un vēdera dobuma audžējus.

Pirmstransplantācijas izmeklējumi audzēju noteikšanai īpaši svarīgi gados veciem nierēs transplantācijas kandidātiem [49, 50].

Ja jaunveidojums ir laikus atklāts un radikāli izārstēts, pacientu var iekļaut gaidīšanas sarakstā pēc noteikta laika. Gaidīšanas periodu nosaka audzēja veids un lokalizācija. Ieteicamais gaidīšanas laiks sniegts 2. tabulā.

2. tabula. **Bezrecidīvu perioda ilgums pirms nierēs transplantācijas**

Audzēja lokalizācija	Novērošanas ilgums
Nieres Pacienti ar lielu vai invazīvu nierēs audzēju	Ne mazāk par diviem gadiem Ne mazāk par pieciem gadiem
Urīnpūslis	Ne mazāk par diviem gadiem
Dzemde: • dzemdes kakla vēzis • dzemdes vēzis	• ne mazāk par diviem gadiem • ne mazāk par trim gadiem
Sēklinieki	Ne mazāk par diviem gadiem
Vairogdziedzeris	Ne mazāk par diviem gadiem
Krūtis	Ne mazāk par pieciem gadiem
Kolorektāls vēzis	Ne mazāk par pieciem gadiem
Prostata	Ne mazāk par trim gadiem
Plaušas	Ne mazāk par diviem gadiem
Multiplā mieloma	Vairumam pacientu nierēs transplantācija kontraindicēta
Linfoma	Ne mazāk par diviem gadiem
Ādas vēzis: • melanoma • skvamozs vēzis	• ne mazāk par pieciem gadiem • ne mazāk par trim gadiem

Ieteikumi

- Nieres transplantācijas kandidātiem ar audzēju anamnēzē audzējam jābūt radikāli izārstētam pirms iekļaušanas transplantācijas gaidīšanas sarakstā — audzēja diseminācijas vai metastazēšanās gadījumā nierēs transplantācija ir kontrindicēta (**A** pierādījumu līmenis).
- Vairumam nierēs transplantācijas kandidātu ar audzēju anamnēzē jānogaida noteikts laiks pēc audzēja izārstēšanas, lai viņus varētu iekļaut nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā. Gaidīšanas ilgumu noteic audzēja lokalizācija, veids un lielums (**B** pierādījumu līmenis).

1.3.4. Plaušu slimības

Pacientiem ar šādām plaušu patoloģijām nierēs transplantācija ir kontrindicēta [40, 41] (**C** pierādījumu līmenis) :

- nepieciešama skābekļa elpošana mājās;
- smaga, nekontrolēta bronhiālā astma;
- smaga *cor pulmonale*;
- smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) ar izteiktu plaušu fibrozi un elpošanas traucējumiem.

Ieteikumi

- Pacientiem noteikti vajadzētu atmest smēķēšanu pirms nierēs transplantācijas. Obligāti smēķēšana jāatmet pacientiem ar plaušu vai sirds slimībām anamnēzē, kuru gadījumā smēķēšana var pasliktināt pacienta klīnisko stāvokli [42]. Nieres transplantācija smēķētājiem nav kontrindicēta, taču viņi jāinformē par visiem riska faktoriem, kas saistīti ar smēķēšanu (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar plaušu slimībām anamnēzē pirms iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāveic šādi izmeklējumi (pierādījumu līmenis nav noteikts):
 - klīniskie un anamnēzes dati;
 - objektīva izmeklēšana;
 - plaušu rentgenogramma divās projekcijās.
- Ja ir indikācijas, pacientam ordinē papildizmeklējumus (pierādījumu līmenis nav noteikts):
 - plaušu ventilācijas raudzes;
 - asins gāzu sastāva noteikšana;
 - plaušu datortomogrāfija (DT).
- Pacienti ar patoloģisku atradi plaušu rentgenogrammā vai DT (perēkļi, veidojumi, atelektāze u. c.) turpmāk rūpīgi jāizmeklē, lai izslēgtu plaušu audzēju (it īpaši gados vecākiem transplantācijas kandidātiem) (**C** pierādījumu līmenis).

1.3.5. Kuņģa un zarnu slimības

Visiem nieres transplantācijas kandidātiem jāveic šādi izmeklējumi, lai izslēgtu nopietnas kuņģa un zarnu slimības (C pierādījumu līmenis):

- klīniskie un anamnēzes dati;
- objektīva izmeklēšana;
- slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos;
- fibrogastroskopija.

Ieteikumi

- Pacientiem ar aktīvu peptisku čūlu tā pilnībā jāizārstē, pirms tiek veikta nieres transplantācija [43, 44] (C pierādījumu līmenis).
- Terapijas efektam jābūt apstiprinātam ar kontroles FGS (D pierādījumu līmenis).
- Asimptomātiska žultsakmeņu slimība nav kontrindikācija nieres transplantācijai [45] (A pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar holecistītu anamnēzē vai simptomiem, kas norāda uz to, jāveic žultsakmeņu diagnostika. Ja žultsakmeņus atrod, pacientam vajadzētu veikt holecistektomiju pirms nieres transplantācijas [46] (C pierādījumu līmenis).
- Akūta pankreatīta gadījumā pacients var kandidēt uz nieres transplantāciju ne agrāk kā pusgadu pēc iekaisuma izārstēšanas (C pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar hronisku pankreatītu jāpasniedz remisija, kam jāilgst vismaz 1 gadu, lai pacientu varētu iekļaut nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā (C pierādījumu līmenis).
- Aktīva iekaisīga zarnu kaite ir kontrindikācija nieres transplantācijai (C pierādījumu līmenis).
- Divertikulozes sijājošā diagnostika (fibrokolonoskopija) pirms nieres transplantācijas jāveic tikai augsta riska pacientiem (pacienti ar autosomāli dominantu nieru policistozi, divertikulīta klīniskām izpausmēm anamnēzē). Ja FKS konstatē smagu divertikulozi un/ vai divertikulītu, pirms iekļaušanas nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāapsver daļējas resnās zarnas rezekcija (C pierādījumu līmenis).

1.3.6. Aknu slimības

Visiem nieres transplantācijas kandidātiem jāveic šādi izmeklējumi, lai izslēgtu nopietnas kuņģa un zarnu slimības (C pierādījumu līmenis):

- klīniskie un anamnēzes dati;
- objektīva izmeklēšana;

- seruma bilirubīna un transamināžu (AlAT, AsAT) noteikšana;
- B un C vīrushepatīta seroloģiskie testi.

Gaidot nierēs transplantāciju, visiem dialīzes pacientiem regulāri (1 reizi pusgadā) jānosaka (C pierādījumu līmenis)

- B vīrushepatīta virsmas antigēns (HBsAg);
- antivielas pret B vīrushepatīta virsmas antigēnu (HBsAv);
- antivielas pret B vīrushepatīta serdes antigēnu (HBcAv);
- antivielas pret C vīrushepatīta antigēnu (HCV-Av).

Ieteikumi

- HBsAg negatīvi pacienti, kas kandidē nierēs transplantācijai, jāvakcinē pret B hepatīta vīrusu, ja imunizācija pirms tam nav veikta [55]. Vismaz 1 vakcīnas deva pacientiem jāsaņem pirms nierēs transplantācijas (A pierādījumu līmenis).
- B vīrushepatīta antivielu koncentrācija regulāri jāmonitorē, un, ja tā mazinās zem vajadzīgā līmeņa, pacientiem jāievada vakcīnas būserveda (C pierādījumu līmenis).
- HBV antivielu koncentrācijai jābūt dokumentētai pacienta pirms-transplantācijas izmeklējumā kartē (C pierādījumu līmenis).
- Visiem transplantācijas kandidātiem, kas inficēti ar B hepatīta vīrusu, jāveic izmeklējumi vīrusu replikācijas noteikšanai (C pierādījumu līmenis):
 - seruma bilirubīns un transamināzes (AlAT, AsAT);
 - B vīrushepatīta e-antigēns (HBeAg) un/vai
 - B vīrushepatīta dezoksiribonukleīnskābe (DNS).
- Pacienti ar C vīrushepatīta infekciju var būt nierēs transplantācijas kandidāti, jo pētījumos pierādīts, ka HCV infekcija nepaaugstina īslaika mirstības risku pēc nierēs transplantācijas (B pierādījumu līmenis).
- Visiem transplantācijas kandidātiem, kas inficēti ar C hepatīta vīrusu, jāveic izmeklējumi vīrusu replikācijas noteikšanai (C pierādījumu līmenis):
 - C vīrushepatīta ribonukleīnskābes tests (HCV RNS).
- HCV RNS izmeklējums jāveic arī pacientiem, kam ir aknu patoloģijas klīniskās pazīmes, bet antivielas pret C vīrushepatīta antigēnu nav atastas (C pierādījumu līmenis).
- HCV RNS pozitīvi pacienti, kas vēlas būt nierēs transplantācijas kandidāti, jākonsultē hepatologam par nepieciešamību veikt aknu punkcijas biopsiju cirozes izslēgšanai. Pacientiem bez aknu cirozes klīniskām pazīmēm jāapsver iespēja ārstēt HCV infekciju pirms nierēs transplantācijas (C pierādījumu līmenis).

- HCV RNS pozitīvi potenciāli transplantācijas kandidāti regulāri jānovēro dinamiskā (aknu raudzes, virusoloģiskie un attēldiagnostikas izmeklējumi, alfa fetoproteīna noteikšana 1 reizi gadā, lai izslēgtu cirozes un hepatocelulārās karcinomas attīstību) (**C** pierādījumu līmenis).
- Izolēta nierēs transplantācija kontrindicēta pacientiem ar aknu cirozi un/vai hepatocelulāro karcinomu (**C** pierādījumu līmenis).
- HCV RNS pozitīviem pacientiem ir augstāks pēctransplantācijas aknu bojājuma risks, pēctransplantācijas diabēta, glomerulāru slimību, proteīnūrijas risks. Ilglaika transplantāta funkcijas prognoze šādiem pacientiem var būt sliktāka, salīdzinot ar pacientiem bez hepatīta (**C** pierādījumu līmenis).

1.3.7. Nieru un urīnizvadsistēmas slimības

Visiem pacientiem pirms iekļaušanas transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāveic šādi urīnceļu izmeklējumi (**B** pierādījumu līmenis):

- urīna analīze (ja pacientam ir urīns);
- urīna bakterioloģisks uzsējums (ja pacientam ir urīns);
- nieru un urīnpūšļa ultrasonogrāfiska izmeklēšana.

Mikcijas cistogrāfija un urodinamikas izmeklējumi jāapsver pacientiem ar (**B** pierādījumu līmenis)

- zināmu urīnpūšļa disfunkciju;
- iedzimtu obstruktīvu uropātiju;
- vezikouretrālu atvilti;
- ilgstošu urīnceļu infekciju anamnēzē;
- bērniem, kam HNS cēlonis nav zināms.

Citi uroloģiski izmeklējumi jāveic šādos gadījumos:

- visiem vīriešiem pēc 40 gadu vecuma obligāti jānosaka prostatas specifiskais antigēns (PSA) un palpatoriski jāizmeklē prostata, lai izslēgtu iespējamu tās hipertrofiju (**B** pierādījumu līmenis);
- slimniekiem ar ilgstošu dizūriju un persistējošu urīnceļu infekciju jāveic cistoskopija iespējamo polipu, divertikulu, koncrementu un audzēju izslēgšanai (**C** pierādījumu līmenis).

Ieteikumi

- Uroloģisks HNS cēlonis nav kontrindikācija nierēs transplantācijai, ja tiek panākta adekvāta urīna attece no urīnpūšļa (**A** pierādījumu līmenis).

- Arī urīnpūšļa disfunkcija nav absolūta kontrindikācija nierēs transplantācijai, jo vairumam pacientu to var koriģēt bez ķirurģiskas iejaukšanās, nepieciešamības gadījumā izmantojot paškatetrizāciju [26] (C pierādījumu līmenis).
- Smags vezikouretrāls atvilkis var sekmēt infekcijas attīstību pēc nierēs transplantācijas, tāpēc jāapsver koriģējoša operācija pirms nierēs transplantācijas (C pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar lielu atlieku urīna daudzumu (>200 ml) un palielinātu prostatu tās transuretrāla rezekcija vai prostatektomija jāveic pirms transplantācijas (B pierādījumu līmenis).
- Indikācijas pirmstransplantācijas nefrektomijai (C pierādījumu līmenis):
 - nieru policistoze — unilaterāla nefrektomija nepieciešama, ja vajag atbrīvot vietu nierēs transplantātam, unilaterāla vai bilaterāla nefrektomija nepieciešama, ja attīstījušās komplikācijas — cistu infekcija, cistas plīsums, sāpes [23–25];
 - nekoriģējama arteriāla hipertensija, par spīti adekvātai terapijai (bilaterāla nefrektomija) [25];
 - masīva stabila proteinūrija (bilaterāla nefrektomija) [25, 27–29];
 - hroniski recidivējošs pielonefrīts hidronefrozes vai nierakmeņu slimības dēļ.

1.3.8. Hematoloģiskas slimības

Visiem pacientiem pirms iekļaušanas transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāveic šādi asinsrades sistēmas un koagulācijas izmeklējumi (B pierādījumu līmenis):

- pilna asinsaina;
- APTL, protrombīna indekss (ja pacients lieto varfarīnu, noteikti INR).

Pacienti ar trombofiliju un hiperkoagulāciju pēc nierēs transplantācijas ir augstāks transplantāta asinsvadu trombozes un tremes risks. Tāpēc augsta riska pacientiem (ar nierēs transplantāta asinsvadu trombozi anamnēzē, artēriju vai vēnu trombozi, atkārtotu hemodialīzes arteriovenozās fistulas trombozi, vilkēdes slimnieki, sievietes ar atkārtotu spontānu abortu anamnēzē) vēlama hematologa konsultācija un papildizmeklējumi (C pierādījumu līmenis):

- antitrombīns III (AT III);
- C proteīns;
- S proteīns;
- antifosfolipīdu antivielas;
- citi izmeklējumi saskaņā ar hematologa ieteikumiem.

Ieteikumi

- Trombofilija vai tieksme uz hiperkoagulāciju nav absolūtas kontrindikācijas nierēs transplantācijai, taču pacienti ar šīm patoloģijām rūpīgi jāizmeklē pirms viņu iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā (C pierādījumu līmenis).
- Pacienti, kas ilgstoši lieto perorālos antikoagulantus (piemēram, varfarīnu) atkārtotas dziļo vēnu trombozes profilaksei, sakarā ar hiperkoagulāciju, priekškambaru fibrilācijas gadījumā vai pēc sirds vārstuļu operācijām, var būt nierēs transplantācijas kandidāti. Šiem pacientiem piemērota nierēs transplantācija no dzīva donora. Šādas plānotas operācijas gadījumā tiek ordinēta īpaša perioperatīvas antikoagulantu terapijas shēma, kas mazina ar antikoagulantu lietošanu saistīto operācijas risku (C pierādījumu līmenis). Pacienti jāinformē par nopietnas asiņošanas riska varbūtību perioperatīvas antikoagulantu terapijas gadījumā (C pierādījumu līmenis).

1.3.9. Pacientu vecums un funkcionālās spējas

Mūsdienu imūnsupresijas medikamentu, kā arī kardiovaskulārās sistēmas slimību ārstēšanas augstā efektivitāte ļāvuši uzlabot nierēs transplantātu un pacientu dzīvildzi tādā mērā, ka būtiski paplašinājies personu loks, kam šo operāciju var veikt. Pēdējos gados arvien vairāk gados vecāki pacienti (pēc 65 gadu vecuma) tiek iekļauti nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā un turpmāk dzīvo ar sekmīgi transplantētu nieri [17]. Lai gan šo pacientu paredzamā dzīvildze ir mazāka nekā jauniem cilvēkiem, tomēr tā ir labāka nekā tāda paša vecuma pacientiem dialīzē.

Gados vecākiem pacientiem pēc nierēs transplantācijas ir lielāks perioperatīvo komplikāciju risks, galvenokārt infekcijas un kardiovaskulāro slimību dēļ. Gados vecāki pacienti pirms nierēs transplantācijas jāizmeklē īpaši rūpīgi, sevišķu uzmanību veltot kardiovaskulāro slimību, malignitātes, infekciju un slēptu kuņģa un zarnu patoloģiju atklāšanai [18]. Jāvērtē arī pacientu funkcionālās spējas, jo pierādīts, ka tām ir liela nozīme pacienta turpmākā prognozē pēc nierēs transplantācijas.

Ieteikumi

- Liels pacienta vecums nav absolūta kontrindikācija nierēs transplantācijai (B pierādījumu līmenis).
- Gados vecākus HNS terminālās stadijas pacientus (pēc 65 gadu vecuma) var iekļaut nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, ja viņiem nav medicīnisku vai ķirurģisku kontrindikāciju nierēs transplantācijai (B pierādījumu līmenis).
- Gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar zemu funkcionālo kapacitāti var tikt piedāvāta nierēs transplantācija, izmantojot nieri no t. s.

paplašinātu kritēriju donora. Iekļaujot pacientus nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā, viņi pilnībā jāinformē par šādas operācijas risku un ieguvumu (īsāks nierēs transplantācijas gaidīšanas laiks) un jāsaņem viņu piekrišana (C pierādījumu līmenis).

1.3.10. Adipozitāte

Adipozitāte var sekmēt arteriālas hipertensijas un 2. tipa cukura diabēta attīstību vispārējā populācijā. Pēc nierēs transplantācijas adipoziem pacientiem ir lielāks transplantāta atlikta funkcijas risks, biežāka operācijas brūces infekcija, ilgāks ārstēšanās laiks stacionārā un augstākas nierēs transplantācijas izmaksas [9, 13, 16]. Adipozitāte ir neatkarīgs pēctransplantācijas cukura diabēta riska faktors. Atsevišķos pētījumos pierādīts, ka adipozitāte saistīta arī ar augstāku mirstības risku pēc nierēs transplantācijas pacientiem, kuru $\text{KMI} > 34\text{--}36 \text{ kg/m}^2$.

Ieteikumi

- Adipozi pacienti pirms nierēs transplantācijas rūpīgi jāizmeklē, īpašu uzmanību pievēršot glikozmaiņas traucējumiem, dislipidēmijai un kardiovaskulārām patoloģijām (**B** pierādījumu līmenis).
- Izolēta adipozitāte (ja nav citu kontrindikāciju) nav absolūta kontrindikācija nierēs transplantācijai (**C** pierādījumu līmenis).
 - LTC $\text{KMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ uzskata par relatīvu kontrindikāciju nierēs transplantācijai, bet katru gadījumu izskata individuāli.
- Masas mazināšana (mērķis — $\text{KMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) ieteicama adipoziem pacientiem, kas vēlas būt nierēs transplantācijas kandidāti [9, 13, 16] (**B** pierādījumu līmenis).

1.3.11. Pamatslimības, kas izraisījušas terminālu HNS

Pamatslimības, kas izraisījušas terminālu HNS, var ietekmēt vairākus nierēs transplantācijas aspektus, piemēram, transplantācijas veikšanas laiku, agrīna un vēlīna nieru pamatslimības recidīva risku transplantātā, kā arī transplantāta īslaika un ilglaika funkcijas prognozi.

Pārliecinoši pierādīts, ka nieru pamatslimība var recidivēt nierēs transplantātā [19]. Glomerulonefrīta recidīvu transplantātā novēro 5–20% gadījumu, un recidīvu biežumam ir tendence pieaugt ar laiku. Recidivējošs glomerulonefrīts ir transplantāta zuduma cēlonis 8,4% gadījumu, un tas ir trešais lielākais transplantāta zuduma iemesls pēc hroniskas tremes un pacientu nāves ar funkcionējošu transplantātu [21, 22].

Dažādu glomerulonefrīta formu recidīva biežums nierēs transplantātā un recidīva ietekme uz transplantāta funkciju sniegta 3. tabulā [20].

3. tabula. **Dažādu glomerulonefrīta formu recidīva biežums nieres transplantātā un recidīva ietekme uz transplantāta funkciju.**

Slimība	Recidīvu biežums (%)	Transplantāta zudums (%)
FSGS	20–50	50
IgA nefropātija	20–60 (90–100% 10–20 gadu laikā)	10–30
MPGN I	20–50	30–35
MPGN II	80–100	10–20
Membranozs GN	3–30	30
HUS	10–40	10–40
Anti-GBM slimība	15–50	<5
ANCA vaskulīts	7–25	<5
LED	3–10	<5

Dažādu glomerulonefrīta formu recidīvu biežumu transplantātā ietekmē šādi faktori:

- primārās nieru slimības progresēšanas ātrums;
- pirmstransplantācijas dialīzes ilgums;
- nieres transplantācijas kandidāta HLA sistēmas antigēni;
- nieres donora un recipienta antigēnu saderības pakāpe;
- nieres transplantācijas kandidāta vecums (lielāks risks jauniem pacientiem).

Ieteikumi

Glomerulonefrīts

- Neraugoties uz iespējamo glomerulonefrīta recidīvu transplantātā, pacientiem ar jebkuru glomerulonefrīta formu kā HNS cēloni nav kontrindikāciju pirmai nieres transplantācijai (A pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar glomerulonefrīta recidīvu nieres transplantātā var veikt atkārtotu nieres transplantāciju. Retransplantācijas gadījumā glomerulonefrīta recidīva iespēja ir daudz lielāka (līdz pat 80%, piemēram, FSGS gadījumā), taču slimības progresēšana un transplantāta funkcijas ilgums nav precīzi paredzams (A pierādījumu līmenis). Tāpēc pacients noteikti jāinformē par risku zaudēt nieres transplantātu pamatslimības recidīva dēļ.
- Pacientiem ar glomerulonefrīta recidīvu nieres transplantātā atkārtotu nieres transplantāciju nevajadzētu veikt no dzīva donora, jo transplantāta zaudēšanas risks ir ļoti augsts (pierādījumu līmenis nav noteikts).

Citas sistēmiskas slimības

- Sistēmiska slimība kā nieru mazspējas cēlonis parasti nav kontrindikācija nieres transplantācijai (**C** pierādījumu līmenis), taču sistēmisku slimību ekstrarenālo izpausmju esamība un smaguma pakāpe var ietekmēt lēmumu par pacienta iekļaušanu nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā.
- Diabētiskas nefropātijas slimnieku piemērotību nieres transplantācijai nosaka diabēta komplikāciju (īpaši kardiovaskulāro) smaguma pakāpe un citu blakusslimību esamība. Diabēta slimnieku iekļaušanu nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā veic pēc tiem pašiem principiem kā HNS pacientiem bez cukura diabēta (**B** pierādījumu līmenis).
- Atsevišķiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem piemērota simultāna nieres un aizkuņģa dziedzera transplantācija (**B** pierādījumu līmenis).
- Cukura diabēta slimnieki jāinformē, ka glikozmaiņu pēc nieres transplantācijas ietekmē dažu imūnsupresijas preparātu lietošana, kā arī normālas nieres funkcijas atjaunošanās, t. i., pacientiem pēc nieres transplantācijas varbūt jāpalielina antidiabētisko preparātu vai insulīna deva (**B** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar antiglomerulu bazālās membrānas antivielu (anti-GBM) slimību nieres transplantāciju var veikt, ja anti-GBM antivielu līmenis ir negatīvs, slimība ir klīniskā remisijā vismaz pusgadu un terapijā vairs netiek izmantoti citotoksiski preparāti (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar zāļu nefrotoksiskas ietekmes izraisītu HNS (analģētikas, litija sāļi u. c.) var veikt nieres transplantāciju. Pirms operācijas viņiem jāpārtrauc nefrotoksisko preparātu lietošana (**B** pierādījumu līmenis).
- Nieres transplantācijas kandidātiem ar amiloidozi (primāru vai sekundāru) var veikt nieres transplantāciju, ja nekonstatē amiloidozes izraisītu sirds bojājumu (**B** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar primāru amiloidozi, kuras cēlonis ir multipla mieloma, nieres transplantācija kontrindicēta (**B** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar sekundāru amiloidozi nieres transplantāciju nevar veikt, ja nav koriģēts iekaisums, kas izraisījis amiloidozi (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar sistēmisku sarkano vilkēdi (SLE) nieres transplantāciju var veikt, ja slimība ir klīniskā remisijā vismaz pusgadu un terapijā vairs netiek izmantoti citotoksiskie preparāti (**C** pierādījumu līmenis). Pacientiem nieres transplantācijas laikā joprojām var būt mērena GKS balstterapija (10–15 mg prednizolona).
- SLE slimniekiem ir augstāks koagulācijas traucējumu risks, tāpēc viņiem jāveic papildizmeklējumi hiperkoagulācijas izslēgšanai (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar sistēmisku vaskulītu (Vēgenera granulomatoze, mikroskopisks poliangīts u. c.) nieres transplantāciju var veikt, ja slimība ir

klīniskā remisijā vismaz gadu un terapijā vairs netiek izmantoti citotoksiskie preparāti (C pierādījumu līmenis).

- Pirmstransplantācijas antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu (ANCA) līmenim nav prognostiskas nozīmes transplantācijas iznākamā, tāpēc ANCA var joprojām būt pozitīvas nierēs transplantācijas laikā (B pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar hemolītiski urēmisku sindromu (HUS) un trombotisku mikroangiopātiju nierēs transplantāciju var veikt, ja slimība ir klīniskā remisijā (C pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantācijas kandidātiem ar iedzimtu nefrotisko sindromu nierēs transplantāciju var veikt pēc abpusējas nefrektomijas (B pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar autosomāli recesīvu nieru policistozu nierēs transplantāciju var veikt (A pierādījumu līmenis). Šiem pacientiem pirms transplantācijas jāizslēdz portāla hipertensija un nepieciešamības gadījumā jāveic unilaterāla vai bilaterāla nefrektomija (B pierādījumu līmenis).

1.3.13. Psihosociālās problēmas

Nelīdzestība terapijai ir viens no būtiskākiem transplantāta zuduma cēloņiem pēc nierēs transplantācijas. Tā paaugstina akūtas tremes un priekšlaicīga nierēs transplantāta zaudēšanas risku [53, 54]. Pēctransplantācijas imūnsupresijas medikamentiem ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls, tāpēc to nepareiza vai neprecīza lietošana vai izraisīt blaknes un transplantāta disfunkciju.

Tā kā donororgānu ir maz un līdzestība terapijai ļoti būtiski ietekmē nierēs transplantācijas rezultātus, pirms pacienta iekļaušanas nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā jāvērtē (C pierādījumu līmenis)

- pacienta kognitīvā funkcija;
- psihisko slimību anamnēze;
- līdzestība terapijai anamnēzē;
- alkohola un/vai psihotropisko vielu atkarība.

Ieteikumi

- Kognitīvi traucējumi nav absolūta kontrindikācija nierēs transplantācijai (B pierādījumu līmenis). Tomēr pirms operācijas jāpārlicinās, ka pacientiem ar kognitīvās funkcijas traucējumiem ir adekvāts ģimenes un/vai sociālo dienestu atbalsts, lai nodrošinātu līdzestību terapijai un pacienta drošību.
- Psihiska slimība anamnēzē nav absolūta kontrindikācija nierēs transplantācijai (B pierādījumu līmenis). Tomēr šādi pacienti jāizmeklē psihiatram, lai apstiprinātu pacientu spēju dot piekrišanu nierēs transplantācijai un vērtētu iespējamo līdzestību terapijai pēc operācijas.

- Nelīdzestība terapijai ir kontrindikācija nierēs transplantācijai (**A** pierādījumu līmenis).
- Pirms nierēs transplantācijas pacienti jāinformē par līdzestības nozīmi, medikamentu daudzumu, kas būs jālieto pēc operācijas, par vizīšu un asins paraugu ņemšanas biežumu pēc transplantācijas (**B** pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantācija pacientiem, kam iepriekš novērota nelīdzestība terapijai, uz laiku jāatliek. Pacientam pirms nierēs transplantācijas vismaz gadu jāapliecina līdzestība terapijai (medikamentu lietošanai un dialīzes režīma ievērošanai) (**C** pierādījumu līmenis).
- Aktīva alkohola un/vai psihotropisko vielu atkarība ir kontrindikācija nierēs transplantācijai (**A** pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantācija pacientiem, kam iepriekš novērota alkohola un/vai psihotropisko vielu atkarība, uz laiku jāatliek. Pacientam pirms nierēs transplantācijas vismaz gadu jābūt brīvam no alkohola un/vai psihotropisko vielu atkarības (**C** pierādījumu līmenis).

1.4. Imunizācija pirms un pēc nierēs transplantācijas

Vīrusu un baktēriju izraisītas komplikācijas ir būtisks pēctransplantācijas slimstības un mirstības riska faktors, tāpēc vakcinācija ir nozīmīgs šo infekciju profilakses pasākums. Imunizācija ir efektīvāka un drošāka, ja to veic pirms nierēs transplantācijas. Tāpēc pacientiem, kas vēlas kandidēt uz nierēs transplantāciju, jāveic imunizācija pret noteiktām vīrusu un baktēriju izraisītām slimībām pirms transplantācijas. Lai gan HNS terminālās stadijas pacientu atbildreakcija (antivielu veidošanās) uz vakcināciju ir vājināta, tomēr tas ļauj būtiski mazināt pēctransplantācijas infekciozo komplikāciju skaitu.

Ja vakcinācija pret kādu pēctransplantācijas periodā potenciāli bīstamu infekcijas izraisītāju nav veikta vai nav pabeigta pirms nierēs transplantācijas, to var veikt vai turpināt arī pēc operācijas. Svarīgi atcerēties, ka pēctransplantācijas imunizāciju nedrīkst veikt pirmajos mēnešos pēc nierēs transplantācijas, kad pacients saņem lielu imūnsupresijas medikamentu devu — tas vājina atbildreakciju uz vakcīnu. Vairums nierēs transplantācijas centru atsāk imunizāciju 3–6 mēnešus pēc transplantācijas, kad nostabilizējušās balstīmsupresijas medikamentu devas. Izņēmums ir vakcinācija pret gripu — gripas profilaksei pirms epidēmijas sākuma šo imunizāciju ar inaktivētu gripas vakcīnu var veikt 1 mēnesi pēc transplantācijas [12].

Pēc nierēs transplantācijas pacientiem piemērotas tikai inaktivētas vakcīnas. Tās ir drošas, tomēr atsevišķos gadījumos to efektivitāte imūnsupresijas apstākļos ir mazināta. 4. tabulā norādītas vakcīnas, ko vajadzētu saņemt pacientiem pirms un pēc nierēs transplantācijas [12, 13].

4. tabula. Vakcinācijas, kas nepieciešamas nierēs transplantācijas kandidātiem un pacientiem pēc nierēs transplantācijas

Vakcīna	Inaktivēta/ dzīva novā- jināta	Ieteicama vak- cinācija pirms transplantācijas	Ieteicama vakci- nācija pēc trans- plantācijas	Monitorē vakcīnas titru	Pierā- dījumu līmenis
Gripa	I	Jā	Jā	Nē	B
B vīrushepatīts	I	Jā	Jā	Jā	B
A vīrushepa- tīts *	I	Jā	Jā	Jā	B
Pneimokoku infekcija*	I	Jā	Jā	Jā	A
Stingumkram- pji	I	Jā	Jā	Nē	B
Garais klepus	I	Jā	Jā	Nē	C
Poliomielīts	I	Jā	Jā	Nē	C
MMR	Dz/N	Jā	Nē	Nē	B
Vējbakas*	Dz/N	Jā	Nē	Nē	C

* A vīrushepatīta vakcīna — visiem bērniem pirms vai pēc nierēs transplan-
tācijas, pieaugušiem — tikai augsta riska grupai; pneimokoku vakcīna — pacien-
tiem, kam paredzama ļoti smaga imūnsupresijas terapija; vējbaku vakcīna — pa-
cipientiem, kam nav antivielu pret šo infekciju.

Ieteikumi

- Pacientiem pirms nierēs transplantācijas jābūt veiktām šādām vakci-
nācijām (ja nav kontrindikāciju to veikšanai) (A pierādījumu līmenis):
 - standartvakcinācijas, ko veic bērniem;
 - vakcinācija pret B vīrushepatītu;
 - vakcinācija pret A vīrushepatītu (visiem bērniem, kā arī pieaugu-
šiem, kas dzīvo vai strādā apstākļos ar augstu infekcijas risku vai
ceļo uz reģioniem ar augstu infekcijas risku);
 - vakcinācija pret gripu (gripas sezonas laikā);
 - vakcinācija pret pneimokoku infekciju (pacientiem, kam pare-
dzama ļoti smaga imūnsupresijas terapija);
 - vakcinācija pret *Varicella zoster* (pacientiem, kam nav antivielu
pret šo infekciju).
- Vakcinācija jāveic agrīni slimības gaitā, jo, mazinoties nieru funkcijai,
mazinās atbildreakcija uz vakcināciju (A pierādījumu līmenis).
- 6–12 nedēļas pēc vakcinācijas pret B vīrushepatītu jānosaka antivielu
titrs pret B vīrushepatīta virsmas antigēnu (antiHBsAv), lai pārlicie-
nātos par imunizācijas efektivitāti [55]. Turpmāk tas regulāri jāno-
saka reizi gadā (D pierādījumu līmenis). Ja antiHBsAv titrs mazinās

zem 10 mSV/ml, jāveic revakcinācija ar būsterdevu (**D** pierādījumu līmenis).

- Vakcinācija, ja tas iespējams, jāpabeidz pirms nierēs transplantācijas, jo pēctransplantācijas imūnsupresijas apstākļos mazinās atbildreakcija uz vakcināciju (**A** pierādījumu līmenis).
- Imunizācija ar dzīvām vakcīnām (MMR — masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīna un vējbaku vakcīna) jāpabeidz vismaz 6 nedēļas pirms nierēs transplantācijas (**C** pierādījumu līmenis).
- Imunizācija pret gripu ieteicama katru gadu pirms gripas sezonas sākuma visiem nierēs transplantācijas kandidātiem un pacientiem, kas saņem imūnsupresijas terapiju (**D** pierādījumu līmenis).
- Vakcināciju pēc nierēs transplantācijas var sākt vai turpināt ne agrāk kā 3–6 mēnešus pēc operācijas, kad sasniegts imūnsupresīvās balstterapijas līmenis (**C** pierādījumu līmenis).
 - Izņēmums — gripas profilaksei ziemā vai gripas epidēmijas laikā imunizāciju ar inaktivētu gripas vakcīnu var veikt 1 mēnesi pēc nierēs transplantācijas (**C** pierādījumu līmenis).
- Imunizācijai pēc nierēs transplantācijas izmanto tikai inaktivētas vakcīnas (**B** pierādījumu līmenis).
- Imunizācijas shēmas pacientiem pēc nierēs transplantācijas ir tādas pašas kā vispārējā populācijā (izņemot B vīrushepatīta vakcināciju) (**D** pierādījumu līmenis).
- Izdarītām vakcinācijām jābūt dokumentētām vakcinācijas pasē, ko pacients uzrāda, ierodoties transplantācijas centrā (**C** pierādījumu līmenis).

1.5. Iekļaušana nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā

Kad veikti visi nepieciešamie izmeklējumi un aizpildīta īpaša nierēs transplantācijas kandidāta karte (sk. pielikumu), pacientu nosūta uz Latvijas Transplantācijas centru, kur 1 reizi ceturksnī viņa piemērotību nierēs transplantācijai vērtē transplantācijas speciālistu grupa: ķirurgs transplantologs, transplantācijas nefrologs, nepieciešamības gadījumā pieaicinot arī citus speciālistus. Šās vizītes laikā speciālisti atkārtoti vērtē pacienta klīnisko stāvokli, veikto izmeklējumu rezultātus, klīnisku indikāciju gadījumā nosūtot uz papildizmeklējumiem. Bez tam sarunas laikā ar pacientu un viņa tuviniekiem (ja viņi ierodas uz vizīti kopā ar transplantācijas kandidātu) tiek vērtēta pacienta psiholoģiskā gatavība nierēs transplantācijai — kā viņš izprot stāvokli, kas saistīts ar iespējamu dzīva donora nierēs izmantošanu, miruša donora nierēs gaidīšanu, ķirurģisku operāciju, iespējamām komplikācijām pēc operācijas, pastāvīgas imūnsupresijas terapijas

nepieciešamību, kā arī nepieciešamību ilgstoši būt speciālistu uzraudzībā). Pēc sarunas pacients paraksta piekrišanas dokumentu nierēs transplantācijai (sk. pielikumu).

Ja pacienta klīniskais stāvoklis ir stabils, visi izmeklējumu rezultāti liecina, ka viņam nav kontrindikāciju operācijai, un pacients piekrīt veikt nierēs transplantāciju (to apliecinot ar parakstu), pacientu iekļauj nierēs transplantācijas gaidīšanas sarakstā.

Katram nierēs transplantācijas gaidīšanas saraksta pacientam tiek ieviesta šāda elektroniska datubāze:

- vārds, uzvārds, vecums, personas kods, dzīvesvietas adrese;
- ķermeņa masa, augums, KMI;
- kontakttālruni (ņemot vērā nepārtrauktās saskarsmes nepieciešamību);
- diagnoze, HNS cēlonis;
- pašreizējās ārstēšanas dati (hemodialīze, peritoneālā dialīze), ārstēšanas sākšanas laiks, ārstēšanas vieta;
- asins grupa un rēzus faktors;
- HLA fenotips;
- preeksistējošo anti-HLA antivielu skaits (% pret testa donoru paneli);
- iepriekšējās operācijas, asins pārliešanas un pārlieto asiņu daudzums;
- hepatīta, CIV, sifilisa un citomegalovīrusa infekcijas marķieri.

Gaidīšanas saraksts ir vienīgais optimāla donora–recipienta pāra izvēles dokuments.

Transplantācijai akceptēto slimnieku ārstēšanu, novērošanu un sakaru uzturēšanu ar transplantācijas koordinatoriem veic ārsti nefrologi. Pacientam katru brīdi jābūt gatavam doties uz nierēs transplantāciju, tāpēc ārstējošam ārstam nekavējoties jāziņo par visām komplikācijām vai apstākļiem (piemēram, ceļojums uz ārzemēm u. c.), kas var traucēt veikt operāciju.

Vēres

1. Suthanthiran M., Strom T. B. Renal transplantation. N. Engl. J. Med., 1994; 331: 365.

2. Wolfe R. A., Ashby V. B., Milford E. L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N. Engl. J. Med., 1999; 341: 1725.

3. Laupacis A., Keown P., Pus N. et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int., 1996; 50: 235.

4. The evaluation of renal transplant candidates. Clinical Practice Guidelines. Am. J. Transplant., 2001; 2 (Suppl 1): 5.

5. Bunnapradist S., Danovitch G. M. Evaluation of adult kidney transplant candidates. Am. J. Kidney Dis., 2007; 50: 890.

6. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*, 2005; 173: 1181.
7. Ojo A., Wolfe R. A., Agodoa L. Y. et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*, 1998; 66: 1651.
8. The European Renal Best Practice (ERBP) guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28 (Suppl 2): ii1-ii71.
9. Kälble T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., Nicita G., Süsal C. Guidelines on renal transplantation. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU); 2009: 1–90.
10. Lentine K. L., Costa S. P., Weir M. R. et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. See comment in PubMed Commons below *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 60: 434.
11. Glicklich D., Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol. Rev.*, 2014; 22: 153.
12. Danzinger-Isakov L., Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2013; 13: 311.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
14. Segall L., Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 1114.
15. McKay D. B., Milford E. L., Sayegh M. H. Clinical aspects of renal transplantation. In: *The Kidney*, 5th ed, Brenner B. M., Rector F. C. (Eds), Saunders, Philadelphia, 1995.
16. Evaluation of potential renal transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th ed., Danovitch G. M. (Ed), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
17. Vivas C. A., Hickey D. P., Jordan M. L. et al. Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J. Urol.*, 1992; 147: 990.
18. Tapson J. S., Rodger R. S., Mansy H. et al. Renal replacement therapy in patients aged over 60 years. *Postgrad. Med. J.*, 1987; 63: 1071.
19. Ramos E. L., Tisher C. C. Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 24: 142.
20. Hariharan S., Adams M. B., Brennan D. C. et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation*, 1999; 68: 635.

21. Briggs J. D., Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 564.

22. Striegel J. E., Sibley R. K., Fryd D. S., Mauer S. M. Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int.*, 1986; 19 (Suppl 1): S44.

23. Brazda E., Ofner D., Riedmann B. et al. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Ann. Transplant.*, 1996; 1: 15.

24. Knispel H. H., Klän R., Offermann G., Miller K. Transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease without nephrectomy. *Urol. Int.*, 1996; 56: 75.

25. Wagner M. D., Prather J. C., Barry J. M. Selective, concurrent bilateral nephrectomies at renal transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Urol.*, 2007; 177: 2250.

26. Erturk E., Burzon D. T., Orloff M., Rabinowitz R. Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections. *Urology*, 1998; 51: 27.

27. Odorico J. S., Knechtle S. J., Rayhill S. C. et al. The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. *Transplantation*, 1996; 61: 228.

28. Savage J. M., Jefferson J. A., Maxwell A. P. et al. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch. Dis. Child*, 1999; 80: 466.

29. Slaughenhaupt B. L., Lohrasbi F. F., Harrison H. L., Van Savage J. G. Urologic management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Urology*, 1998; 51: 492.

30. Mahoney J., Caterson R., Pollock C. et al. Coronary artery disease is the major late complication of successful transplantation. *Clin. Transplant.*, 1990; 4: 129.

31. Rostand S., Rutsky E. Coronary artery disease in end-stage renal disease. In: *Principles and Practice of Dialysis*, Henrich W. L. (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.

32. Kasiske B. L., Malik M. A., Herzog C. A. Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation*, 2005; 80: 815.

33. Rabbat C. G., Treleaven D. J., Russell J. D. et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 431.

34. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 659.

35. Wang L. W., Fahim M. A., Hayen A. et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD008691.
36. De Lima J. J., Sabbaga E., Vieira M. L. et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*, 2003; 42: 263.
37. Adams H. P. Jr, Dawson G., Coffman T. J., Corry R. J. Stroke in renal transplant recipients. *Arch. Neurol.*, 1986; 43: 113.
38. Sung R. S., Althoen M., Howell T. A., Merion R. M. Peripheral vascular occlusive disease in renal transplant recipients: risk factors and impact on kidney allograft survival. *Transplantation*, 2000; 70: 1049.
39. Snyder J. J., Kasiske B. L., Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 2056.
40. Smetana G. W. Preoperative pulmonary evaluation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 937.
41. Ulubay G., Sezer S., Ulasli S. et al. Respiratory evaluation of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis prior to renal transplantation. *Clin. Nephrol.*, 2006; 66: 269.
42. Kasiske B. L., Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 753.
43. Chen K. J., Chen C. H., Cheng C. H. et al. Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients — 11 years of experience from a single center. *Clin. Nephrol.*, 2004; 62: 14.
44. Skála I., Marecková O., Vítko S. et al. Prophylaxis of acute gastroduodenal bleeding after renal transplantation. *Transpl. Int.*, 1997; 10: 375.
45. Kao L. S., Flowers C., Flum D. R. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J. Gastrointest. Surg.*, 2005; 9: 965.
46. Meka M., Potdar S., Benotti P. et al. Role of ultrasound screening for gallbladder disease in pretransplant patients. *Am. Surg.*, 2008; 74: 832.
47. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*, 1999; 354: 93.
48. Chapman J. R., Sheil A. G., Disney A. P. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2001; 33: 1830.
49. Barrett W. L., First M. R., Aron B. S., Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer*, 1993; 72: 2186.
50. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*, 1993; 55: 742.
51. Trofe J., Buell J. F., Woodle E. S. et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*, 2004; 78: 972.
52. Scandling J. D. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin. Dial.*, 2005; 18: 487.

53. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L. et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation*, 2009; 87: 1497.

54. Schaeffner E. S., Mehta J., Winkelmayer W. C. Educational level as a determinant of access to and outcomes after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008; 51: 811.

55. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet*, 2000; 355: 561.

Nieru transplantātu donori

Iespējami divi nieru donoru varianti:

- miris donors;
- dzīvs donors.

2.1. Donororgāni no mirušiem cilvēkiem

Par donoriem izmanto mirušus cilvēkus, kuru nāves cēlonis ir galvas smadzeņu trauma, asinsizplūdums galvas smadzenēs vai galvas smadzeņu audzējs [6].

Mirušu cilvēku izmantošanu par orgānu donoriem reglamentē Latvijas Republikas likums "Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošana medicīnā" ar vairākiem grozījumiem [1]. Spēkā ir arī Ministru kabineta grozījumi 2013. un 2014. gadā [2, 3].

Pastāv divi iespējamie mirušo donoru veidi: pēc smadzeņu nāves diagnosticēšanas vai pēc sirdsdarbības apstāšanās (cirkulatoriskā nāve) [4].

Pēc nāves konstatēšanas transplantācijas koordinators brigāde risina vairākus svarīgus un sarežģītus jautājumus, to vidū par orgānu iegūšanas likumiskumu. Latvijas Republikas likumos šai sakarā tiek paredzēta piekrišanas prezumpcija [1].

Potenciālā donora novērošanas laikā tiek ņemti asins paraugi obligātiem klīniski laboratoriskiem, imunoloģiskiem un virusoloģiskiem izmeklējumiem [5]:

- asins grupas noteikšanai;
- HLA tipēšanai;
- saderības raudzei (*cross-match*);
- nieru funkciju pārbaudei (kreatinīns asinīs, urīnviela, kālijs, nātrijs);
- iekaisuma marķieris (CRO);
- HBsAg;
- antivielas pret HCV, CIV, CMV (IgG un IgM), EBV, sifilisu.

Donoru atlases kritēriji

Absolūtas kontrindikācijas nieru iegūšanai no miruša donora ir [6]

- ļaundabīgs audzējs (izņemot galvas smadzeņu audzējs bez invāzijas);
- antivielas pret CIV;

- aktīva infekcija un nekontrolējama septicēmija;
- izteiktas patoloģiskas pārmaiņas nierēs;
- izteiktas pārmaiņas asinsvados (skleroze, anatomiskas anomālijas);
- smaga arteriālā hipertensija;
- sistēmiskās slimības, amiloidoze utt.

Uzskata, ka suboptimāls donora stāvoklis ir [6]:

- vecums pēc 65 gadiem;
- II pakāpes arteriālā hipertensija;
- proteinūrija virs 1 g/dn;
- ārstējama infekcija;
- cukura diabēts;
- ilgstoša aukstuma ishēmija;
- akūta nieru mazspēja.

HCV pozitīvie donori netiek izmantoti.

HBsAg pozitīvie donori — HBsAg pozitīviem recipientiem iespējama nieres transplantācija ar recipienta piekrišanu:

- HBsAg negatīviem recipientiem ar augstu anti-HBs antivielu titru;
- HBsAg negatīviem recipientiem bez anti-HBs antivielām vai ar zemu anti-HBs antivielas titru sakarā ar lielu infekcijas pārneses risku nieres transplantācija iespējama tikai neatliekamās situācijās pēc vitālām indikācijām ar recipienta piekrišanu [7].

Eksplantācijas tehnika

No miruša donora nierēs var tikt iegūtas atsevišķi vai arī kopā ar citiem orgāniem (multiorgānu iegūšana). Šai gadījumā nieres tiek iegūtas pēc citu dzīvībai svarīgo orgānu iegūšanas.

Donora nieru eksplantācijai izmanto vidus laparotomiju. Pēc *colon ascendens* un tievās zarnas mobilizācijas tiek izdalītas aorta un *v. cava inferior*: aorta tiek izdalīta no tās bifurkācijas vietas līdz 2–3 cm virs nieru artēriju atiešanas vietas, *v. cava inferior* — no tās bifurkācijas vietas līdz 2–3 cm virs nieru vēnu atiešanas vietas. Pēc nieru asinsvadu identifikācijas aorta un *v. cava inferior* tiek kanilētas un sāka nieru perfūzija ar konservējošu šķīdumu. LTC nieru perfūzijai un konservācijai tiek izmantot *Custodiol (histidine-triophane-ketoglutarat, HTK)* šķīdums. Pēc perfūzijas nieres tiek izdalītas no apkārtējiem audiem, pēc kā pārdala nieru artērijas un vēnas. Nieru urīnvadi tiek pārdalīti pie urīnpūšļa. Donornieres tiek izņemtas un ievietotas speciālos konteineros ar konservējošu šķīdumu. Iegūto nieru stāvokļa vērtēšanai izmanto klīniski bioķīmiskos rādītājus, makroskopisko vērtēšanu. Konservācijas laiks tiek saukts par "aukstuma ishēmijas" laiku, un nav vēlams, lai tas pārsniegtu 24 h [8, 9].

Donornieru sadale starp recipientiem (alokācija) balstās uz šādiem kritērijiem: asins grupas saderība, saderības raudzes datu, HLA sakritības, gaidīšanas

laika, vecuma piemērotības, pamatslimības saderība. Priekšroka dodama akūtiem pacientiem, bērniem, pacientiem ar augstu presensibilizāciju negatīvas saderības raudzes gadījumā, visu 6 HLA antigēnu sakritības gadījumā [10].

Pirms transplantācijas katrai nierei tiek veikta speciālā *back table* ķirurģiskā sagatavošana (niere tiek atbrīvota no apkārtējiem audiem, tiek revidēti nieres vārti, nepieciešamības gadījumā tiek veikta asinsvadu un urīnvada plastika) [11].

Parasti viena donorniere tiek pārstādīta vienam recipientam. Suboptimālā donornieru stāvokļa gadījumā vienam recipientam var tikt pārstādītas abas donornieres vienlaikus [12].

2.2. Dzīvie nieru donori

Mirušo donoru orgānu trūkuma dēļ aizvien biežāk tiek izmantoti dzīvi nieru donori.

Dzīvos donorus iedala radnieciskos un neradnieciskos.

Transplantācijas no dzīva donora priekšrocības [6, 8]:

- labāki rezultāti gan agrīnā, gan vēlīnā pēcoperācijas periodā;
- labāka nieres funkcija un vienkāršāka pēcoperācijas perioda vadīšana;
- nav ilgi jāgaida nieres transplantācija;
- iespēja plānot operāciju;
- īsāks aukstuma ishēmijas laiks;
- mazāk agresīva imunsupresīvā terapija;
- lielāks kopējais nieru transplantāciju skaits;
- iespējama speciāla recipienta sagatavošana ar turpmāku nieres transplantāciju no ABO nesaderīga dzīva donora;
- iespējama speciāla sagatavošana augsti sensibilizētam recipientam ar turpmāku nieres transplantāciju no dzīva donora, ar kuru sākumā bija pozitīva saderības raudze.

Lai varētu izmantot dzīvu donoru nieres transplantāta iegūšanai, viņam jābūt fiziski un psihiski veselam, informētam par gaidāmo operāciju un tās risku, jāparaksta informētās piekrišanas forma un transplantācijas centra personālam jānodrošina izvairīšanās no orgānu tirdzniecības [13, 14].

LTC potenciālā dzīvā donora izmeklēšana ietver

- asins grupas noteikšanu;
- audu tipēšanu;
- saderības raudzes veikšanu ar recipientu (*cross-match tests*);
- klīnisko izmeklēšanu, arteriālā spiediena noteikšanu, psihosociālo statusa pārbaudi;
- pilnu asinsainu un bioķīmisko analīzi, GFĀ aprēķināšanu;

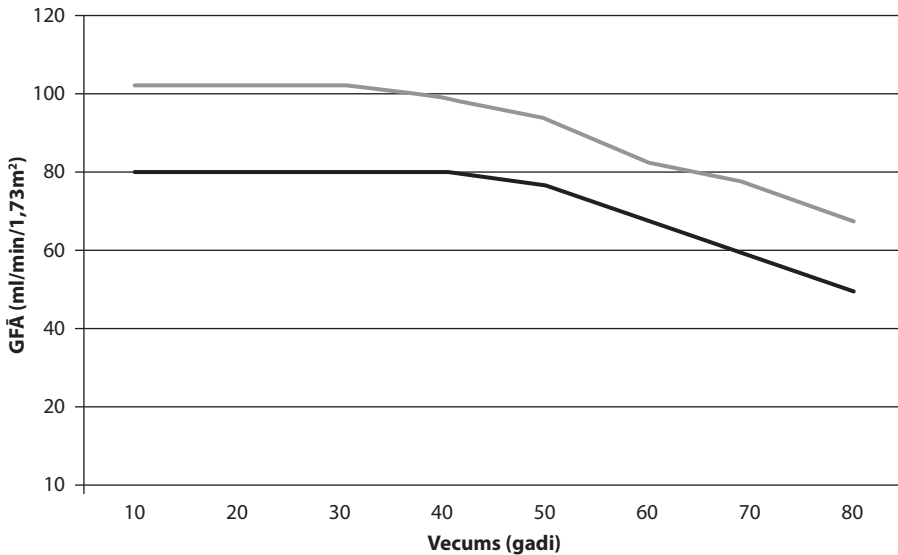
- koagulogrammu;
- HBsAg, antivielas pret CIV, HCV, HBV, CMV, EBV, sifilisu;
- urīna analīzi, urīna uzsējumu;
- sievietēm — iztriepi no maksts citoloģiskai izmeklēšanai; pēc 40 gadu vecuma — mammogrāfiju;
- vīriešiem — PSA pēc 40 gadu vecuma;
- EKG, EhoKG; slodzes EKG;
- krūškurvja rentgenogrāfiju;
- vēdera dobuma orgānu un nieru ultrasonoskopiju;
- ezofagogastroduodenoskopiju;
- nieru scintigrāfiju;
- nieru asinsvadu angiogrāfiju (DT vai MR).

LTC dzīvie donori netiek akceptēti šādos gadījumos [pamatojoties uz 15]:

- vecums <18 gadu;
- arteriālās hipertensijas korekcijai nepieciešams vairāk nekā viens medikaments;
- cukura diabēts;
- proteinūrija (>300 mg/24 h);
- GFĀ <80 ml/min/1,73 m², ja donors jaunāks par 46 gadiem. Pārējiem — atbilstoši vecumam. Sk. 5. tabulu;
- hematūrija vismaz 2 analizēs;
- paaugstināts trombembolijas risks (tromboze un trombembolija anamnēzē);
- hroniska sirds vai plaušu slimība, kas krietni paaugstina anestēzijas risku;
- ļaundabīgs audzējs;
- persistējoša infekcija, arī pozitīvs HBsAg vai antivielas pret HCV un CIV;
- psihiskas slimības;
- aptaukošanās (KMI >35 kg/m²) (relatīva kontrindikācija).

5. tabula. Vēlamais GFĀ pirms nieres ziedošanas

Donora vecums (gadi)	Vēlamais GFĀ pirms nieres ziedošanas, koriģēts atbilstoši vecumam (ml/min/1,73 m ²)
Līdz 46	80
50	77
60	68
70	59
80	50



1. attēls. **Vidējais un dzīvam donoram vēlmais GFĀ pirms nieres ziedošanas.** Gaišā līnija — vidējais GFĀ donoriem pirms nieres ziedošanas Lielbritānijā, melnā līnija — minimāli nepieciešamais GFĀ, lai nieres ziedošana neradītu kaitējumu donoram. Koriģēts atbilstoši vecumam

Donoram un recipientam jābūt asins grupu saderībai (AB0 sistēmā) un negatīvai individuālās saderības raudzei (*cross-match*). Atsevišķi tiek izdalīta transplantācija pēc recipienta desensibilizācijas pozitīvas saderības raudzes un AB0 nesaderības gadījumā [6].

Ja nav kontrindikāciju, donors paraksta informētu piekrišanu un uzticību transplantācijas brigādei, kas veiks nieres izņemšanu turpmākas transplantācijas nolūkā. Ja donora nieru asinsvadu izmeklēšanā konstatē kaut kādas anatomiskas īpatnības, jāvērtē, vai operācijas risks nav pārāk liels. Ja nieru funkcionālās spējas atšķiras, transplantācijai izmanto nieri ar sliktāku funkciju, atstājot donoram "labāko" nieri. Bet, ja nav kontrindikāciju, ieteic izmantot kreiso donora nieri, jo tai ir garāka vēna.

Kirurģiskā pieeja dzīva donora nefrektomijai:

Pastāv dažādas pieejas, lai veiktu dzīva donora nefrektomiju. Pieejas izvēle atkarīga no operējošā ķirurga pieredzes un uzskatiem, kā arī no tehniskām iespējām [6, 8, 11, 17, 18].

Konvencionāla	Laparoskopiska
Transperitoneāla (viduslīnijas laparotomija)	Transperitoneāla
Lumbotomija (retroperitoneāli)	Retroperitoneāla
Pararektāla (retroperitoneāli)	

Konvencionālās nefrektomijas laikā pacienta pozīcija uz operāciju galda — guļot uz muguras vai uz operācijas pusei pretēja sāna. Pēc piekļūšanas pie nieres ložas niere rūpīgi jāizdala no apkārtējiem audiem, saglabājot nieres asinsvadus un periureterālu asinsapgādi. Jāvairās no pārāk lielas asinsvadu stiepšanas, lai neprovocētu vazospazmu. Donoram jābūt labi hidratētam, operācijas laikā parasti ievada mannitola šķīdumu, lai nodrošinātu forsētu diurēzi. Pēc asinsvadu ligēšanas un pārdalīšanas nieri izņem un ievieto traukā ar kūstošu ledu. Nieru artērijas tiek kanilētas un veic perfūziju ar konservējošu šķīdumu.

Laparoskopiskās nefrektomijas laikā pacienta pozīcija uz operāciju galda — guļot uz operācijas pusei pretēja sāna. Vēdera dobumā (vai retroperitoneālā telpā) insuflē CO₂. Vēdera dobumā ievieto 3–4 portus, pa kuriem ievada kameru un manipulatorus. Mobilizē resno zarnu (transperitoneālas pieejas gadījumā) un izdala no apkārtējiem audiem nieras asinsvadus un nieri. Asinsvadus un urīnvadu klipē ar spaigli un pārdala. Nieri ievieto speciālā maisā. Nieri parasti izņem caur speciālo griezienu zem nabas pa viduslīniju. Pēc izņemšanas nieri ievieto trauciņā ar kūstošu ledu. Nieru artērijas tiek kanilētas, un veikta perfūzija ar konservējošu šķīdumu.

Laparoskopiskā nefrektomija var tikt konvertēta uz konvencionālo, ja tās laikā rodas komplikācijas, kas var apdraudēt donora veselību vai orgāna kvalitāti.

6. tabula. Katrai metodei ir savas priekšrocības un trūkumi

	Priekšrocības	Trūkumi
Konvencionāla nefrektomija	Uzkrāta liela pieredze Retroperitoneālā pieeja mazina intraabdominālo komplikāciju skaitu Īsāks operācijas laiks Minimāls siltuma ishēmijas laiks	Ilgāka pēcoperācijas hospitalizācija Stiprākas sāpes pēc operācijas Garāka operācijas rēta
Laparoskopiska nefrektomija	Mazākas sāpes pēc operācijas Mazāka audu traumatizācija Īsāka pēcoperācijas hospitalizācija Labāka vizualizācija operācijas laikā	Nepieciešamas speciālas iemaņas Pneimoperitonejs var pasliktināt nieras asinsapgādi Ilgāka operācija Lielāks siltuma ishēmijas laiks Nepieciešams speciāls aprīkojums Dārgāka metode

LTC izmanto konvencionālu dzīvo donoru nefrektomiju ar pararektālu vai lumbotomisku griezienu un retroperitoneālu pieeju.

Vairums donoru atsāk ierastās ikdienas aktivitātes pēc 3–4 nedēļām, pilna izveseļšanās ir pēc 6–8 nedēļām.

Latvijas Republikā dzīviem donoriem ir nodrošināta valsts garantēta medicīniskā palīdzība bez maksas. Dzīvo nieru donoru veselības kontroli veic LTC ambulatoriskā kabinetā. Kontroles biežums:

- nedēļu pēc izrakstīšanas no stacionāra;
- pēc 1 mēneša;

- pēc 1 ceturkšņa;
- pēc pusgada;
- pēc gada un turpmāk reizi gadā.

Vizītes laikā kontrolē

- pilnu asinsainu;
- bioķīmisko asins analīzi un GFĀ noteikšanu;
- urīna analīzi un urīna uzsējumus (pēc indikācijām);
- US izmeklējumu vēdera dobuma orgāniem.

Analīžu un citu izmeklējumu apjomu un specifiku nosaka konsultējošais LTC ārsts.

Ieteikumi

- Katrs pacients, kas atrodas komatozā stāvoklī galvas smadzeņu traumas vai intrakraniāla asinsizplūduma dēļ, būtu uzskatāms par potenciālu orgānu donoru (**A** pierādījumu līmenis).
- Likumā akceptēta piekrišanas prezumpcija donororgānu iegūšanai pēc donora nāves ir optimālā orgānu, arī nieru, iegūšanas forma no mirušiem donoriem (**A** pierādījumu līmenis).
- Var izmantot donorus pēc cirkulatoriskās nāves (**A** pierādījumu līmenis).
- Nieres, kas iegūtas no suboptimāliem donoriem, iespējams izmantot transplantācijai. Lēmumu par šādu orgānu izmantošanas iespēju katrā konkrētā gadījumā pieņem operējošais transplantologs (**B** pierādījumu līmenis).
- Visiem nefrologiem, kas iesaistīti hroniskas nieru slimības pacientu ārstēšanā, jābūt aktīvi iesaistītiem potenciālo dzīvo nieru donoru atklāšanā (**A** pierādījumu līmenis).
- Nieres no dzīviem donoriem ieteicams iegūt ar ekstraperitoneālu pieeju (**B** pierādījumu līmenis).
- Visiem dzīviem donoriem pēc nieres ziedošanas ir obligāta novērošana pie nefrologiem (**A** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Likums "Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošanu medicīnā". Rīga, 1992. gada 15. decembrī.

2. Ministru kabineta noteikumi Nr. 70 "Noteikumi par cilvēka orgānu izmantošanu medicīnā, kā arī cilvēka orgānu un miruša cilvēka ķermeņa izmantošanu medicīnas studijām". Rīga, 2013. gada 29. janvārī.

-
3. Ministru kabineta noteikumi Nr. 390 "Grozījumi Ministru kabineta 2013. gada 29. janvāra noteikumos Nr. 70 "Noteikumi par cilvēka orgānu izmantošanu medicīnā, kā arī cilvēka orgānu un miruša cilvēka ķermeņa izmantošanu medicīnas studijām". Rīga, 2014. gada 8. jūlijā (prot. nr. 3824§).
 4. Organ donation and transplantation after cardiac death. Ed. by Talbot and A. Allesandro. Oxford Univ. Press, 2009.
 5. Guide to the quality and safety of organ for transplantation. 5th ed. 2013. Council of Europe. www.edqm.com
 6. Handbook of kidney transplantation. 5th ed. Ed by G. Danovitch. Lippincott Williams 2010.
 7. Directive 2010\45EU of European Parliament and of the Council. Of 7 July 2010 "On standards of quality and safety of human organs intended for transplantation". Official J. European Union, 2010; 53: 14–29.
 8. Renal transplantation. Ed by N. Torey et al. Oxford Univ. Press, 2010.
 9. McLaren A., Friend P. Trend in organ preservation *Transpl. Int.*, 2003; 16: 701–708.
 10. Organ transplantation: ethical, legal and psychosocial aspects. Expanding the European platform. Eds W. Weimar B. Boss, J. Busschbach. Pabst, 2011.
 11. Barry J., Morris P. Surgical techniques of renal transplantation. In: Morris ed. *Kidney transplantation. Principles and practice*, 6th ed., Philadelphia. PA Saunders; 2008.
 12. Andres A., Morales J., Herrero B. et al. Double versus single renal allograft from aged donors. *Transplantation*, 2000; 69: 2060–2069.
 13. The consensus statement of the Amsterdam forum on the care of the live kidney donor. *Transplantation*, 2004; 78: 491–492.
 14. Delmonico F. L., Dew M. A. Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int.*, 2007; 71: 608–614.
 15. UK Guidelines for Living Donor Kidney, 2011. www.bts.org.uk
 16. Davis C. Evaluation of the living kidney donor: current perspective. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 508–530.
 17. Ratner L., Cisek L., Moore L. et al. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*, 1995; 60: 1047–1049.
 18. Nadinis T., Antcliffe D., Kokkinos C. et al. Laparoscopic versus open live donor in renal transplantation: a meta-analysis. *Annals of Surgery*, 2008; 247: 58–70.

Donora–recipienta saderības vērtēšana

3.1. HLA tipēšana

HLA (*Human Leucocyte Antigen*) sistēma ir cilvēka leikocitāro antigēnu sistēma, ar kuras palīdzību imūnsistēma spēj atšķirt "savu no sveša". HLA gēnu komplekss atrodas uz 6. hromosomas īsā pleca. HLA gēnus var iedalīt klasēs:

- I klases lokusi: A, B un C;
- II klases lokusi: DR, DQ un DP.

Tradicionālie transplantācijas antigēni ir A, B un DR, jo to fenotipu sakritība nosaka akūtas tremes biežumu [2, 6]. Tie jānosaka visiem potenciāliem recipientiem un donoriem. Antigēnu noteikšanai var izmantot gan seroloģiskās, gan molekulārās diagnostikas metodes [1]. Vairākos pētījumos konstatēts, ka seroloģiskās metodes HLA lokusu diagnostikā ir samērā neprecīzas. Izmantojot seroloģiskās metodes, it īpaši liela variabilitāte (nesakritību konstatē līdz pat 25% gadījumu) ir pret HLA-DR lokusu, tāpēc visiem recipientiem un donoriem vismaz vienu reizi vajadzētu noteikt HLA fenotipu ar molekulārdiagnostikas metodēm [3–5].

Ieteikumi

- HLA tipēšana visiem recipientiem un donoriem vismaz vienu reizi būtu jāveic ar molekulārdiagnostikas metodēm (**B** pierādījumu līmenis).
- HLA –A un –B lokusu specifitāti var noteikt gan ar seroloģiskām, gan molekulārām tipēšanas metodēm, bet HLA –DR lokusu specifitātei jābūt noteiktai tikai ar molekulārdiagnostikas metodēm (**B** pierādījumu līmenis).

3.2. Individuālā saderības raudze (*cross-match*)

Cross-match ir *in vitro* tests, lai vērtētu individuālo saderību katra donora — recipienta pāra starpā. Šis tests nosaka recipienta serumā esošas aloantivielas

pret potenciālā donora antigēniem (HLA), kas eksprimēti uz visu epitēlijšūnu virsmas, arī limfocītu. Parasti *cross-match* tests tiek veikts ar CDC (*Complement-Dependent Cytotoxicity*) testu, izmantojot no perifēriskām asinīm izolētus limfocītus. Uz T limfocītu virsmas ir eksprimēti tikai I klases HLA antigēni, bet uz B limfocītu virsmas gan I, gan II klases HLA antigēni, tādēļ *cross-match* tests ar B limfocītiem ir jutīgāks. Liesa satur vairāk B limfocītu nekā perifēriskās asinis, tādēļ, lai konstatētu II klases HLA antivielas, jāveic *cross-match* tests ar liesu.

Ja *cross-match* tests ar T limfocītiem ir pozitīvs pret konkrētu donoru specifisku anti-HLA antivielu dēļ, drīz pēc nieres transplantācijas attīstās hiperakūta treme. Tādēļ pozitīvs *cross-match* tests ar T limfocītiem tiek uzskatīts par kontrindikāciju transplantācijai. *Cross-match* tests ar B limfocītiem var būt pozitīvs I/II klases anti-HLA antivielu, imūnkompleksu, iepriekšējas terapijas pret B limfocītiem (rituksimabs, alemtuzumabs) vai ne-HLA aloantivielu dēļ. Tādā gadījumā lēmums par transplantāciju jāpieņem individuāli, balstoties uz recipienta antivielu stāvokļa un imunoloģiskās anamnēzes. *Cross-match* testa pozitivitāte jāizsaka kvantitatīvi: 0, 1, 2, 4, 6, 8 [1].

Cross-match tests var būt arī viltuspozitīvs, īpaši autoimūnu slimību gadījumā, kad tiek producētas transplantācijai klīniski maznozīmīgas IgM autoantivielas. IgM autoantivielas var tikt inaktivētas, apstrādājot recipienta serumu ar ditiotreitolu (DTT) un līdz ar to mazinot iespēju iegūt viltuspozitīvu *cross-match* testa rezultātu [2]. Ne visas HLA antivielas fiksē komplementu, tādēļ ieviests *cross-match* tests ar plūsmas citometru (*flow cytometric*) [10, 11]. Vairākos retrospektīvos pētījumos pierādīts ka pozitīvs *cross-match* tests ar plūsmas citometru nav absolūta kontrindikācija transplantācijai, jo daudzi transplantāti funkcionē bez komplikācijām, lai gan akūtu tremi konstatē statistiski ticami biežāk [7–9]. Vairākos pētījumos novērots, ja transplantācija veikta ar negatīvu plūsmas citometra T šūnu *cross-match* raudzi, bet pozitīvu B šūnu *cross-match* raudzi, novēro agrīnu transplantātu zudumu (1 gada transplantātu dzīvildze bija 50–67%) [19].

Ieteikumi

- Individuālā donora — recipienta saderības raudze (*cross-match*) ar CDC metodi jānosaka pirms jebkuras nieres transplantācijas (**B** pierādījumu līmenis).
- Ja rutīnas CDC *cross-match* tests ir pozitīvs, tas jāatkārto pēc seruma apstrādes ar ditiotreitolu (DTT) (**B** pierādījumu līmenis).
- Pozitīvs *cross-match* tests, kas veikts ar plūsmas citometru, nav kontrindikācija transplantācijai, bet norāda uz daudz augstāku akūtas tremes un agrīnu transplantāta zuduma risku (**D** pierādījumu līmenis).

3.3. Anti-HLA antiviēlu noteikšana

Anti-HLA antiviēlas ir antiviēlas pret cilvēka leukocītu antigēniem jeb HLA. Anti-HLA antiviēlas veidojas

- 1) sievietēm grūtniecības laikā. Tad māte 9 mēnešus pakļauta saskarei ar augļa antigēniem, ko tas mantojis no tēva, sieviete kļūst imunizēta un producē anti-HLA antiviēlas pret tēva HLA antigēniem;
- 2) pēc eritrocītu masas un/vai trombocītu masas transfūzijas, jo tās nekad nav 100% attīrītas no donora leukocītiem un notiek saskare ar cita cilvēka HLA antigēniem;
- 3) pēc iepriekšējo transplantātu zaudēšanas, jo recipienta imūnsistēma ir saskārusies ar iepriekšējā donora HLA antigēniem, kas bija eksprimēti uz transplantāta epitēlijšūnu virsmas [17].

Ir pierādījumi par anti-HLA negatīvo ietekmi uz transplantācijas rezultātiem [12, 13], un to noteikšana pēc transplantācijas ir svarīga pacientu uzraudzības sastāvdaļa [14, 15].

Pirmā metode, ko lietoja anti-HLA antiviēlu noteikšanai, bija CDC (*Complement-Dependent Cytotoxicity*) reakcija. Šūnas no vismaz 30 donoriem, kam noteikts HLA tips, tiek izkārtotas panelī un inkubētas ar pacienta serumu un komplementu. Tiek pieņemts, ka šūnas, kas iet bojā, ir eksprimējušas vienu vai vairākus HLA antigēnus, pret ko pacienta serumā ir antiviēlas. Piemēram, ja 10 no 30 šūnām uz paneļa gājušas bojā, uzskata, ka pacientam ir 33% PRA (*Panel Reactive Antibodies*, paneļa reaktīvās antiviēlas). Diemžēl šūnas, kas izkārtotas uz paneļa, tiek iegūtas no veselīem asins donoriem un līdz ar to nav reprezentatīvas potenciālo mirušo donoru lokam. Tāpēc CDC metodei ir zema jutība un specifitāte un to ir grūti standartizēt [18, 28].

Otra metode, kas tika ieviesta anti-HLA antiviēlu noteikšanai, bija FCXM (*flow cytometric cross-match*, plūsmas citometrijas *cross-match*) metode. Ar to vienlaikus var vērtēt T un B limfocītus un noteikt antiviēlas pret I un II klases antigēniem. Ar plūsmas citometriju var identificēt arī pret donora antigēniem vērstas antiviēlas, kuras nefiksē komplementu un kuru klīniskā nozīme ir diskutabla. Tomēr antiviēlas, kas atklātas tikai ar plūsmas citometru, bija saistītas ar palielinātu tremes un transplantātu zudumu skaitu [20].

90. gadu sākumā panākumi molekulārbioloģijā (it sevišķi polimerāžu ķēdes reakcijas attīstīšana) veicināja uz nukleīnskābes (DNS) fragmentu noteikšanu balstītu HLA antigēnu testu rašanos. Tā kā gan T, gan B limfocīti uz virsmas eksprimē daudz membrānas proteīnu papildus HLA antigēniem, HLA antiviēlu specifitātes noteikšana, lietojot no membrānām atkarīgas metodes, bija nedroša.

Pirmais solis cietās fāzes testu (*solid phase testing*) attīstībā bija ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*, enzīmu imūnsorbijas tests) ieviešana, kad no trombocītiem iegūti attīrīti I klases HLA antigēni tika lietoti HLA I klases antiviēlu noteikšanai [21]. Ar šo metodi varēja atšķirt anti-HLA no ne-HLA antiviēlām,

tomēr antivielu specifitāti bez pūlēm nevarēja noteikt. Lai gan ELISA bija labāka, salīdzinot ar membrānatkarīgām metodēm, tā bija apgrūtināša un ne tik jutīga kā plūsmas citometrija. Nepieciešami atsevišķi testi, lai II klases antivielas atšķirtu no I klases antivielām ar ELISA metodi. Pie tam ar ELISA metodi iegūst semikvantitatīvu antivielu daudzuma vērtējumu [28].

Nākamais solis anti-HLA antivielu noteikšanas attīstībā nāca, kad *Pei* ar līdzautoriem aprakstīja metodoloģiju, ar kuras palīdzību attīrīti HLA I un II klases proteīni, kas iepriekš izolēti no Epsteina–Bāras vīrusa mainītām šūnām, tika pie stiprināti pie mikrolodītēm (*microparticles*) un analizēti plūsmas citometrā [22]. Pretēji ELISA metodei, ar *FlowPRA*Ņ (*One Lamda, Inc.*, ASV) metodi varēja vienlaikus identificēt antivielas pret I un II klases HLA antigēniem, lietojot standartplūsmas citometru. Tā satur 60 mikrolodītes (30 ar pirmās klases antigēniem un 30 ar otrās klases antigēniem), un katra lodīte ir klāta ar citādu I un II klases antigēnu fenotipu. Lai gan *FlowPRA*Ņ tests identificē anti-HLA antivielas un ir daudz jutīgāks un specifiskāks nekā CDC un ELISA, tomēr noteikt HLA antigēnu specifiku nevar.

Svarīgākā inovācija HLA antivielu noteikšanā ir cita uz plūsmas citometra bāzēta instrumenta (*Luminex*) radīšana [23]. *Luminex* platforma satur 100 individuālas mikrolodītes, kas var tikt analizētas simultāni. Katra lodīte savienota ar citu HLA antigēnu (*single-antigen beads*) vai nukleotīdu secību, un tai ir unikāls fluorescences signāls. Pozitīva imūntesta rezultāts automātiski korelē ar unikālu HLA antigēnu. Anti-HLA antivielu līmenis tiek izteikts vidējā fluorescences intensitātē (*mean fluorescence intensity*, MFI) no saņemtā signāla. Līdz ar to anti-HLA antivielas tiek noteiktas kvantitatīvi [28].

Lietojot cieto fāžu testu platformas, visus pacientus iespējams iedalīt trīs grupās:

- 1) nav anti-HLA antivielu;
- 2) ir anti-HLA antivielas bez specifitātes pret donoru;
- 3) donoram specifiskās anti-HLA antivielas (DSA).

Pirmās grupas pacientiem, visticamāk, *cross-match* raudze būs negatīva. Ja pat aktuālā *cross-match* raudze ir pozitīva, tā nav kontraindikācija transplantācijai, jo pozitivitāte, visticamāk, ir ne-HLA antivielu dēļ. Otrās grupas pacientiem *cross-match* raudzei arī vajadzētu būt negatīvai, un šiem pacientiem pēc transplantācijas ir zems humorālās tremes risks un izcila transplantātu dzīvildze [24]. Pacientiem no trešās grupas, visticamāk, *cross-match* raudze būs pozitīva. Tomēr ir dati, ka aktuālā *cross-match* raudze ne vienmēr ir pozitīva [25.] Līdz ar to rodas jautājums, kas nosaka izvēli izdarīt vai ne transplantāciju — DSA vai *cross-match* raudze.

Pacientiem, kas iekļauti nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā, anti-HLA antivielas jānosaka ik ceturksni, vai visiem pacientiem 2–4 nedēļas pēc jebkura

potenciāli imunizējoša notikuma — eritrocītu vai trombocītu masas transfūzijas, transplantektomijas un grūtniecības [2].

Anti-HLA antivielas var veidoties arī pēc nieres transplantācijas, tad tās sauc par *de novo* anti-HLA antivielām [12, 26]. Pacientiem pēc nieres transplantācijas anti-HLA antivielas jānosaka vismaz ik gadu [28], jo II klases anti-HLA antivielu parādīšanās jebkurā laikā pēc transplantācijas statistiski ticami saistīta ar transplantāta zudumu neilgi pēc tam [16]. Ja DSA tiek atklātas, jāveic nieres transplantāta punkcijas biopsija, lai vērtētu histoloģiskas humorālas tremes pazīmes [28]. DSA jānosaka aizdomīgas vai apstiprinātas humorālas tremes gadījumā [13, 27].

Ieteikumi

- Anti-HLA antivielas būtu jānosaka ar CDC (I klases) un ELISA metodi (I un II klases) visiem pacientiem, kas iekļauti nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā, ik ceturksni un 2–4 nedēļas pēc jebkura potenciāli imunizējoša notikuma (C pierādījumu līmenis).
- Pacientiem, kam ar ELISA metodi konstatētas antivielas, tās jāprecizē ar *single antigen beads* metodēm 2 reizes gadā (B pierādījumu līmenis).
- Pirms transplantācijas no dzīva donora būtu jāveic antivielu noteikšana ar CDC un *single antigen beads* metodi (C pierādījumu līmenis).
- Anti-HLA antivielu identifikāciju un DSA noteikšanu var veikt ar ELISA, plūsmas citometrijas un *single antigen beads* metodēm (C pierādījumu līmenis).
- Visiem pacientiem pēc nieres transplantācijas ik gadu būtu jānosaka DSA (B pierādījumu līmenis).
- Visiem pacientiem ar diagnosticētu tremi (B pierādījumu līmenis) vai transplantāta glomerulopātiju būtu jānosaka DSA (C pierādījumu līmenis).

3.3.1. Transplantācija pēc desensibilizācijas

Par sensibilizētiem sauc recipientus, kam serumā cirkulē anti-HLA antivielas. Anti-HLA antivielas veidojas pēc grūtniecības, eritrocītu masas transfūzijas un iepriekšējas transplantācijas. Sensibilizācijas pakāpe tiek noteikta pēc testa paneļa bedrīšu proporcijas, pret kurām tiek konstatētas antivielas. Par augstu sensibilizāciju uzskata, ja tiek konstatētas 30–90% paneļa reaktīvo antivielu (PRA), bet vairumā Eiropas centru >80% [18, 29, 36]. PRA norāda, pret kādu potenciālo donoru daudzumu recipientam ir antivielas vai kādai potenciālo donoru daļai būs neakceptējami HLA antigēni [34]. Donoram specifisko antivielu (DSA) esamība ir svarīgākais akūtas humorālas tremes riska faktors pēc nieres transplantācijas [26]. Ir zināmi dažādi desensibilizācijas protokoli, lai varētu mazināt vai eliminēt DSA un veiksmīgi izdarīt nieres transplantā-

ciju. Šais protokolos ietverta lielu devu (2 g/kg) intravenozo imūnglobulīnu lietošana un/vai plazmaferēze vai imūnadsorbēcija ar mazu devu (100 mg/kg) intravenoziem imūnglobulīniem un ar anti-CD20 antivielu lietošanu vai bez tās un balstīmūnsupresijas medikamentu lietošanu [35, 36, 38–40]. Diemžēl akūta humorāla treme novērota 20–50% recipientu, kas bijuši pakļauti iepriekš minētiem desensibilizācijas protokoliem [35, 37]. Pacientiem, kam DSA līmenis nieres transplantācijas dienā bija zems, novēroja retāku akūtu tremi un labāku trīs gadu transplantātu dzīvildzi [37].

Ieteikumi

- Sensibilizētiem recipientiem nepieciešams lietot kādu no zināmiem desensibilizācijas protokoliem, lai varētu veiksmīgi izdarīt nieres transplantāciju (C pierādījumu līmenis).
- DSA līmenis nieres transplantācijas dienā nosaka akūtas tremes risku un transplantāta dzīvildzi (D pierādījumu līmenis).

3.4. Asins grupu (AB0) saderība

Asins grupu saderība tiek vērtēta pēc AB0 sistēmas. Asins grupu iedalījums AB0 sistēmā balstās uz A un/vai B antigēnu esamību vai neesamību uz eritrocītu, limfocītu, trombocītu, kā arī epiteliālo un endoteliālo šūnu virsmas. Attiecīgi asins grupu antivielas tiek veidotas pret antigēniem, kas nav uz saimniekšūnu virsmas [44]. Asins grupas AB0 sistēmā tiek iedalītas 4 grupās (sk. 7. tab.).

7. tabula. Asins grupu iedalījums AB0 sistēmā

Asins grupa	Antigēni uz šūnu virsmas	Cirkulējošas antivielas
0	-	anti-A un anti-B
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A un B	-

Veidojot donora–recipientu pāri, viņu asins grupas var būt 1) identiskas, piemēram, 0 un 0 vai A un A utt.; 2) saderīgas, piemēram, donoram 0 — recipientam A, tāpēc ka recipienta cirkulējošās anti-B antivielas nav klīniski nozīmīgas, jo uz donororgāna šūnu virsmas antigēnu nav, u. c.; 3) nesaderīgas, piemēram, donoram AB — recipientam 0, tāpēc ka recipienta cirkulējošās anti-A un anti-B antivielas nekavējoties atpazīst A un B antigēnus uz donororgāna šūnu virsmas un veido hiperakūtu tremi.

Citu asins grupu sistēmu (Rh (D), *Kell*, *Duffy*, MN) piederība orgānu transplantācijā nav svarīga.

3.4.1. Transplantācija, pārvarot asins grupu (AB0) barjeru

Daļai recipientu pieejams tikai pēc asins grupām nesaderīgs potenciālais dzīvais donors. Tādā gadījumā iespējams veikt nieres transplantāciju, pārvarot asins grupu barjeru, jo ilglaika rezultāti ir vienādi, veicot transplantāciju gan no asins grupu saderīga, gan nesaderīga donora [28–30]. Pirms operācijas nepieciešama cirkulējošo asins grupu antivielu ņemšana un jaunu antivielu veidošanās novēršana. Tas iespējams, īstenojot recipienta sagatavošanas protokolu ar plazmaferēzi vai imūnadsorbciju, tās kombinējot ar rituksimabu, takrolimu, MMF un steroīdu ievadi. Dažos centros papildus šim protokolam intravenozi ievada arī imūnglobulīnus [31]. Šā protokola mērķis ir sasniegt nesaderīgas asins grupas antivielu titru mazāku par 1 : 8 [29, 32].

Ieteikumi

- Asins grupu nesaderība vairs nav absolūta kontrindikācija nieres transplantācijai, un AB0 nesaderīga orgāna transplantācija var tikt veikta recipientam, kam izoaglutinīnu titrs ir pietiekami zems (A pierādījumu līmenis).
- Transplantācijas rezultāti neatšķiras, veicot operāciju no asins grupu saderīga vai nesaderīga (AB0 sistēmā) dzīvā donora (C pierādījumu līmenis).
- Transplantāciju no asins grupu nesaderīga dzīvā donora var veikt, pirms tam pacientu sagatavojot pēc protokola ar plazmaferēzi vai imūnadsorbciju, tās kombinējot ar rituksimabu, takrolimu, MMF un steroīdu ievadi (C pierādījumu līmenis).
- Pēc AB0 asins grupām nesaderīgas nieres transplantāciju var veikt, ja attiecīgās asins grupas antivielu titrs recipientam ir zemāks par 1 : 8 (C pierādījumu līmenis).

3.5. Dzīvo donoru nieru apmaiņas programma

Ja recipientam ir potenciāls dzīvais donors, bet ir noteikta nesaderība ar viņu asins grupu vai anti-HLA antivielu dēļ, iespējams šo recipienta — donora pāri iekļaut speciālā apmaiņas programmā, kurā ir citi līdzīgi nesaderīgu recipientu — donoru pāri, un piemeklēt katram recipientam saderīgu donoru. To sauc par dzīvo donoru nieru apmaiņas programmu (*living donor kidney exchange program*) jeb anglicki arī par *paired donation*. Tādā gadījumā nav nepieciešamas finanšu ietilpīga desensibilizācija [36] un nieres transplantāciju var izdarīt agrāk un drošāk, jo nav jāpārvar antivielu barjera. Akūtas tremes risks ir vienāds ar pacientiem, kas nav bijuši sensibilizēti [41, 44]. Iekļaujot pacientus dzīvo donoru apmaiņas programmā, tiek paplašināts potenciālo nieru donoru loks [42]. Tomēr recipientiem ar vairāk nekā 95% sensibilizāciju arī šai programmā ir grūti piemeklēt saderīgu donoru, tāpēc tiek domāts par desensibilizācijas protokolu lietošanu arī dzīvo donoru apmaiņas programmā tuvākos gados [43].

Ieteikumi

- Sensibilizēti recipienti ar nesaderīgu potenciālo dzīvo donoru jāiekļauj speciālās dzīvo donoru apmaiņas programmās, lai piemeklētu saderīgu dzīvo donoru (C pierādījumu līmenis).
- Recipienti ar AB0 asins grupu nesaderīgu potenciālo dzīvo donoru jāiekļauj speciālās dzīvo donoru apmaiņas programmās, lai piemeklētu saderīgu dzīvo donoru (C pierādījumu līmenis).
- Akūtas tremes risks recipientiem dzīvo donoru apmaiņas programmā ir līdzīgs kā recipientiem, kam veikta nieres transplantācija no tiešā dzīvā donora (*direct living donor*) (D pierādījumu līmenis).

Vēres

1. European Federation for Immunogenetics. Standards for histocompatibility & immunogenetics testing. Version 6.2, 2014. www.efiweb.eu
2. Kalble T., Alcaraz A., Budde K. et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology, 2010.
3. European Renal Best Practice Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. NDT, 2013, 28; Suppl2: ii1-ii71.
4. Mytilineos J., Scherer S., Dunckley H. et al. DNA HLA-DR typing results of 4000 kidney transplants. Transplantation, 1993; 55: 778–781.
5. Ichikawa Y., Hashimoto M., Nojima M. et al. The significant effect of HLA-DRB1 matching on long-term kidney graft outcome. Transplantation, 1993; 56: 1368–1371.
6. Opelz G., Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. Transplantation, 2007; 84: 137–143.
7. Cook D. J., Fettouh H. I., Gjertson D. W., Cecka J. M. Flow cytometry crossmatching (FCXM) in the UNOS Kidney Transplant Registry. Clin. Transpl., 1998: 413–419.
8. Lindemann M., Nyadu B., Heinemann F. M. et al. High negative predictive value of an amplified flow cytometry crossmatch before living donor kidney transplantation. Humm. Immunol., 2010; 71: 771–776.
9. Couzi L., Araujo C., Guidicelli G. et al. Interpretation of positive flow cytometric crossmatch in the era of the single-antigen bead assay. Transplantation, 2011; 91: 527–535.
10. Kapinski M., Rush D., Jeffery J. et al. Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with negative anti-human globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. J. Am. Soc. Nephrol., 2001; 12: 2807–2814.
11. Lee P. C., Ozawa M. Reappraisal of HLA antibody analysis and crossmatching in kidney transplantation. Clin. Transpl., 2007: 219–226.
12. Terasaki P. I. Humoral theory of transplantation. Am. J. Transplant., 2003; 6: 665–673.

13. Terasaki P. I., Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation*, 2008; 86: 377.
14. Hourmant M., Cesbron-Gautier A., Terasaki P. I. et al. Frequency and clinical implications on development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2804–.
15. Piazza A., Poggi E., Ozella G. et al. Post-transplant donor-specific antibody production and graft outcome in kidney transplantation: results of sixteen-year monitoring by flow cytometry. *Clin. Transpl.*, 2006: 323–.
16. Campos E. F., Tedesco-Silva H., Machado P. G. et al. Post-transplant Anti-HLA Class II Antibodies as Risk Factor for Late Kidney Allograft Failure. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2316–2320.
17. Danovitch G. M. *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th ed., 2005.
18. Gebel H. M., Bray R. A. *Alloantibodies, Sensitization and Virtual Crossmatch*. *Textbook of Organ Transplantation*. 1st ed. Ed. by A. D. Kirk et al. 2014.
19. Gebel H. M., Bray R. A., Nickerson P. W. Pretransplant assessment of donor reactive, HLA specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs risk. *Am. J. Transplant.*, 2003; 3: 1488–1500.
20. Bryan C. F., Baier K. A., Nelson P. W. et al. Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation*, 1998; 66: 1827–1832.
21. Kao K. J., Scornik J. C., Small S. J. Enzyme-linked immunoassay for anti-HLA antibodies — an alternative to panel studies by lymphocytotoxicity. *Transplantation*, 1993; 55: 192–196.
22. Pei R., Lee J.-H., Shih N.-J. et al. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antibody specificities. *Transplantation*, 2003; 75: 43–49.
23. Cesbron-Gautier A., Simon P., Achard L. et al. Luminex technology for HLA typing by PCR-SSO and identification of HLA antibody specificities. *Annales de Biologie Clinique*, 2004; 62: 93–98.
24. Amico P., Honger G., Mayr M. et al. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow beads. *Transplantation*, 2009; 87: 1681–1688.
25. Patel Am., Pancoska C., Mulgaonkar S. et al. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatchs. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 2371–2372.
26. Mao Q., Terasaki P. I., Cai J. et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 864–.
27. Gloor J., Cosio F., Lager D. J., Stegall M. D. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am. J. Transplant.*, 2008; 8: 1367–1373.

28. Tait B. D., Susal C., Gebel H. M. et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated with HLA and non-HLA Antibodies in Transplantation. *Transplantation*, 2013; 95: 19–47.
29. Takahashi K., Saito K., Takahara S. et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 1089–1096.
30. Tyden G., Donauer J., Wadstrom J. et al. Implementation of protocol for ABO-incompatible kidney transplantation — a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*, 2007; 83: 1153–1155.
31. Futagawa Y., Terasaki P. I. ABO incompatible kidney transplantation — an analysis of UNOS Registry data. *Clin. Transplant.*, 2006; 20: 122–126.
32. Flint S. M., Walker R. G., Hogan C. et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantatation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 1016–1024.
33. Kenmochi T., Saigo K., Maruyama M. et al. Results of kidney transplantation from ABO-incompatible living donors in a single institution. *Transplant. Proc.*, 2008; 40: 2289–2291.
34. Lefaucher C., Glotz D. Desensitization Protocols for Organ Transplantation. *Textbook of Organ Transplantation*. 1st ed. Ed. by A. D. Kirk et al. 2014.
35. Alkalin E., Dinavahi R., Friedlander R. et al. Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor specific antibodies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 1160–1167.
36. Magee C. C. Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transplant Int.*, 2006; 19: 87–97.
37. Mujtaba M. A., Goggins W., Lobashevsky A. et al. The strength of donor-specific antibody is a more reliable predictor of antibody-mediated rejection than flow cytometry crossmatch analysis in desensitized kidney recipients. *Clin. Transplant.*, 2011; 25: E96–E102.
38. Vieira C. A., Agarwal A., Book B. K. et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*, 2004; 77: 542–548.
39. Vo A. A., Peng A., Toyoda M. et al. Use of intravenous immune globuline and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation*, 2010; 89: 1095–1102.
40. Bartel G., Wahrmann M., Regele H. et al. Peritransplant immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2010; 10: 2033–2042.
41. Montgomery R. A., Lonze B. E., Jackson A. M. Using donor exchange paradigms with desensitization to enhance transplant rates among highly sensitized patients. *Curr Opin Organ Transplant.*, 2011; 16: 439–443.

42. Maggiore U., Oberbauer R., Pascual J. et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014; 6: 212.

43. Li H., Stegall M. D., Dean P. G. et al. Assessing the efficacy of kidney paired donation-performance of an integrated three-site program. *Transplantation*, 2014; 98: 300–305.

44. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology*. 5th ed. 1998, Mosby International Ltd.

Nieres transplantācijas tehnika

4.1. Transplantāta sagatavošana

Nieres transplantāta sagatavošanu pirms transplantācijas sauc par *back table surgery*.

Niere

- ievieto traukā ar kūstošu, sterilu ledu;
- rūpīgi apseko virsmu, lai izslēgtu nierēs audzēju;
- rūpīgi apseko nieres vārtus, asinsvadu arhitektoniku un urīnizvadsistēmu;
- atbrīvo un nodala apkārtējos audus, uzmanīgi ligējot, sevišķi vārtu apvidū.

Vēna

- nierēs vēnai ligē sānu zarus, pārbauda hermētiskumu;
- labo nieri parasti ņem ar *v. cava inferior* apakšējo daļu, to var izmantot nierēs vēnas pagarināšanai, šujot ar neuzsūcošos diegu 6–0 no vienas vai abām pusēm [1];
- vēnas zarojumus var apvienot vienā, izmantojot *v. cava inferior* daļu vai donora *v. iliaca communis* daļu šujot ar neuzsūcošos diegu 6–0.

Artērija

- izveido aortas laukumu ap *a. renalis*, pārbauda, vai *tunica intima* nav atslāņojusies;
- vairākas artērijas cenšas apvienot, izmantojot dažādas savstarpējas anastomozes, cenšoties saglabāt aortas laukumu [2, 3];
- rūpīga anastomožu hermētiskuma pārbaude.

Urīnvads

- atbrīvo un nodala brīvos audus, cenšoties saglabāt asinsvadu arkādes pa urīnvada gaitu;
- atrodot dubulturīnvadu, izvēlas turpmāko ureterocistostomijas tehniku, apvienojot tos vienā vai implantējot katru atsevišķi.

Transplantāta biopsija

- parasti veic donororgāna ieguves laikā pirms atskalošanas;
- izmanto 16 vai 18 G automātiskās vienreizējās adatas.

4.2. Nieres transplantācija

Pieceja

- parasti izmanto ekstraperitoneālo pieceju iegurņa asinsvadiem;
- atkārtotā transplantācijā vai anatomisku šķēršļu dēļ var izmantot apakšējo vidējo laparotomiju;
- nieres transplantāciju var veikt kontralaterāli vai ipsilaterāli;
- mazu bērnu donornieres praktiski neizmanto maziem bērniem (trombozes risks), bet izmanto abas nieres blokā — pieaugušam [18];
- veicot vienlaicīgu nefrektomiju un transplantāciju, parasti izmanto atbilstošās puses pararektālo griezienu.

Asinsvadu anastomozes

- lielākoties izmanto ārējos iegurņa asinsvadus;
- ja skleroze iegurņa artērijā ir pārāk spilgta, to var aizstāt ar sintētisku protēzi un anastomozēt ar nieres artēriju [9];
- ja artērija protezēta iepriekš, to var izmantot anastomozei;
- izmantojot anastomozei protēzi, labāk atveri tajā veidot ar "izkniebēju" [10];
- anastomozes lokalizē, lai, novietojot nieri, izvairītos no pārliekuma vai iestiepuma;
- abas anastomozes šuj ar nepārtrauktu šuvi, izmantojot neuzsūcošos 5–0 vai 6–0 diegus;
- iekšējo iegurņa artēriju izmanto tikai atsevišķos gadījumos.

Urīnvadu anastomozes

- izvēles metode — urīnvada ekstravezikāla implantācija priekšēji laterālā urīnpūšļa daļā;
- ja iepriekš veikta nefrektomija, var izmantot ureterouretero anastomozi "gals-galā";
- ja transplantējamās nieres urīnvads ir īss, var izmantot anastomozi "gals pie sāna" tās pašas puses urīnvadam;
- anastomozēm izmanto uzsūcošos diegu 4–0;
- parasti caur anastomozi izvada dubulto S veida stentu [6, 7];
- stentu evakuē pēc 2–4 nedēļām;
- parasti anastomozi sedz ar 3–4 atsevišķām uzsūcoša diega šuvēm.

Operācija, izmantojot dzīva donora nieri

- operācijas tehnika būtiski neatšķiras.

Operācija, izmantojot abnormālus urīnizvades ceļus

- jācenšas veidot anastomozi starp urīnvadu un urīnpūsli aizstājošiem veidojumiem, izmantojot tradicionālo tehniku [13–17].

Ieteikumi

- Transplantāta sagatavošana ir ļoti nopietna transplantācijas sastāvdaļa (C pierādījumu līmenis).
- Visā operācijas laikā īpaša uzmanība jāpievērš limfostāzes nodrošināšanai (C pierādījumu līmenis).
- Vaskulāro anastomožu novietojums atkarīgs no asinsvadu garuma un izvietojuma (C pierādījumu līmenis).
- Urīnvada un urīnpūšļa anastomozi jācenšas veidot ar antirefluksa metodi (C pierādījumu līmenis).
- Urīnpūšļa–urīnvada anastomozes stentēšana ar dubulto S veida stentu — drošākā operācijas metode (C pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Barry J. M., Fuchs E. F. Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. *Arch. Surg.*, 1978; 113: 300.

2. Brekke I. B. Management of multiple renal transplant arteries. *Transpl. Int.*, 1990; 3(4): 241.

3. Bakirtas H., Guvence N., Eroglu M. et al. Surgical approach to cases with multiple renal arteries in renal transplantation. *Urol. Int.*, 2006; 76(2): 169–172.

4. Thrasher J. B., Temple D. R., Spees E. K. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. *J. Urol.*, 1990 Nov; 144(5): 1105–1109.

5. Butterworth P. C., Horsburgh T., Veitch P. S. et al. Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. *Br. J. Urol.*, 1997; 79(4): 499–502.

6. Benoit G., Blanchet P., Eschwege P. et al. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J. Urol.*, 1996 Sep; 156(3): 881–884.

7. Mangus R. S., Haag B. W. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am. J. Transplant.*, 2004 Nov; 4(11): 1889–1896.

8. Lapointe S. P., Charbit M., Jan D. et al. Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. *J. Urol.*, 2001; 166: 1046–1048.

9. Pampaloni F., Sanchez L. J., Bencini L., Taddei G. Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation: is it safe? *Chir. Ital.*, 2002 Jan-Feb; 54(1): 115–120.

10. George P., Tan H. P., Beebe H., Ratner L. E. Successful renal transplantation after endovascular bifurcated stent graft repair of an abdominal aortic aneurysm. *Transplantation*, 2001 Aug; 72(3): 533–534.

11. Secin F. P., Rovegno A. R., Marrugat R. E. et al. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J. Urol.*, 2002; 168(3): 926–930.

12. Adams J., Güdemann C., Tönshoff B. et al. Renal transplantation in small children—a comparison between surgical procedures. *Eur. Urol.*, 2001 Nov; 40(5): 552–556.

13. Koo H. P., Bunchman T. E., Flynn J. T. et al. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. *J. Urol.*, 1999 Jan; 161(1): 240–245.

14. Riedmiller H., Gerharz E. W., Köhl U., Weingärtner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. *Transplantation*, 2000 Dec; 70(12): 1713–1717.

15. Sullivan M. E., Reynard J. M., Cranston D. W. Renal transplantation into the abnormal lower urinary tract, *BJU Int.*, 2003 Sep; 92(5): 510–515.

16. Nahas W. C., Mazzucchi E., Arap M. A. et al. Augmentation cystoplasty in renal transplantation: a good and safe option—experience with 25 cases. *Urology*, 2002 Nov; 60(5): 770–774.

17. Mendizábal S., Estornell F., Zamora I. et al. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J. Urol.*, 2005; 173(1): 226–229.

18. Vikas R., Dharnidharka M., Paolo F. et al. Kidney Transplantation in children. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371: 549–558.

Ķirurģiskās komplikācijas

5.1. Atlikta transplantāta funkcija

Atlikta nieres transplantāta funkcija ir samērā bieža (15–23% gadījumu) komplikācija agrīnā pēcoperācijas periodā. To parasti definē kā nepieciešamību pēc vismaz vienas dialīzes pirmās 7 dienas pēc transplantācijas, bet daži autori uzskata, ka šī definīcija atspoguļo reālu ainu tikai tad, ja izslēgti citi acīm redzami funkcijas trūkuma iemesli — urīnvada aizsprostojums, asinsvadu tromboze, katetra obstrukcija [1–3]. Atlikta transplantāta funkcijas riska faktori ir donora vecums >60 gadu, donora blakusslimības (arteriāla hipertensija), ishēmijas laiks >20 h, HLA nesaderība, recipienta faktori (PRA, iepriekšēja asins transfūzija, atkārtota transplantācija), imūnmehānismi.

Visbiežākā histoloģiskā atrade pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju ir akūta tubulāra nekroze, bet iespējamās arī citas patoloģiskas pārmaiņas — humorāla treme, trombotiska mikroangiopātija, kalcineirīna inhibitoru toksiskums, recipienta pamatslimības recidīvs transplantātā [1, 4]. Akūtas tubulāras nekrozes pamatā ir ishēmiski un reperfūzijas bojājumi, kas saistīti ar brīvo radikāļu koncentrāciju nierēs audos (anaerobiska metabolisma rezultāts) un superoksīda anjona un peroksīda producēšanu pēc asinsrites atjaunošanas. Šo vielu darbības dēļ notiek šūnu membrānas lipīdu peroksidācija un šūnu bojājums [5].

Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju ir lielāks akūtas tremes risks salīdzinājumā ar pacientiem ar primāru nieres transplantāta funkciju [6, 7], jo notiek ne tikai imūnsistēmas aktivācija kā atbilde uz pārstādītas nieres svešaudiem, bet arī uz šūnu bojājumu [3]. Tāpēc pacientiem ar atliktu funkciju būtu vēlams katras 6–7 dienas veikt protokola biopsiju, lai laikus diagnosticētu akūtu tremi. Atlikta transplantētās nieres funkcija saistīta ne tikai ar paaugstinātu tremes risku, bet arī ar sliktākiem transplantācijas rezultātiem.

Atkārtoti pētījumi pierādīja, ka atlikta transplantāta funkcija negatīvi ietekmē gan nieres transplantāta funkciju vēlīnā periodā, gan transplantāta dzīvildzi [8–10]. Pētījumu metaanalīzē konstatēts ka atlikta transplantāta funkcija palielina transplantāta zuduma risku par 41% [28]. Atlikta nieres transplantāta funkcijas gadījumā galvenā pacienta vadīšanas stratēģija ir turpināt hemodialīzi un balstīmūnsupresiju, kā arī laikus diagnosticēt akūtu tremi. Pacientiem, kam atlikta transplantāta funkcijas gadījumā nedeļa KNI līdz 7. dienai, akūtu tremi

konstatēja biežāk nekā pacientiem, kas saņēma KNI (30,3% vs 23,8%). Ja protokola biopsijas materiālā konstatē akūtas tremes pazīmes, lieto vispārpieņemtās tremes ārstēšanas paņēmienus [5].

Ieteikumi

- Pacientam ar atliktu nieres transplantāta funkciju vēlams turpināt standarta trīskāršo (KNI, mikofenolāts un steroidi) balstīmūnsupresiju un paralēli veikt hemodialīzi pēc indikācijām (C pierādījumu līmenis).
- Pacientam ar atliktu transplantāta funkciju katras 6–7 dienas būtu vēlams veikt nieres transplantāta biopsiju, lai laikus diagnosticētu iespējamu tremi (B pierādījumu līmenis).

5.2. Vispārējās komplikācijas

5.2.1. Asiņošana

Asiņošanu novēro 1–2% pacientu pēc operācijas. Tās riska faktori: antikoagulantu vai antiagregantu lietošana, hemodialīze pirms operācijas, heparīna pārdozēšana, multiplas nieres transplantāta artērijas. Asiņošana var būt saistīta ar iepriekšēju transplantāta biopsiju, transplantāta plīsumu (hiperakūta treme), asinsvadu anastomozes defektu, transplantāta sagatavošanas kļūdām, nepilnvērtīgu hemostāzi operācijas laikā [11–13]. Ja ir aktīva asiņošana vai liela hematoma, indicēta operatīva ārstēšana (asiņošanas avota likvidācija un hematomas evakuācija). Ja hematoma ir neliela bez aktīvas asiņošanas, iespējama konservatīva taktika.

Ieteikumi

- Rūpīga ķirurģiska tehnika operācijas laikā (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Ja operācijas brūcē asiņošana turpinās un/vai ir liela hematoma, nepieciešama operatīva ārstēšana (pierādījumu līmenis nav noteikts).

5.2.2. Pēcoperācijas brūces infekcija

Pēcoperācijas brūces infekciju konstatē līdz 5% recipientu. Visbiežāk tie ir adipozi pacienti. Citi brūces infekcijas riska faktori ir cukura diabēts, hematoma, vecums >65 gadi, treme, pārāk intensīva imūnsupresija [14, 15]. Gan profilaksei, gan ārstēšanai lieto antibakteriālu terapiju. Antibiotiskā līdzekļa izvēli nosaka katrā transplantācijas centrā biežāk sastopamie mikroorganismi un to noteiktā antibakteriālā jutība, kas laika gaitā var mainīties. Ja izveidojas abscess, indicēta operatīva iejaukšana un strutu evakuācija.

Ieteikumi

- Nepieciešama perioperatīva antibakteriāla profilakse, pamatojoties uz centrā biežāk izolētiem mikroorganismiem un to antibakteriālo jutību (B pierādījumu līmenis).

5.3. Urīnceļu komplikācijas

5.3.1. Urīna fistula

Sastopama 3–5% pacientu. Pēdējos gados, kad sāk izmantot JJ stentu, šo komplikāciju novēro retāk. Fistulas lokalizācija var būt dažāda — cistoureteroanastomozes apvidū, urīnvada vai pieloureterālā segmentā. Visbiežākais iemesls — ishēmiska nekroze (retāk mehānisks bojājums) (17). Parasti ārstēšana ir operatīva atkarā no fistulas lokalizācijas vai veido jaunu cistoureteroanastomozi, pielouretero- vai ureteroureteroanastomozi ar natīvu urīnvadu.

Ieteikumi

- Saglabāt periureterālus taukaudus, gatavojot nieri transplantācijai (C pierādījumu līmenis).
- Rūpīga ķirurģiska tehnika, veidojot anastomozi (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Saglabāt apakšējā pola asinsvadus, it īpaši artēriju (pierādījumu līmenis nav noteikts).

5.3.2. Urīna atteces traucējumi

Var būt saistīti ar ureterālu stenozi, atvilni, urīnvada saspiešanu ar rētaudiem. Izpaužas ar hidronefrozi, ko konstatē USS izmeklēšanā, un transplantāta funkcijas pasliktināšanos. Urīnvada stenoze sastopama 5% pacientu [18], un to var provocēt šaura anastomoze, urīnvada ishēmiskas pārmaiņas, CMV un poliomias vīrusinfekcija. Var attīstīties gan agrīnā, gan vēlīnā pēcoperācijas periodā. Atvilnis vairāk iespējams, ja nav lietota antirefluksa anastomozes izveidošanas tehnika (muskulārais kanāls). Rētaudi vairāk izteikti pēc iepriekšējas hematomas, infekcijas, limfocēles. Diagnostikas un terapijas taktika sastāv no šādiem posmiem: 1) nefrostomas uzlikšana, 2) anteroogrādiska pieloureterogrāfija (caur nefrostomu), lai lokalizētu sašaurinājuma vietu, garumu un pakāpi, 3) ārstēšanai lieto endoskopisku balona dilatāciju (ar lielu recidīvu skaitu), bet biežāk — operatīvu iejaukšanos, veidojot jaunu cistoureteroanastomozi, pielouretero- vai ureteroureteroanastomozi ar natīvu urīnvadu [18, 19].

Ieteikumi

- Saglabāt periureterālus taukaudus, gatavojot nieri transplantācijai (C pierādījumu līmenis).
- Rūpīga ķirurģiska tehnika, veidojot transplantāta urīnceļu anastomozi (nesašaurināt anastomozi un muskuļu tuneli) (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- JJ stenta lietošana (C pierādījumu līmenis).

5.4. Arteriālā tromboze

Arteriālas trombozes sastopamība pirmā pēcoperācijas nedēļā ir 1–5%, atkarā no centra taktikas antikoagulantu lietošanā. Nieres artērijas trombozes riska faktori ir ateroskleroze, intīmas ruptūra, artēriju sagriešana, multiplas artērijas, šaura anastomoze, bērna nieres transplantācija [20], hipovolēmija, dehidratācija un tehniskas kļūmes. Radioloģiska trombektomija iespējama tikai pirmās 12 h. Pārsvārā ārstēšana ir operatīva. Tā kā nieres transplantāts nav izturīgs pret siltuma ishēmiju, to glābt izdodas reti un parasti operācijas laikā transplantāts tiek izņemts.

Ieteikumi

- Veidot pietiekami platu transplantāta asinsvadu anastomozi (izmantojot aortas lauku) (**C** pierādījumu līmenis).
- Nieres sagatavošanas laikā pārbaudīt intīmas stāvokli (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Nepieļaut artērijas pārlikšanu vai sagriešanu (**D** pierādījumu līmenis).
- Perioperatīvā un pēcoperācijas periodā lietot antikoagulantus (heparīnu) (**B** pierādījumu līmenis).

5.5. Transplantāta artērijas stenoze

Transplantāta artērijas stenozes biežums ir ap 10% (2–38%). Par stenozes iespēju jādomā, ja ir grūti koriģējama arteriāla hipertensija vai paaugstināts seruma kreatinīns un citi iemesli izslēgti [21, 22]. Visbiežāk aizdomas par stenozi izsaka, izmeklējot transplantātu doplerogrāfiski, bet diagnozi apstiprina ar angiogrāfiju. Ārstēšana sākumā ir konservatīva, bet, ja stenoze ir vairāk par 70%, indicēta invazīva ārstēšana [23]. Sākumā lieto transluminālu dilatāciju, bet, ja neizdodas paplašināt stenozi, indicēta stentēšana vai operatīva ārstēšana — stenozes rezekcija un jaunas anastomozes veidošana [22, 28].

Ieteikumi

- Nieres sagatavošanas laikā jāpielāgo asinsvadu garums, izvietojums, pozīcija, jāpārbauda intīmas stāvoklis (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Lai novērstu nieru artērijas stenozes veidošanos, nieru transplantācijas laikā jāveido pietiekami plata anastomoze (izmantojot aortas lauku) (**C** pierādījumu līmenis).
- Stenozes korekcijai var izmantot šādas invazīvas radioloģijas metodes: dilatācija un/vai stentēšana. Ja tās ir neseismīgas, jāveic operatīva ārstēšana (**C** pierādījumu līmenis).

5.6. Transplantāta vēnas tromboze

Venozas trombozes biežums ir ap 0,5% pieaugušu recipientu un ap 2,5% — bērniem [24, 25]. Riska faktori ir hipovolēmija, šaura anastomoze, vēnas pārliedšana, bērna nieres transplantācija. Izpaužas ar nieres transplantāta funkcijas trūkumu, hematūriju vai anūriju. Diagnosticē ar USS. Ārstēšana ir operatīva (trombektomija), bet rezultāti bieži ir slikti un nereti nepieciešama transplantektomija.

Ieteikumi

- Pagarināt labās nieres vēnu ar *v. cava inferior* fragmentu (C pierādījumu līmenis).
- Veidot pietiekami platu anastomozi (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Nepieļaut asinsspiediena krišanos (pierādījumu līmenis nav noteikts).

5.7. Limfocēle

Šī komplikācija sastopama 1–20% pacientu. Predisponējošie faktori ir aptaukošanās un m-TOR inhibitoru lietošana [26]. Limfocēli diagnosticē ar USS — redzams šķidrums apkārt nieres transplantātam. Var būt asimptomātiska, bet dažreiz var veicināt nieru asinsvadu vai urīnvada saspiešanu ar transplantāta funkcijas pasliktināšanu. Pastāv arī inficēšanas iespēja. Indicēta punkcija un iegūtā materiāla bioķīmiska un bakterioloģiska izmeklēšana, lai diferencētu no urinomas vai hematomas. Nelielas asimptomātiskas limfocēles gadījumā speciāla ārstēšana nav nepieciešama. Ja limfocēle veicina transplantāta funkcijas pasliktināšanos, var būt nepieciešama operatīva iejaukšanās. Izvēles metode ir laparoskopiska limfocēles marsupializācija. Ja laparoskopija nav iespējama, lieto limfocēles drenēšanu uz vēdera dobumu ar katetru.

Ieteikumi

- Nieres sagatavošanas un operācijas laikā rūpīgi ligēt visus limfvadus (C pierādījumu līmenis).
- Limfocēles punkcija ar limfas atsūkšanu indicēta gadījumos, kad limfocēle rada kliniskus simptomus (pierādījumu līmenis nav noteikts).
- Ja atkārtota punkcija ir neefektīva, jāveic laparoskopiska vai atvērta limfocēles dobuma marsupializācija vai intraabdomināla drenāža ar ilglaika katetru (D pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Mallon D. H., Summers D. M., Bradley J. A., Pettigrew G. J. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*, 2013; 96: 885–889.
2. Jushinskis J., Trushkov S., Bicans J. et al. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplant. *Transplant. Proc.*, 2009; 41: 746–748.
3. Perico N., Cattaneo D., Sayegh M. H. et al. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*, 2004; 364: 1814–1827.
4. Johnston O., O'Kelly P., Spenser S. et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function — a comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 2270–2274.
5. Siedlecki A.¹, Irish W., Brennan D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 2279–2296.
6. Qureshi F., Rabb H., Kasiske B. L. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduced kidney allograft survival. *Transplantation*, 2002; 27; 74: 1400–1404.
7. Mikhalski D., Wissing K. M., Ghisdal L. et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation*, 2008; 85: S3–9.
8. Quiroga I., McShane P., Koo D. et al. Major effects of delayed graft function and cold ischemia time on renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 1689–1696.
9. Bronzatto E. J., da Silva Quadros K. R., Santos R. L. et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risks factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant. Proc.*, 2009; 41: 849–851.
10. Sharif A., Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *Am. J. Kid. Dis.*, 2013; 62: 150–158.
11. El Atat R., Derouiche A., Guellouz S., Gargah T., Lakhous R., Chebil M. Surgical complications in pediatric and adolescent renal transplantation. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2010; 21: 251–257.
12. Pawlicki J., Cierpka L., Król R., Ziaja J. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 2011; 43: 3013–3017.
13. Schwarz A., Gwinner W., Hiss M., Radermacher J., Mengel M., Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am. J. Transplant.*, 2005 Aug; 5(8): 1992–1996.
14. Dean P. G., Lund W. J., Larson T. S., Prieto M., Nyberg S. L., Ishitani M. B., Kremers W. K., Stegall M. D. Woundhealing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*, 2004; 77: 1555–1561.

-
15. Santangelo M. M., Clemente S., Spiezia S., Grassia F., Di Capua C., La Tessa M. G., Iovino A., Vernillo M., Galeotalanza. Wound complications after kidney transplantation in nondiabetic patients. *Transplantation Proceedings*, 2009; 41: 1221–1223.
 16. Knight R. J., Villa M., Laskey R. et al. Risk factors for impaired wound healing in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Clin. Transplant.*, 2007 Jul-Aug; 21(4): 460–465.
 17. Basić D.¹, Djokić J. H., Milutinović D. et al. Ureteral fistulae after kidney transplantation: experience with 224 cases. *Acta Chir. Jugosl.*, 2011; 58(1): 89–94.
 18. Giessing M. Transplant ureter stricture following renal transplantation: surgical options. *Transplantation Proceedings*, 2011; 43: 383–386.
 19. Asadpour A.¹, Molaei M., Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2011 Jan; 22(1): 72–74.
 20. Aktas S.¹, Boyvat F., Sevmis S. et al. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2011 Mar; 43(2): 557–561.
 21. Akbar S. A., Jafri S. Z., Amendola M. A., Madrazo B. L., Salem R., Bis K. G. Complications of renal transplantation. *Radiographics*, 2005; 25: 1335–1356.
 22. Bruno S., Remuzzi G., Ruggerenti P. Transplant renal artery stenosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 134–141.
 23. Zilinska Z.¹, Chrastina M., Trebaticky B. et al. Vascular complications after renal transplantation. *Bratisl. Lek. Listy*, 2010; 111: 586–589.
 24. Sishir Gang, Mohan Rajapurkar. Vascular complications following renal transplantation. *JNRT*, 2(1) 2009: 122–132.
 25. Keller A. K., Jorgensen T. M., Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature. *J. of Transplantation*, 2012.
 26. Zagdoun E., Ficheux M., Lobbedez T. et al. Complicated lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc.*, 2010; 42(10): 4322–4325.
 27. Yarlagadda S. G., Coca S. G., Formica R. N. et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and metaanalysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 1039–1047.
 28. Audard V., Matignon M., Hemery F. et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 95–99.

6. NODAĻA

Imūnsupresija pēc nieres transplantācijas

Imūnsupresīvā terapija jāsaņem visiem nieres transplantātu recipientiem, lai novērstu transplantētā orgāna tremi, izņemot gadījumus, kad transplantācija veikta no identiska dvīņa [1]. Imūnsupresīvo terapiju pieņemts iedalīt divās daļās: indukcijas jeb ievadimūnsupresija un balstimūnsupresija.

6.1. Ievadimūnsupresija

Ievadimūnsupresija tiek sākota pirms nieres transplantācijas vai tās laikā. Ievadimūnsupresijas mērķis ir nomākt vai modificēt T limfocītu atbildi uz svešā antigēna piedāvi. Ievadimūnsupresija tiek ordinēta, lai uzlabotu balstimūnsupresijas efektivitāti un mazinātu atsevišķu balstimūnsupresijas komponentu devu, piemēram, kalcineirīna inhibitoru vai glikokortikoīdu [1].

Ievadimūnsupresija ir ārstēšana ar bioloģisko medikamentu, interleikīna-2 receptoru antagonistu (IL2-RA) vai limfocītus nomācošu medikamentu. IL2-RA, basiliksimaba vai daklizumaba lietošana, salīdzinot ar placebo vai ievadimūnsupresijas nelietošanu, ievērojami mazina akūtas tremes un transplantāta zuduma risku [6]. IL2-RA lietošana tiek atzīta par izmaksu efektīvu [7]. IL2-RA tiek lietoti recipientiem ar zemu tremes risku [2, 9]. Reģistrēto IL2-RA raksturojums un lietošana apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Interleikīna-2 receptoru antagonisti [LTC darba grupa, pamatojoties uz 4, 5, 9]

Medikaments	Raksturojums	Deva	Ievadišanas ceļš	Piezīmes
Basiliksimabs (<i>basiliximab</i>)	Monoklonāla antivielā, kas saistās pie CD25 uz aktivētu T limfocītu virsmas	20 mg operācijas dienā un 4. pēcoperācijas dienā	I/v	Tiek lietots
Daklizumabs (<i>dacizumab</i>)	Monoklonāla antivielā, kas saistās pie CD25 uz aktivētu T limfocītu virsmas	2 mg/kg operācijas dienā un 1 mg/kg četras reizes ik 2 nedēļas	I/v	Izņemts no ražošanas

Pierādījumu par limfocītus nomācošo medikamentu drošumu un efektivitāti ir mazāk nekā par IL2-RA. Pētījumu metaanalīzē pierādīts, ka limfocītus nomācošie medikamenti stipri mazina transplantātu zudumu, salīdzinot ar placebo, un, kombinējot ar balstimūsupresiju, pagarina transplantātu dzīvildzi [8]. Limfocītus monācošie medikamenti ir gan poliklonālas (prettimocītu globulīns, anti-T limfocītu globulīns), gan monoklonālas antivielas (OKT3, alemtuzumabs, rituksimabs) [9].

OKT3 bija pirmā monoklonālā anti-CD3 antivielā, kas tika lietota ievadimūsupresijai, bet mūsu dienās tikpat kā vairs netiek lietota daudzo blakņu dēļ. Alemtuzumabs ir jauna anti-CD52 monoklonālā anti-CD52 antivielā, kas rada ātru un efektīvu T un B limfocītu, kā arī monocītu nomākumu. Tās lietošanas indikācija ir hroniska leikozē, bet nieres transplantācijas recipientiem tiek lietota *off-label* ievadimūsupresijā, lai mazinātu balstimūsupresijas medikamentu devu [10, 11]. Rituksimabs sekmīgi tiek lietots desensibilizācijas protokolos pacientiem ar augstu presensibilizāciju vai ar AB0 nesaderīgu donoru [9], bet konvencionālos nieres transplantācijas gadījumos tas nav pārāks par placebo un var pat palielināt recipientu mirstību [12].

9. tabula. Limfocītus nomācošie medikamenti [LTC darba grupa, pamatojoties uz 1, 2, 4, 9]

Medikaments	Raksturojums	Deva	Ievadišanas ceļš	Piezīmes
Prettimocītu globulīns (<i>rabbit antithymocyte globulin</i>)	Attīrīts gamma globulīns, kas iegūts no trušiem, tos imunizējot ar cilvēka timocītiem	1,5 mg/kg dienā 3–5 dienas	I/v	Tiek lietots
Anti-T limfocītu globulīns (<i>anti-human T-lymphocyte immunoglobulin from rabbits</i>)	Anti-T limfocītu Ig, kas iegūts no trušiem	2–5 mg/kg dienā 5–14 dienas	I/v	Tiek lietots
OKT3	Peļu Ig, kas saistās pie CD3 antigēna uz T limfocītu virsmas	5 mg dienā 10–14 dienas	I/v	Izņemts no apgrozības
Alemtuzumabs (<i>alemtuzumab</i>)	Humanizēta anti-CD52 panlimfocītiska anti-CD52 antivielā	30 mg operācijas dienā	I/v	Nav reģistrēts lietošanai pēc nieres transplantācijas, bet tiek lietots
Rituksimabs (<i>rituximab</i>)	Antivielā pret CD20	375 mg/m ²	I/v	Nav reģistrēts lietošanai pēc nieres transplantācijas, bet tiek lietots desensibilizācijas protokolos

Poliklonālo antivielu preparāti ir efektīvāki un biežāk lietoti ievadimūnsupresijā nekā monoklonālo antivielu preparāti [9]. Atkarā no akūtas tremes riska šķir augsta un zema imunoloģiska riska nieres transplantāta recipientus. LTC darba grupa, pamatojoties uz KDIGO, Eiropas nieru labas prakses (*European Renal Best Practice*) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijām [1–3], pētījumiem un pieredzi, vienojās par augsta imunoloģiska riska pacientiem uzskatīt pacientus ar kaut vienu šādu faktoru:

- 4 un vairāk HLA antigēnu nesakritība ar donoru;
- HLA DR antigēna nesakritība ar donoru;
- atkārtota nieres transplantācija;
- PRA >30% kaut vienu reizi;
- asins grupu nesaderība ar donoru.

Pārējie recipienti jāuzskata par zema imunoloģiska riska pacientiem. Pacientiem ar augstu imunoloģisko risku mazāk akūta treme attīstās, ja ievadimūnsupresijā tiek lietotas poliklonālās antivielas [13–15]. Tomēr poliklonālo antivielu lietošana var būt gan saistīta, gan nesaistīta ar augstāku audzēju un infekciju risku vēlākā pēctransplantācijas periodā, jo pētījumu dati ir pretrunīgi [16–18]. Limfocītus nomācošo medikamentu raksturojums un lietošana apkopoti 9. tabulā.

Ieteikumi

- Ievadimūnsupresija jāsāk pirms nieres transplantācijas vai tās laikā (**A** pierādījumu līmenis).
- IL2-RA lietošana, salīdzinot ar placebo, stipri mazina akūtas tremes un transplantāta zuduma risku (**A** pierādījumu līmenis).
- Zema imunoloģiskā riska recipientiem ievadimūnsupresijai jālieto IL2-RA (**A** pierādījumu līmenis).
- Augsta imunoloģiskā riska recipientiem ievadimūnsupresijai jālieto poliklonālās antivielas (**B** pierādījumu līmenis).

6.2. Balstimūnsupresija

Balstimūnsupresijas medikamenti tiek ordinēti, lai novērstu tremi un saglabātu transplantāta funkciju daudzus gadus, tāpēc tie jālieto ilgstoši. Mūsdienu standarta balstimūnsupresijas protokoli nodrošina labu efektivitāti un panesību [2], tomēr optimālais protokols joprojām nav noteikts [19]. Vairumam recipientu balstimūnsupresijas protokols sastāv no šādu medikamentu kombinācijas:

- kalcineirīna inhibitora (KNI) (ciklosporīna vai takrolīma),
- mikofenolāta (mikofenolāta mofetila (MMF)) vai mikofenolskābes (EC-MPS),
- ar vai bez kortikosteroīdiem (prednizolons vai metilprednizolons).

Tomēr aizvien tiek meklēti protokoli, kuros varētu neiekļaut nefrotoksiskos KNI, un to vietā tiek ordinēti mTOR inhibitori (sirolīms vai everolīms) [1–3].

Vislielākais akūtas tremes risks ir pirmajos trīs mēnešos pēc transplantācijas, tāpēc tad tiek noteikti augstāki imūnsupresīvo medikamentu līmeņa tiecamlīmeņi. Nopietnākās imūnsupresīvo medikamentu blaknes (infekcija un malignitāte) atkarīgas no kopējā imūnsupresijas līmeņa, nevis kāda konkrēta medikamenta, tāpēc ir svarīgi imūnsupresīvo medikamentu devu laikus mazināt un pusgadu pēc operācijas sasniegt ilgstošu balstimūnsupresijas līmeni [19].

Kalcineirīna inhibitori (KNI)

Klīniskā praksē pieejami divi kalcineirīna inhibitori — ciklosporīns un takrolīms. Ciklosporīns tika ieviests pirmais, bet pēdējos gados ir tendence plašāk lietot takrolīmu, jo pētījumu metaanalīzē pierādīts tā pārākums pār ciklosporīnu, mazinot akūtas tremes incidenci [20]. Jo agrāk tiek sasniegts kalcineirīna inhibitoru terapeitiskais tiecamlīmenis, jo efektīvāk tie pasargā no tremes. Teorētiski KNI varētu palielināt atlikta transplantāta funkcijas incidenci, bet vairākos pētījumos netika konstatēta atšķirība atlikta funkcijas incidencē, sākot ciklosporīna lietošanu agrīni vai to atliekot [1]. Kombinējot ar MMF, takrolīms efektīvāk novērš arī subklīniskas tremes incidenci [21].

Kalcineirīna inhibitoru dozēšana ir svarīgs klīniskās prakses brīdis, jo to nepietiekama deva izraisa tremi, bet pārlietu liela deva — infekciozas komplikācijas [1, 4]. Ciklosporīna sākumdeva ir 5 mg/kg divreiz dienā, bet takrolīma — 0,5 mg/kg divreiz dienā [9, 19]. Lai uzturētu pastāvīgāku takrolīma līmeni asinīs un uzlabotu pacientu līdzestību, klīniskā praksē ieviesta vienreiz dienā lietojama ilgstošas darbības takrolīma zāļu forma un tās sākumdeva ir 0,1 mg/kg dienā. Pētījumos pierādīts, ka, lietojot ilgstošas darbības takrolīmu, uzlabojas pacientu līdzestība medikamentu ieņemšanas režīmam [44, 46] un mazinās *intra-patient* variabilitāte takrolīma farmakokinētikas profilā [43, 45]. Tādējādi tiek ietekmēti abi galvenie faktori, kas nosaka nieres transplantācijas iznākumu ilglaikā, ļaujot prognozēt labāku transplantātu dzīvildzi. No otrās pēctransplantācijas dienas kalcineirīna inhibitorus dozē pēc tiecamlīmeņa asinīs, un tie apkopoti 10. un 11. tabulā.

10. tabula. Ciklosporīna tiecamlīmenis [LTC darba grupa, pamatojoties uz 9, 19]

Laiks pēc transplantācijas	Tiecamlīmenis (C_0)
0–3 mēneši	150–300 ng/ml
3–6 mēneši	125–150 ng/ml
>6 mēneši	75–125 ng/ml

11. tabula. Takrolīma tiecamlīmenis [LTC darba grupa, pamatojoties uz 9, 24]

Laiks pēc transplantācijas	Tiecamlīmenis asinīs (C_0)
0–6 mēneši	8–10 (15) ng/ml
>6 mēneši	5–8 ng/ml

Pacientiem, kas ievadimūnsupresijā saņēmuši poliklonālās limfocītus nomācošās antivielas, takrolima tiecamlīmenis pirmā mēnesī pēc transplantācijas ir 7–10 ng/ml [9]. *Symphony* pētījumā [23] labāka transplantātu funkcija un dzīvildze, kā arī zemāka akūtas tremes incidence tika novērota pacientiem ar mazas devas takrolimu (tiecamlīmenis 3–7 ng/ml) balstterapijā, tomēr pēc daudzu centru pieredzes apkopojuma *Collaborative Transplant Study* [24] takrolima tiecamlīmenim nevajadzētu būt zemākam par 5 ng/ml.

Antiproliferatīvie medikamenti

Klīniskā praksē pieejami divi antiproliferatīvi medikamenti — mikofenolskābe un azatioprīns. Mikofenolskābe pieejama divu veidu preparātos — mikofenolāta mofetils (MMF) un zarnās šķīstošs mikofenolskābes nātrijs (EC-MPS). Mikofenolāta mofetila efektivitāte pierādīta vairākos labas kvalitātes klīniskos pētījumos, gan kombinējot ar ciklosporīnu, gan takrolimu [25, 26]. MMF jūtami mazina akūtas tremes un transplantāta zuduma risku, salīdzinot ar azatioprīnu [27]. Samērā bieža MMF blakne ir kuņģa un zarnu trakta funkcionāli traucējumi. Lai tos novērstu, tika radīta zarnās šķīstoša mikofenolskābes nātrijs zāļu forma, kas ir terapeitiski ekvivalenta MMF [28], bet ar mazāk blaknēm [29, 30].

Ja pacients nepanes arī zarnās šķīstošo mikofenolskābes nātrijs sāli, var veikt mikofenolskābes aizstāšanu ar azatioprīnu [19]. Tas jā dara arī pacientēm, kas plāno grūtniecību, vai vīriešiem, kas vēlas kļūt par tēviem, jo MMF un mikofenolskābe ir teratogēni. Medikamentu nomaiņa jāveic vismaz 6 nedēļas pirms plānotās grūtniecības iestāšanās [2]. Tomēr azatioprīns balstimūnsupresijas protokolos mūsu dienās tiek lietots reti [31]. MMF deva parasti ir 2 g dienā, sadalot 2 vai 4 reizes devās, un medikamenta līmenis asinīs netiek monitorēts, jo tas (C_0) vāji korelē ar *area under the curve* (AUC) [32]. Ja balstimūnsupresijas protokolā MMF tiek kombinēts ar takrolimu, no 5. līdz 14. pēcoperācijas dienai MMF deva jāmazina līdz 1 g dienā, jo takrolims traucē mikofenolskābes enterohepatisko recirkulāciju [19]. Mikofenolskābes 360 mg zarnās šķīstošās tabletes atbilst 500 mg MMF tabletēm, tāpēc mikofenolskābes deva parasti ir 1440 mg vai, kombinējot ar takrolimu, — 720 mg dienā, dalot 2 reizes devās. Azatioprīna deva parasti ir 1–3 mg/kg dienā vai 100–150 mg dienā [27].

Steroīdi

Kortikosteroīdi ir pirmie imūnsupresīvie medikamenti, kas tika lietoti balstterapijā. Mūsu dienās katrā transplantācijas centrā ir savs kortikosteroīdu dozēšanas protokols, bet, apvienojot publicētos protokolus, vairumā centru kortikosteroīdu ievadīšanu sāk ar metilprednizola intravenozu devu 500 mg nieres transplantācijas dienā, 250 mg pirmā pēcoperācijas dienā, 125 mg otrā pēcoperācijas dienā. No trešās pēcoperācijas dienas prednizolonu lieto perorāli, sākot ar 0,5 mg/kg un devu reducējot ik 5–7 dienas straujāk vai ne tik strauji [4, 5, 19]. Steroīdiem ir daudz blakņu, ieskaitot hiperlipidēmiju, hipertensiju, glikoztolerances traucējumus, kataraktu un osteopo-

rozi, kas mudina rast protokolus, kuros tos varētu neieklāut. Blakņu risks ir devatkarīgs un korelē ar pacienta vecumu un vispārējo stāvokli pirms transplantācijas [1].

Citu asociāciju vadlīnijās [1, 2] un pētījumu analizēs [33, 35, 36] nav vienota viedokļa, kad un vai vajadzētu kortikosteroīdu lietošanu atcelt pavisam. Akūta treme tiek novērota statistiski ticami biežāk, ja steroīdu lietošanas atcelšana pirmā nedēļā pēc operācijas tiek veikta recipientiem, kam balstimūnsupresijas protokols ietver ciklosporīnu [35, 36], bet ne takrolimu [32, 35]. Steroīdu lietošanas atcelšana pirmā nedēļā pēc operācijas bija saistīta ar daudz retāku pēctransplantācijas diabēta un hiperlipidēmijas attīstību, kā arī mazāku vajadzību pēc hipotensīviem medikamentiem [32, 33, 35]. Pacientu un transplantātu dzīvildze neatšķīrās, ja steroīdu lietošana tika atcelta pirmā nedēļā pēc transplantācijas vai turpināta [32, 36]. Ja steroīdu lietošanas atcelšana tika veikta 6.–12. mēnesī pēc transplantācijas, novēroja transplantātu un pacientu dzīvildzes uzlabošanos [34, 37].

Recipientiem ar diabētisku vai hipertensīvu nefropātiju, kā arī nieru policistozī steroīdu lietošanas turpināšana pēc pirmā gada statistiski ticami palielina kardiovaskulāras nāves risku ar funkcionējošu transplantātu [36]. Pacientiem ar glomerulonefrītu steroīdu lietošanu nevajadzētu atcelt, palielināta glomerulonefrīta recidīva riska transplantātā dēļ, jo viņiem lietošanas atcelšana neietekmē ne transplantātu, ne pašu dzīvildzi [37].

mTOR inhibitori

Klīniskā praksē pieejami divi *mammalian target of rapamycin* (m-TOR) inhibitori — sirolims un everolims, kas abi nomāc limfocītu proliferāciju un diferenciāciju. Abiem ir līdzīgas blaknes (kavēta brūču dzīšana, hiperholesterinēmija, proteinūrija) [1, 39]. Sirolimam ir ilgāks pusizvades laiks, un tas tiek dozēts vienreiz dienā, bet everolims — divreiz dienā [2]. mTOR inhibitoriem jāmonitorē tiecamlīmenis asinīs, jo tiem ir šaurs terapeitiskais logs. Sirolima sākumdeva ir 6 mg pirmā dienā un 2 mg no otrās dienas ar tiecamlīmeni 5–15 ng/ml, everolima sākumdeva ir 1,5 mg dienā divās devās ar tiecamlīmeni 3–8 ng/ml.

Pētījumos, kuros KNI balstimūnsupresijā tika aizstāti ar m-TOR inhibitoriem, akūtas tremes incidence neatšķīrās, kreatinīna līmenis serumā bija labāks, bet mielosupresija — spilgtāka (biežāk attīstījās leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija). Pētījumos, kuros mikofenolāts balstimūnsupresijā tika aizstāts ar m-TOR inhibitoru, novēroja retāku akūtu tremi un CMV infekciju, bet spilgtāku hiperholesterinēmiju. Pacientu un transplantātu dzīvildze nevienā konversijas protokolā neatšķīrās [39].

Sākotnējā balstimūnsupresijā pēc operācijas m-TOR inhibitorus nevar iekļaut, jo tad to efektivitāte ir zemāka un tie rada vairāk blakņu, it īpaši biežāka ir limfocēle un brūces dzišanas traucējumi [23, 40]. Tomēr vēlīnā pēctransplantācijas periodā, t. i., ja pagājuši trīs un vairāk mēneši pēc operācijas, m-TOR inhibitori ir vērā ņemama alternatīva, it sevišķi pacientiem, kam diagnosticēts KNI nefrotoksiskums [1, 2, 41, 42]. Antiproliferatīvo īpašību dēļ m-TOR inhibitori indicēti recipientiem, kam pēctransplantācijas periodā attīstās malignitāte vai ir liels tās risks [2].

Belatacepts

Belatacepts ir pirmais jaunas imūnsupresīvo medikamentu klases pārstāvis. Šie medikamenti vērsti pret specifiskām kostimulācijas molekulām un ceļiem. ASV belatacepts licencēts lietošanai nieru transplantācijā kopš 2011. gada [47]. Belatacepts ir balstimūnsupresijas medikaments, kas indicēts tremes profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuri ir EBV seropozitīvi. Tas tiek lietots protokolos ar basiliksimabu, mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem [4]. Belatacepts saistās pie CD80 un CD86 uz antigēnpiedāves šūnu virsmas un tādējādi bloķē CD28 vadīto T limfocītu kostimulāciju. Belatacepta deva ir 10 mg/kg intravenozi 1. un 5. dienā pēc transplantācijas, otrās un ceturtās nedēļas beigās, tad katras 4 nedēļas līdz 12. nedēļas beigām. No 16. nedēļas belatacepta infūzija jāveic ik 4 nedēļas pa 5 mg/kg. Pacientiem, kas saņem belataceptu, ir jūtami paaugstināts pēctransplantācijas limfoproliferatīvās slimības risks, tāpēc tas kontraindēts recipientiem, kas ir EBV seronegatīvi. Pētījumos par belatacepta drošumu un efektivitāti *de novo* nieru transplantāta recipientiem tika novērota augstāka akūtas tremes incidence, bet labāks GFĀ gan vienu, gan trīs gadus pēc operācijas, salīdzinot ar recipientiem, kas saņēma ciklosporīnu [48, 49]. 2014. gadā belatacepts Latvijā vēl nav pieejams.

Ieteikumi

- Sākotnējam balstimūnsupresijas protokolam jābūt medikamentu kombinācijai, kas sastāv no kalcineirīna inhibitora un antiproliferatīvā medikamenta ar vai bez kortikosteroīdiem (**B** pierādījumu līmenis).
- Kalcineirīna inhibitora lietošana jāsāk pirms vai 24 h laikā pēc nieru transplantācijas (**B** pierādījumu līmenis).
- Augsta imunoloģiskā riska pacientiem izvēles kalcineirīna inhibitors ir takrolims (**A** pierādījumu līmenis).
- Takrolima ilgstošas darbības zāļu forma ir pārāka par divreiz dienā dozējamo formu (**B** pierādījumu līmenis).
- Visiem recipientiem izvēles antiproliferatīvais medikaments ir mikofenolāts (**B** pierādījumu līmenis).
- Steroīdi ir standarta perioperatīvās aprūpes protokola sastāvdaļa (**A** pierādījumu līmenis).
- Steroīdu lietošanas atcelšana pirmā nedēļā pēc operācijas mazina steroīdiem raksturīgo blakņu (hiperglikēmija, hiperlipidēmija, hipertensija) incidenci (**A** pierādījumu līmenis).
- Steroīdu lietošanas atcelšana pirmā gadā pēc operācijas ir vēlama, ja balstimūnsupresijas protokols ietver kalcineirīna inhibitoru un mikofenolātu, izņemot pacientiem ar glomerulonefrītu (**B** pierādījumu līmenis).
- mTOR inhibitoru lietošanu var sākt, ja operācijas brūce ir sadzijusi (**B** pierādījumu līmenis).
- KNI var aizstāt ar mTOR inhibitoru vēlīnā pēctransplantācijas periodā (**A** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl. 3): 6–20.
2. Kalbe T., Alcaraz A., Budde K. et al. Guidelines on renal transplantation. *Eur. Association of Urology*, 2009: 55–60.
3. Abramowicz D., Claas F., Heeman U. et al. ERBP guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28 (Suppl. 2): ii1-71.
4. Textbook of organ transplantation. 1st ed. Edited by A. D. Kirk, S. J. Knechtle, C. P. Larsen et al. 2014.
5. Halloran P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 2715–2729.
6. Webster A. C., Playford E. G., Higgins G. et al. Interleukin-2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a metaanalysis of randomized trials. *Transplantation*, 2004; 77: 166–176.
7. Morton R. L., Howard K., Webster A. C. et al. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 2258–2269.
8. Szczech L. A., Berlin J. A., Aradhye S. et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997; 8: 1711–1777.
9. Vella J., Brennan D. C. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. UpToDate Jun 2014. www.uptodate.com
10. Kirk A. D., Hale D. A., Mannon R. B. et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation*, 2003; 76: 120–129.
11. Kaufman D. B., Leventhal J. R., Axelrod D. et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction — long-term results. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 2539–2548.
12. Tyden G., Ekberg H., Tufveson G., Mjornstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplantation*, 2012; 94: e21-e22.
13. Pallardo Mateu L. M., Calabuig S. A., Plaza C. L., Esteve F. A. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19 (Suppl. 3): iii38-42.
14. Mote A., Figueiredo A., Cunha M. F. et al. Risk factors for acute rejection in 806 cyclosporine-treated renal transplantants: a multivariate analysis. *Transplant. Proc.*, 2003; 35: 1061–1063.
15. Gurk-Turner C., Airee R., Philosophe B. et al. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2008; 85: 1425–1430.

16. Laftavi M. R., Alnimri M., Weber-Shrikant E. et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up. *Transplant. Proc.*, 2011; 43: 458–461.
17. Brennan D. C., Schnitzler M. A. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1736–1738.
18. Cheriikh W. S., Kauffman H. M., McBride M. A. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*, 2003; 76: 1289–1293.
19. Hardinger K., Brennan D. C. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. UpToDate Apr 2014, www.uptodate.com
20. Webster A., Wooddroffe R. C., Taylor R. S. et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; 4: CD003961.
21. Rowahani A. T., Scholtern E. M., Bemelman F. No difference in degree of interstitial Sirius red-stained area in serial biopsies from area under concentration-over-time curves-guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 305–312.
22. Ekberg H., Grinyo J., Nashan B. et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 560–570.
23. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357: 2562–2575.
24. CTS Newsletter 1:2014. Tacrolimus trough levels and kidney graft survival. <http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2014>
25. Halloran P., Mathew T., Tomlanovich S. et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*, 1997; 63: 39–47.
26. Miller J., Mendez R., Pirsch J. D., Jensik S. C. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 2000; 69: 875–880.
27. Knight S. R., Russell N. K., Barcena L., Morris P. J. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation*, 2009; 87: 785–794.
28. Salvadori M., Holzer H., de Mattos A. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 231–236.
29. Chan L., Mulgaonkar S., Walker R. et al. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from

mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*, 2006; 81: 1290–1297.

30. Langone A. J., Chan L., Bolin P. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*, 2011; 91: 470–478.

31. Meier-Kriesche H. U., Li S., Gruessner R. W. et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 1111–1131.

32. Ter Meulen C. G., van Riemsdijk I., Hene R. J. et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 803–810.

33. Pascual J., Quereda C., Zamora J. et al. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation*, 2004; 78: 1548–1556.

34. Opelz G., Dohler B., Laux G. Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 720–728.

35. Pascual J., Zamora J., Galeano C. et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009; 1: CD005632.

36. Pascual J., Royuela A., Galeano C. et al. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012; 27: 825–832.

37. Opelz G., Dohler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2013; 13: 2096–2105.

38. Kukla A., Chen E., Spong R. et al. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids. *Transplantation*, 2011; 91: 1386–1391.

39. Webster A. C., Lee V. W., Chapman J. R., Craig J. C. 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: 1234–1248.

40. Flechner S. M., Glyda M., Cockfield S. et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 1633–1644.

41. Budde K., Becker T., Arns W. et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 837–847.

42. Mulay A. V., Cockfield S., Stryker R. et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation*, 2006; 82: 1153–1162.

-
43. Alloway R., Steinberg S., Khalil K. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf — based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 867–870.
 44. Kuypers D., Peeters P. C., Sennesael J. J. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*, 2013; 95: 333–340.
 45. Wu M. J., Cheng C. Y., Chen C. H. et al. Lower variability of tacrolimus trough concentrations after conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2011; 92: 648–652.
 46. Guirado L., Cantarell C., Franco A. et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 1965–1971.
 47. Food and Drug Administration. www.accessdata.fda.gov
 48. Vincenti F., Charpentier B., Vanrenterghem Y. et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am. J. Transplant.*, 2010; 10: 535–546.
 49. Pestana J. O., Grinyo J. M., Vanrenterghem Y. et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am. J. Transplant.*, 2012; 12: 630–639.

Imunoloģiskās komplikācijas

Nieru transplantācijas galvenā imunoloģiskā komplikācija ir transplantāta treme. Atkarā no ātruma, kāda treme attīstās, pastāv hiperakūta, akūta un hroniska treme [1, 2].

7.1. Hiperakūta treme

Hiperakūta treme parasti attīstās minūšu laikā vai tūlīt pēc asinsvadu spaigļu atbrīvošanas operācijas gaitā. Nieres transplantāts kļūst ļengans un tā virsma raiba, nevis nokrāsojas sārts kā normālas perfūzijas gadījumā. Hiperakūtu tremi rada citotoksiskās donoram specifiskās antivielas (DSA), kas parasti vērstas pret HLA I klases antigēniem uz transplantāta endotēlijšūnu virsmas [4, 5]. Progresējoša DSA izgulsnēšanās sīkos asinsvados aktivē komplementa kaskādi un koagulācijas faktorus. Leikocīti pielīp pie endotēlijšūnām kamoliņos un peritubulāros kapilāros, radot akūtu iekaisumu (glomerulīts un kapilarīts). Ja hiperakūta treme ir sākusies, parasti to apturēt vairs nav iespējams. Endotēlijšūnu nekroze, trombocītu un fibrīna depozīti un lokāla hiperkoagulācija rada kortikālu un stipru akūtu tubulāru nekrozi [4]. Urīna izdales nav, transplantāts kļūst melns lielo asinsvadu trombozes dēļ, kas kombinējas ar patēriņa trombocitopēniju un anēmiju. Operācija jābeidz ar transplantektomiju [2].

Hiperakūtu tremi sākotnēji konstatēja transplantācijās, kas tika veiktas, neraugoties uz pozitīvu citotoksisko *cross-match* testu [6], kas mūsu dienās ir kontraindikācija nieres transplantācijai. Tāpēc hiperakūta treme vairs netiek novērota, izņemot ļoti retus gadījumus, kad nav noteiktas DSA, kas vērstas pret ne-HLA antigēniem, piemēram, antiendoteliālās antivielas [7].

Ieteikumi

- Lai nepieļautu hiperakūtu tremi, nieres transplantācija pozitīva CDC *cross-match* testa gadījumā ir kontraindicēta (**B** pierādījumu līmenis).

7.2. Akūta treme

Akūta treme ir strauja nierēs transplantāta funkcijas pasliktināšanās, kas saistīta ar specifiskām patoloģiskām pārmaiņām transplantātā. Akūta treme ir galvenais nierēs transplantāta disfunkcijas cēlonis. Vairumā gadījumu akūtu tremi var izārstēt, bet tikai daļai transplantātu funkcija atgriežas pirmstremes līmenī [8, 9]. Akūta treme negatīvi ietekmē transplantātu dzīvildzi un ir galvenais priekšnoteikums intersticiālas fibrozes un tubulāras atrofijas attīstībai nākotnē [10, 12, 13]. Atkarā no patoģenētiskā mehānisma un konstatētām histoloģiskām pārmaiņām akūtu tremi iedala šādi:

- akūta celulāra jeb T šūnu vadīta treme;
- akūta humorāla jeb antivielu vadīta treme [3].

Pastāv gadījumi, kad ir grūti atšķirt akūtu humorālu un smagu akūtu celulāru tremi un abi šie procesi var norisēt vienlaikus. Pastāv arī uzskats, ka akūta humorāla treme nevar attīstīties, ja vienlaikus vai pirms tam nav notikusi T limfocītu aktivācija [2, 11].

Akūtas tremes incidence laika gaitā ir ļoti mazinājusies. 20. gadsimta 80. gados 50–60% recipientu tika diagnosticēta vismaz viena akūta treme, turpretim nierēs transplantātu recipientiem, kam operācija veikta pēc 2005. gada, akūtu tremi konstatē ap 20% gadījumu, ja transplantācija bijusi no miruša donora, un apmēram 17% gadījumu, ja no dzīva donora [8]. Citi autori ziņo par vēl zemāku akūtas tremes incidenci — 10–15% [18], bet treme kļuvusi smagāka un rezistentāka pret terapiju. Vairumā gadījumu akūta treme attīstās pirmajā pusgadā pēc operācijas, visvairāk pirmā mēneša laikā [9]. Ja akūta treme attīstās pēc pirmā pusgada, pieņem, ka tā ir nelīdzestības vai pārāk agresīvas imūnsupresijas redukcijas sekas [2, 8].

Klasiskie akūtas tremes simptomi ir drudzis, nespēks, sāpes locītavās, oligūrija, sāpīgs un/vai pietūcis nierēs transplantāts. Mūsu dienās, kad vairums pacientu balstīmsupresijā saņem KNI, šādus simptomus novēro reti, izņemot gadījumus, kad pacients pārtraucis imūnsupresijas medikamentu lietošanu pilnībā. Tāpēc tagad vienīgais akūtas tremes simptoms parasti ir pieaudzis kreatinīna līmenis serumā. Reizēm var būt leukocitūrija un/vai proteinūrija.

Akūtai tremi nav arī specifisku radioloģisku pazīmju. Ultrasonoskopijā konstatē transplantāta palielināšanos, kortikomedulārās robežas izžušanu, izteiktas hipoehogēniskas piramīdas un mazinātu sinusa ehogenitāti. DoplerUSS konstatē palielinātu rezistences indeksu ($>0,7$), bet visas iepriekš minētās pazīmes var novērot arī akūtas tubulāras nekrozes, akūta transplantāta pielonefrīta, nierēs vēnas oklūzijas un ciklosporīna toksiskuma gadījumā [8]. Akūtas tremes diagnozes apstiprināšanai jāveic transplantāta punkcijas biopsija un iegūtā materiāla histoloģiska izmeklēšana. Pēc morfoloģiski konstatētām pārmaiņām akūtu tremi iedala smaguma pakāpēs, kas sakārtotas Banfa klasifikācijā (sk. 12. tab.). Banfa klasifikācija vairākas reizes ir grozīta, un pašlaik ir spēkā 2007. gada redakcija [14–17].

12. tabula. 2007. gada Banfa klasifikācija

1. Norma — histoloģiski normāla aina
2. Antivielu vadītas pārmaiņas — var būt vienlaikus ar 3., 4., 5. un 6. kategoriju. <u>C4d depoziiti bez morfoloģiskām akūtas tremes pazīmēm.</u> Raksturīgi C4d depoziiti, cirkulējošas DSA, bet nav akūtas vai hroniskas celulāras vai akūtas humorālas tremes pazīmes. <u>Akūta humorāla treme:</u> I tips — akūtai tubulārai nekrozei līdzīga histoloģiskā aina (C4d pozitīva) ar minimālu iekaisumu; II tips — kapilarīts un glomerulīts ar margināciju un/vai trombozi (C4d pozitīvs); III tips — transmurāls artēriju iekaisums/fibrinoidālas pārmaiņas (C4d pozitīvas). Hroniska aktīva humorāla treme — ietver glomerulu dubultkontūras un/vai peritubulāro kapilāru bazālās membrānas dubultošanās, un/vai intersticiālu fibrozi/tubulāru atrofiju, un/vai artēriju intīmas fibrozu sabiezēšanu.
3. Minimālas pārmaiņas — rada aizdomas par akūtu celulāru tremi, jo iekļauj šādas kategorijas (t1, t2 vai t3 ar i0 vai i1, kur "t" apzīmē tubulītu un "i" — intersticiālu iekaisumu) bez intīmāla arterīta (apzīmē ar "v") pazīmēm. Var būt vienlaikus ar 2., 5. un 6. kategoriju.
4. T šūnu vadīta treme — var būt vienlaikus ar 2., 5. un 6. kategoriju. <u>Akūta celulāra treme:</u> IA — nozīmīgs intersticiāls iekaisums (skarti >25% parenhīmas, i2 vai i3) un fokāls tubulīts (t2); IB — nozīmīgs intersticiāls iekaisums (skarti >25% parenhīmas, i2 vai i3) un izteikts tubulīts (t3); IIA — viegls vai vidējs arterīts (v1); IIB — izteikts arterīts, kas saistīts ar >25% lūmena zudumu (v2); III — transmurāls arterīts un/vai arteriāla fibrinoīda nekroze saistībā ar asinsvadu limfocitāru iekaisumu (v3). Hroniska aktīva celulāra treme — hroniska transplantāta arteriopātija, kam raksturīga artēriju intīmas fibroze ar mononukleāro šūnu infiltrāciju un neointīmas veidošanās.
5. Intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija bez norādēm par specifisku etioloģiju. Iepriekš sauca par hronisku transplantāta nefropātiju.
6. Citas pārmaiņas — kalcineirīna inhibitoru toksiskums, hroniska obstrukcija, pielonefrīts, vīrusinfekcijas un arteriālās hipertensijas radītas pārmaiņas.

Ieteikumi

- Pacientiem ar aizdomām par akūtu tremi jāveic transplantāta punkcijas biopsija diagnozes apstiprināšanai (**A** pierādījumu līmenis).
- Ja pēc tremes terapijas kreatinīns serumā neatgriežas pirmstremes līmenī, jāveic atkārtota punkcijas biopsija (**D** pierādījumu līmenis).

7.2.1. Akūta celulāra treme

Akūtu celulāru tremi galvenokārt vada T limfocīti, kas pārņem nieru interstīciju un kanāliņus. Par to liecina kreatinīna līmeņa pieaugums serumā un tipiskās histoloģiskās pārmaiņas [3]. Akūtas celulāras tremes terapiju vienmēr

sāk ar kortikosteroīdu "pulsu" (t. i., apmēram 5 mg/kg (250–500 mg) metilprednizolona intravenozi 3–5 dienas pēc kārtas) [10]. Šādi var izārstēt 60–70% akūtas celulāras tremes gadījumu. Par veiksmīgi izārstētu akūtu celulāru tremi liecina kreatinīna līmeņa normalizēšanās serumā, kas sākas piecu dienu laikā no terapijas sākšanas [19]. Paraleli kortikosteroīdu pulsterapijai jāpārskata balstīmūnsupresijas medikamenti un to devas. Ja ciklosporīnu aizstāj ar takrolimu, tremes izārstēšanas iespēja palielinās (93% vs 64%) [20].

Ja kreatinīna līmenis serumā nemazinās 5–7 dienu laikā, treme jāuzskata par steroīdrezistentu un jāārstē ar limfocītus nomācošām antivielām [10]. Lietojot poliklonālās limfocītus nomācošās antivielas, izdodas izārstēt 75–100% akūtas celulāras tremes gadījumu [21, 22]. Pretlimfocītu globulīnu lieto pa 1,5 mg/kg dienā 5–7 dienas, pretlimfocītu globulīnu lieto pa 3–4 mg/kg dienā 5–14 dienas [2]. Parasti kreatinīna līmenis serumā sāk mazināties dažu dienu vai nedēļas laikā pēc terapijas sākšanas. Terapijas laikā ar ATG jāmazina balstīmūnsupresijas medikamentu devas [10]. Monoklonālās antivielas akūtas celulāras tremes terapijā tiek lietotas retāk. Lielākajā pētījumā par alemtuzumaba efektivitāti pacientiem, kas attīstījās akūta treme, saņemot monoterapiju ar takrolimu, akūta treme tika izārstēta 63% gadījumu [34]. Salīdzinot ar steroīdiem, antiviēlu preparāti efektīvāk nomāc pirmo akūtās tremes epizodi (RR 0,57) un novērš transplantāta zudumu (RR 0,74) [21].

Ieteikumi

- Izvēles līdzeklis akūtas celulāras tremes terapijā ir kortikosteroīdi (**D** pierādījumu līmenis).
- Limfocītus nomācošās antivielas jālieto steroīdrezistentas vai atkārtotas akūtas celulāras tremes terapijā (**C** pierādījumu līmenis).
- Minimāla akūta treme jāārstē kā akūta celulāra treme (**D** pierādījumu līmenis).

7.2.2. Akūta humorāla treme

Akūtu humorālu tremi galvenokārt vada anti-HLA antivielas (donoram specifiskas). Anti-HLA antivielas var būt jau esošas vai veidoties *de novo* pēc nieres transplantācijas. Ja akūtu tremi izraisa jau esošas antivielas, to diagnosticē vidēji 10. dienā pēc operācijas, bet ja antivielas veidojas *de novo* — pirmajos trīs mēnešos pēc operācijas. Lai diagnosticētu akūtu humorālu tremi, jābūt trim pazīmēm: 1) morfoloģiskām akūta audu bojājuma pazīmēm, kas iekļauj mikrotrombus kamoliņos, mezangiolīzi, glomerulītu un/vai kapilārītu ar neitrofilo leukocītu, makrofāgu un limfocītu infiltrāciju, 2) cirkulējošām DSA un 3) imunoloģiskiem pierādījumiem par antiviēlu vadīto procesu (komplementa 4 frakcijas depozi-tiem (C4d) transplantātā) [23]. Transplantāta glomerulopātija (glomerulu bazālās membrānas dubultošanās) vairāk norāda uz hroniskām pārmaiņām.

Akūta humorāla treme attīstās ātri (dažu dienu laikā) un izraisa transplantāta zudumu, ja netiek agresīvi ārstēta. Pārsteidzoši, bet šai agresīvai terapijai akūta humorāla treme pakļaujas (~90% gadījumu) un akūtā periodā novēro tikai dažu transplantātu zudumu. Dažādās klīniskās terapijā tiek izmantoti dažādi protokoli, ko galvenokārt nosaka pieejamie medikamenti un finanšu līdzekļi. Protokolos izmanto 1) līdzekļus, kas mazina antivielu daudzumu: plazmas apmaiņas vai plazmaferēzes procedūras ar kombināciju vai bez tās ar mazu devu IVIg (100 mg/kg), lielas devas intravenozo imūnglobulīnu (1–2 g/kg), rituksimabu (standarta deva 375 mg/m² ik nedēļu 4 reizes, bet tiek izmantota arī tikai viena deva 375 vai 500 mg, vai pat vēl mazāka deva 100–200 mg), bortezomabu (1,5 mg/kg 4 reizes *i/v*), 2) līdzekļus, kas mazina transplantāta bojājumu: ekulizumabu (600 mg reizes deva) un kortikosteroīdus [24–26, 32, 33]. Vairumā centru kombinē rituksimabu ar plazmas apmaiņas procedūrām ar mazu devu IVIg. Visi monoklonālo antivielu preparāti plazmas apmaiņas procedūru laikā tiek eliminēti no organisma un jāaizstāj pēc katras procedūras. Ir ziņojumi par III pakāpes un rezistentas akūtas humorālas tremes terapiju ar splenektomiju. Šais gadījumos pēc splenektomijas nieres transplantāta funkcija strauji uzlabojās, palielinās diurēze un seruma kreatinīns sāk mazināties 48 h laikā [27].

Ieteikumi

- Akūtas humorālas tremes diagnostikai būtu jānosaka DSA (**B** pierādījumu līmenis).
- Akūtas humorālas tremes terapijā var lietot vienu vai vairākas šādas metodes, kombinējot ar kortikosteroīdiem:
 - plazmas apmaiņas vai plazmaferēzes procedūras;
 - intravenozos globulīnus;
 - rituksimabu;
 - limfocītus nomācošās antivielas (**C** pierādījumu līmenis).

7.3. Subklīniska treme

Daļai pacientu, kam agrīnā pēcoperācijas periodā nav bijušas komplikācijas un ir normāla transplantāta funkcija, punkcijas biopsijas materiāla morfoloģiskā izmeklēšanā atrod sākotnējas (tubulīts, intersticiāls iekaisums, glomerulīts) vai dziļākas akūtai treimei raksturīgas pārmaiņas [35]. Ja šīs histoloģiskās pārmaiņas novēro normāla seruma kreatinīna līmeņa gadījumā, to sauc par subklīnisku tremi [37]. To izdodas konstatēt biopsijā, ko veic neatkarīgi no klīniskām parādībām, bet pēc iepriekš noteikta protokola noteiktā laikā pēc transplantācijas, piemēram, 3 un 12 mēnešus.

Visbiežāk šī treme ir pacientiem, kam savulaik atliktās transplantāta funkcijas laikā sekmīgi ārstēta akūta treme vai ir lielas svārstības imūnsupresīvo medi-

kamentu (sevišķi kalcinerīna inhibitoru) devās [36]. Protokola biopsijas dati var dot papildinformāciju par iespējamo patoloģiju [37]. Parasti subklīniskas tremes galvenais komponents ir celulāra treme, bet plašākos pētījumos ~2% gadījumu konstatē arī humorālas tremes pazīmes, galvenokārt C4d depozītus [40].

Par metodes klīnisko efektivitāti vienotu uzskatu pagaidām nav. Joprojām nav skaidrības par vēlamiem biopsijas termiņiem, to biežumu. Daudzos, bet ne visos pētījumos konstatēts, ka subklīniska treme saistīta ar sliktāku transplantātu dzīvildzi un/vai funkciju [22, 38, 41, 42], tāpēc atklāts ir jautājums par terapijas taktiku. Šo jautājumu vairāk nosaka ārstēšanai atvēlētais līdzekļu apjoms un to pietiekamība [39].

Ieteikumi

- Subklīnisku tremi var diagnosticēt, izmantojot nieres transplantāta protokola biopsiju (**B** pierādījumu līmenis).
- Konstatēto subklīnisko morfoloģisko pārmaiņu ārstēšana tiek ieteikta, bet tai pašā laikā veido zinātnisku problēmu (**D** pierādījumu līmenis).

7.4. Hroniska treme

Hroniska treme ir imunoloģiska lēni progresējoša transplantāta funkcijas vājināšanās. Svarīgākie klīniskie simptomi ir kreatinīna līmeņa pieaugums asinīs, GFĀ mazināšanās, persistējoša proteinūrija un arteriālā hipertensija [43]. Predisponējošie faktori: nepilna HLA sakritība, esošas anti-HLA antivielas, neadekvāta imūnsupresija [44], akūta treme [45]. Reizē ar transplantāta disfunkciju pieaug donorspecifisko antivienu (DSA) līmenis [46], morfoloģiskos izmeklējumos parādās kanāliņu nekroze, peritubulārs kapilarīts, kapilāru tromboze, transmurāls arterīts [47]. Imūnhistoloģiskos izmeklējumos peritubulāros kapilāros var parādīties un pieaugt CD4 depozīti, un tā ir nelabvēlīga prognostiska iezīme [48].

Par hronisku humorālu tremi parasti liecina transplantāta glomerulopātija kombinācijā ar pakāpeniski regresējošu transplantāta funkciju. Par hronisku aktīvu humorālu tremi liecina papildus konstatēts glomerulīts un/vai peritubulārs kapilarīts [28, 29]. Hroniskas humorālas tremes gadījumā pretēji akūtai humorālai tremei peritubulāros kapilāros var histoloģiski nekonstatēt C4d depozītus. Tad par antivielu vadītu bojājumu norāda iepriekš nekonstatētu DSA esamība asinīs vai zemā titrā, kas nav konstatētas ar CDC *cross-match* metodi. Šīs DSA biežāk vērstas pret II klases antigēniem. Transplantāta glomerulopātijas prognoze ir sliktā. Vairāk nekā 50% transplantātu tiek zaudēti piecu gadu laikā [30, 31]. Pagaidām nav terapijas protokolu, kam būtu pierādīta efektivitāte hroniskas humorālas tremes terapijā. Ir ziņojumi par intravenozo imūnglobulīnu un rituksimaba lietošanu [59, 60].

Daudzi un plaši pētījumi un novērojumi pierāda, ka transplantāta funkcijas mazināšanos ne vienmēr nosaka tikai imunoloģiskas pārmaiņas. Hroniskas disfunkcijas iemesli var būt donororgāns no suboptimāla donora, ishēmiskie reperfūzijas radīti bojājumi, atliktā transplantāta funkcija [49], imūnsupresīvo medikamentu — kalcineirīna inhibitoru un dažu citu — toksiskā iedarbība [50, 51], infekcijas [52], pacientu nelīdzestība [53], urīnizvadceļu obstrukcija [54]. No klīniskā viedokļa procesu vispareizāk būtu saukt par hronisku transplantāta disfunkciju [55]. Hroniska treme ir viena no šā sindroma sastāvdaļām. Paralēli progresējošai disfunkcijai ultrasonogrāfiski atrod transplantāta lieluma, funkcionējošo artēriju skaita un kortikālā slāņa biezuma mazināšanos, rezistences indeksa pieaugumu [56]. Hroniskās disfunkcijas dēļ morfoloģiskā substrātā veidojas intersticiālā fibroze, kanāliņu atrofija, pārmaiņas kamoliņos, kas norāda uz transplantāta glomerulopātiju [57, 58].

Ieteikumi

- Pacientiem ar aizdomām par hronisku tremi jāveic (C pierādījumu līmenis)
 - uzmanīga un dinamiska ambulatoriskā novērošana — arteriālais spiediens, kreatinīna līmenis serumā, GFĀ pārmaiņas, proteinūrija (C pierādījumu līmenis);
 - transplantāta ultrasonogrāfija (C pierādījumu līmenis);
 - nieres transplantāta biopsija (A pierādījumu līmenis);
 - donorspecifisko antivielu noteikšana (B pierādījumu līmenis);
 - ar hronisku transplantāta disfunkciju saistīto iespējamo patoloģisko stāvokļu — hipertensijas, anēmijas, acidozes, osteopātijas, hiperlipidēmijas un diabēta — korekcija (B pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar hronisku transplantāta disfunkciju jāveic kalcineirīna inhibitoru devas mazināšana līdz pilnīgai lietošanas atcelšanai vai arī to aizstāšana ar mTOR inhibitoriem (C pierādījumu līmenis).
- Diagnosticējot humorālu hronisku tremi, būtu jāveic antivielu eliminācija, izmantojot plazmaferēzi vai imūnabsorbciju, B šūnu eliminācija ar rituksimabu, antivielu saistīšana, izmantojot imūnglobulīnus (D pierādījumu līmenis).
- Padziļinoties hroniskai transplantāta disfunkcijai — gatavošana atkārtotai transplantācijai, ja nepieciešams, izmantojot hemodialīzi (A pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Kalble T., Alcaraz A., Budde K. Guidelines on renal transplantation. Eur. Association of Urology, 2009.
2. Textbook of organ transplantation. 1st ed. Ed. by Kirk A. D. 2014.
3. Nankiwell B. J., Alexander S. I. Rejection of the kidney allograft. N. Engl. J. Med., 2010; 363: 1451–1462.
4. Colvin R. B. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. J. Am. Soc. Nephrol., 2007; 18: 1046–1056.
5. Terasaki P. I. Humoral theory of transplantation. Am. J. Transplant., 2003; 3: 665–673.
6. Patel R., Terasaki P. I. Significance of positive crossmatch test in kidney transplantation. N. Engl. J. Med., 1969; 280: 735–739.
7. Jackson A. M., Kuperman M. B., Montgomery R. A. Multiple hyperacute rejections in the absence of detectible complement activation in a patient with endothelial cell reactive antibody. Am. J. Transplant., 2012; 12: 1643–1649.
8. Chon W. J., Brennan D. C. Clinical manifestations and diagnosis of acute renal allograft rejection. www.uptodate.com Ó2014 UpToDate. Skatīts 16.10.2014.
9. Svikle S., Pūce A., Ziediņa I. Akūtas atgrūšanas reakcijas ietekme uz nieres transplantātu dzīvildzi. RSU Studentu zinātniskā konference. Zinātnisko darbu tēzes 2014. 33. lpp.
10. Chon W. J., Brennan D. C. Acute renal allograft rejection: Treatment. www.uptodate.com Ó2014 UpToDate. Skatīts 16.10.2014.
11. Par T ly aktivāciju pie AMR.
12. Opelz G., Dohler B., Collaborative transplant study report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. Transplantation, 2008; 85.
13. Madden R. L., Mulhern J. G., Benedetto B. J. et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. Transpl. Int., 2000; 13: 344–350.
14. Racusen L. C., Colven R. B., Solez K. et al. Antibody-mediated rejection criteria — an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am. J. Transplant., 2003; 3: 708–718.
15. Racusen L. C., Halloran P. F., Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standarts. Am. J. Transplant., 2004; 4: 1562–1566.
16. Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C. et al. Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). Am. J. Transplant., 2007; 7: 518–526.
17. Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am. J. Transplant., 2008; 8: 753–760.
18. McDonald S., Russ G., Cambell S. et al. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome. Am. J. Transplant., 2007; 7: 1201–1208.

19. Shinn C., Malhotra D., Chan L. et al. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 304–307.
20. Briggs D., Dudley C., Pattison J. et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2003; 75: 2058–2063.
21. Webster A. C., Pankhurst T., Rinaldi F. et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation*, 2006; 81: 953–965.
22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl. 3): 19–22.
23. Sis B., Mengel M., Haas M. et al. Banff'09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of the Banff working group. *Am. J. Transplant.*, 2010; 10: 464–471.
24. Lefaucheur C., Nochy D., Andrade J. et al. Comparison of combination plasmapheresis IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody mediated rejection. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9: 1099–1107.
25. Locke J. E., Magro C. M., Singer A. L. et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9: 231–235.
26. Everly M. J., Everly J. J., Susskind B. et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody and cell-mediated rejection. *Transplantation*, 2008; 86: 1754–1761.
27. Locke J. E., Zachary A. A., Mohammed B. S. et al. Rescue splenectomy for severe acute antibody-mediated rejection. *Clinical Transplant.*, 2006; 518–520.
28. Loupy A., Suberbielle-Boissel C., Hill G. S. et al. Outcome of subclinical antibody — mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9: 2561–2570.
29. Haas M., Montgomery R. A., Segev D. L. et al. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 576–585.
30. Cosio F. G., Grande J. P., Wadei H. et al. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 2464–2472.
31. Issa N., Cosio F. G., Gloor J. M. et al. Transplant glomerulopathy: risk and prognosis related to anti-human leucocyte antigen Class II antibody levels. *Transplantation*, 2008; 15: 681–685.
32. Mulley W. R., Hudson F. J., Tait B. D. et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*, 2009; 87: 286.
33. Genberg H., Hanson A., Wernerson A. et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2418.

34. Basu A., Ramkumar M., Tan H. P. et al. Reversal of acute cellular rejection after renal transplantation with Campath-1H. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 923.

35. Qureshi F., Rabb H., Kasiske B. L. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduced kidney allograft survival. *Transplantation* 2002; 74: 1400–1404.

36. Thierry E., Thervet V., Vuiblet J.-M. et al. Long-term impact of subclinical inflammation diagnosed by Protocol biopsy one year after renal transplantation. *Amer. J. Transplant.*, 2011; 11: 2153–2161.

37. Nankivell B. J., Chapman J. R. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2006–2012

38. Szederkényi E., Iványi B., Morvay Z. et al. Treatment of subclinical injuries detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: a single center prospective randomized clinical trial. *Transplantation Proceedings*, 2011; 43: 1239–1243.

39. Wilkinson A. The first quarter. The first three months after transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. Ed by G. Danovitch Wolters-Kluwer. 2010; 198–216.

40. Mengel M., Bogers J., Bosmans J. L. et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 1050–1056.

41. Kee T. Y., Chapman J. R., O'Connell P. J. et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation*, 2006; 82: 36–42.

42. Scholten E. M., Rowshani A. T., Cremers S. et al. Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 2622–2632.

43. Nankivell B. Clinical allograft rejection syndromes in kidney transplantation. In: *Textbook in organ transplantation*. Ed. by D. Kirk 2014; 2: 773–788.

44. Augustine J., Bodziak K., Padiyar A. et al. Kidney and pancreas transplantation, In: *Primer on transplantation*. 3rd ed. Ed. by D. Hricik Wiley-Blackwell 2011, 129–170.

45. Orandi B., Garonzik-Wang J., Massie A. et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation. A multicenter study *Am. J. Transplant.*, 2014; 14: 1573–1580.

46. Poduval R., Kadambi P., Josephson M. et al. Implications of immunohistochemical detection of CD4 along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection, 2005; 79: 228–235.

47. Mengel M., Sis B., Haas M. et al. Banff 2011 meeting report: new concept in antibody-mediated rejection. *Amer. J. Transplant.*, 2012; 12: 563–570.

48. Schwarz A., Gwinner W., Hiss M. et al. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Amer. J. Transplant.*, 2005; 5: 1992–1996.

-
49. Cohen B., Smits J. M., Haase B., Persijn G., Vanrenterghem Y., Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 2034–2041.
 50. Roodnat J, Hilbrands L., Hene R. et al. 15-year follow-up of a multicentre, randomized calcineurin inhibitor withdrawal study in kidney transplantation. *Transplantation*, 2014; 98: 47–53.
 51. Malut D., Dumur C., Suh J. et al. Evaluation of molecular profiles in calcineurin inhibitor toxicity post-kidney transplant: input to chronic allograft dysfunction. *Amer. J. Transplant.*, 2014; 14: 1152–1163.
 52. Woodside K., Schirm Z., Noon K. et al. Fever, infection and rejection after kidney transplant failure. *Transplantation*, 2014; 97: 648–653.
 53. Gaynor J., Ciancio G., Guerra G. et al. Graft failure due noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observation study. *Transplantation*, 2014; 97: 925–933.
 54. Alberts V., Idi M., Legemate D. et al. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant. Int.*, 2014; 27: 593–605.
 55. Najafian B., Kasiske B. Chronic allograft nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2008; 17: 149–155.
 56. Pearl A., Ragavendra N., Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. Ed by G. Danovitch, Wolter Kluwer 2010; 291–310.
 57. Coelho S., Ortiz F., Gelpi R. et al. Sterile leucocyturia is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft protocol biopsies. *Amer. J. Transplant.*, 2014; 14: 908–915.
 58. Nast C., Cohen A. Pathology of kidney transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. Ed by G. Danovitch, Wolter Kluwer 2010; 311–329.
 59. Stegall M. D., Gloor J. M. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010; 15: 8–10.
 60. Kahwaji J., Naijar R., Kancharla D. et al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. *Clin. Transplant.*, 2014; 28: 546–553.

8. NODAĻA

Pacientu novērošana pēc nieres transplantācijas

Tā kā pacienti pēc nieres transplantācijas saņem daudz imūnsupresijas medikamentu, kas pārmērīgas imūnsupresijas apstākļos var sekmēt gan infekciju, gan malignitāti un kardiovaskulāras slimības, savukārt nepietiekamas imūnsupresijas apstākļos var veidoties transplantāta treme, viņiem pēc operācijas jāatrodas rūpīgā nefrologa uzraudzībā.

13. tabula. **Analīžu, izmeklējumu un to veikšanas biežums pacientiem pēc nieres transplantācijas [1] (C pierādījumu līmenis)**

Nr.p.k.	Analīzes un izmeklējumi	Veikšanas biežums
1.	Pilna asinsaina (Hb, Ht, L, Tr)	Katrā vizītē
2.	Asins bioķīmiskie izmeklējumi — īsa programma (kreatinīns, urīnviela, kālijs, nātrijs, GFĀ)	Katrā vizītē
3.	Asins bioķīmiskie izmeklējumi — pilna programma (kreatinīns, urīnviela, kālijs, nātrijs, urīnskābe, kalcījs, fosfors, ALAT, AsAT, kopējais bilirubīns, kopējais olbaltums, albumīns, kopējais holesterīns, ZBL holesterīns, triglicerīdi, glikoze, HbA1c — cukura diabēta slimniekiem, feritīns, CRO)	Ne retāk kā 1 reizi pusgadā
4.	Urīna analīze	Katrā vizītē
5.	Proteinūrijas vērtējums (proteīna/kreatinīna attiecība rīta urīna paraugā)	Ne retāk kā 1 reizi pusgadā
6.	Ciklosporīna/takrolīma/sirolīma līmenis	Katrā vizītē
7.	D vitamīns un PTH	Tūlīt pēc operācijas, turpmāk 1 reizi 6–12 mēnešos
8.	Poliomas BK vīrusa noteikšana asinīs un/vai urīnā CMV, EBV un VZV noteikšana asinīs, ja donors bija seroloģiski pozitīvs un recipiens negatīvs	2 nedēļas pēc operācijas, turpmāk 1 reizi 3 mēnešos līdz 12. mēnesim, tad 18. un 24. mēnesī
9.	Anti-HCV antivielas un, ja recipiens nebija vakcinēts, HBsAg, antiHBs un antiHBc antivielas	1 reizi gadā
10.	Nieres transplantāta, vēdera dobuma orgānu, natīvo nieru un urīnpūšļa ultrasonogrāfija	1 reizi gadā

Stabilu pacientu kontroles biežums LTC ambulatoriskā daļā ir

- 1 nedēļu pēc izrakstīšanas no stacionāra;
- ik pēc mēneša, pirmos 3 mēnešus;
- turpmāk reizi 3 mēnešos.

Agrīnā pēcoperācijas periodā (pirmajos trīs mēnešos pēc operācijas) novēro vislielāko komplikāciju risku (arī ķirurģisko komplikāciju un akūtas tremes risku). Imūnsupresija pakāpeniski tiek mazināta pirmā pēctransplantācijas gada laikā. Parasti pēc pirmā gada pacienti turpina lietot stabilu balstimūnsupresijas medikamentu shēmu. Tomēr arī attālākā pēctransplantācijas periodā pacienta novērošanai jābūt rūpīgai, īpašu uzmanību pievēršot imūnsupresijas iespējamo blakņu atklāšanai. Nieres transplantāta disfunkcijas vai citu nopietnu komplikāciju gadījumā to diagnostikai un terapijai pacientu var hospitalizēt LTC nieru transplantācijas nodaļā.

Jebkurus izmeklējumus klīnisku indikāciju gadījumā var veikt biežāk, kā arī nosūtīt pacientu citu analīžu un izmeklējumu veikšanai, konsultācijai pie citu nozaru speciālistiem.

Vēre

Chandraker A. Overview of care of the adult kidney transplant recipient. Routine follow-up and laboratory monitoring. In: UpToDate, Waltham, MA. Skatīts 02.09.2014.

Nieres transplantāta punkcijas biopsija

Daudzos nieres transplantāta disfunkcijas gadījumos ir samērā līdzīgā klīniskā aina (kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, diurēzes mazināšanās u. c.). Vispusīgi vērtēt pārstādītas nieres stāvokli un veikt diferenciāldiagnostiku, balstoties tikai uz klīnisko simptomātiku un laboratorisko atradi, ne vienmēr iespējams. Tāpēc lielu nozīmi iegūst nieres transplantāta punkcijas biopsija ar sekojošu materiāla patohistoloģisku izmeklēšanu. Atrade var palīdzēt noteikt precīzu diagnozi un izvēlēties pareizāko terapiju. Ļoti svarīga ir arī pareizas diagnozes savlaicīga noteikšana, jo nepareizas vai novēlotas ārstēšanas gadījumā nieres transplantāts var tikt zaudēts. Tas ir īpaši aktuāli, ja agrīnā pēcoperācijas periodā attīstās akūta transplantāta mazspēja, funkcija ir reducēta vai tās nav vispār.

Nieres transplantāta funkcijas trūkumu tūlīt pēc operācijas sauc par atliktu transplantāta funkciju [4]. Literatūras dati liecina, ka nieres funkcija vēlīnā periodā ir sliktāka pacientiem ar atliktu funkciju agrīnā pēcoperācijas periodā [2–4]. Šiem pacientiem akūtas tremes risks ir lielāks nekā primāras transplantāta funkcijas gadījumā, un tās diagnostika pārsvarā balstās uz protokola biopsijas datiem, jo nav tipiskas tremes klīniskās izpausmes. Tādas "slēptas" tremes ietekme uz turpmāko nieres transplantāta funkciju nav pietiekami pētīta [5–7].

Punkcijas biopsija var būt nozīmīga subklīniskas tremes diagnostikā, kad nav ne kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, ne citu zināmu tremes pazīmju [8, 9]. Nediagnosticēta un neārstēta subklīniska treme var provocēt nieres transplantāta hronisku disfunkciju vēlīnā periodā [10], taču vienota uzskata par šo akūto tremi un tās ārstēšanas ietekmi uz turpmāko transplantāta funkciju vēl joprojām nav. Viena no galvenajām subklīniskas tremes diagnostikas metodēm ir tā sauktā protokola biopsija, ko veic plānveidīgi neatkarīgi no nieres transplantāta stāvokļa [11]. Ļoti svarīgu informāciju iespējams gūt, veicot 0 biopsiju — donora nieres biopsiju vēl pirms eksplantācijas, jo pēc transplantācijas problēmas var būt saistītas ar donora nieres iepriekšēju patoloģiju [12].

Indikācijas nieres transplantāta punkcijas biopsijai [1]:

1. Donora nieres 0 biopsija.
2. Atlikta transplantāta funkcija.

3. Akūta vai strauji progresējoša nieres transplantāta disfunkcija.
4. Tremes terapijas kontrole, ja kreatinīns serumā nav atgriezies pirms-tremes līmenī.
5. *De novo* proteinūrija >1 g/dn vai persistējoša proteinūrija $>3,0$ g/dn.

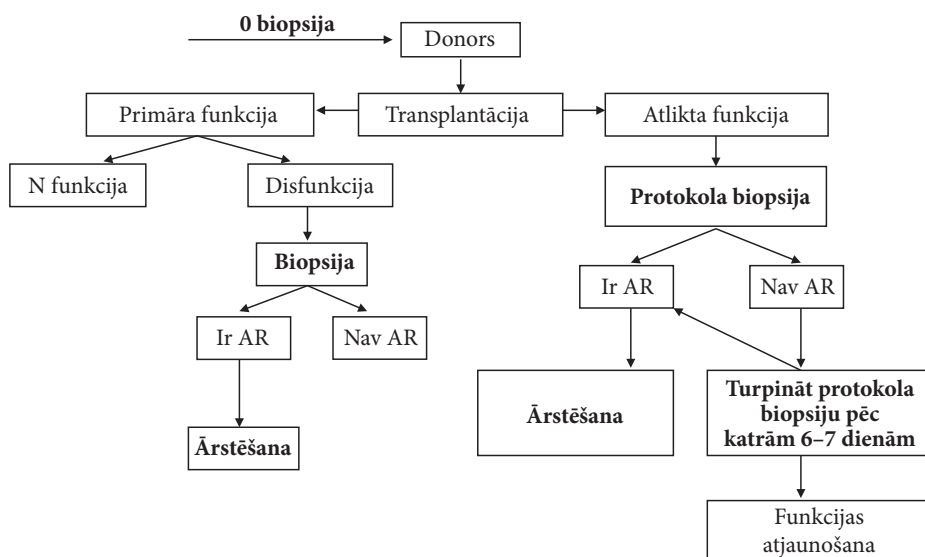
Pirms biopsijas nepieciešams pārbaudīt koagulogrammu un asinsspiedienu.

Nieres transplantāta punkcijas biopsiju parasti veic, pacientam guļot uz muguras vai sāniem, USS kontrolē, lai izvairītos no apkārtējo struktūru — urīnvada, asinsvadu, zarnu — bojājumiem.

Lai paaugstinātu metodes jutību, parasti ņem divus nieres audu paraugus no dažādām vietām. Augsta metodes precizitāte ir tad, ja iegūti vismaz 10 kamoliņi un 2 artērijas. Pēc procedūras pacientam indicēts 6–8 h gultas režīms. Morfoloģiskas pārmaiņas vērtē atbilstoši Banfa klasifikācijai [12, 13].

LTC tika izstrādāts šāds punkcijas biopsijas algoritms

Praktiskie ieteikumi:



2. attēls. Transplantātu punkcijas biopsijas algoritms

Ieteikumi

- Nieres transplantāta biopsija indicēta akūtas vai strauji progresējošas transplantāta funkcijas pasliktināšanās gadījumā gan agrīnā, gan vēlīnā pēcoperācijas periodā (C pierādījumu līmenis).
- Atlikta nieres transplantāta funkcijas gadījumā biopsiju vēlams veikt katras 6–7 dienas, līdz funkcija atjaunojas (C pierādījumu līmenis).

- Pēc akūtas tremes ārstēšanas vēlams veikt transplantāta biopsiju ārstēšanas efektivitātes kontrolei (**D** pierādījumu līmenis).
- Biopsija jāveic USS kontrolē, lai izvairītos no apkārtējo struktūru bojājumiem (**B** pierādījumu līmenis).
- Ieteicams donora nieres 0 biopsiju veikt eksplantācijas laikā, lai vērtētu orgānu kvalitāti un, iespējams, diagnosticētu donora dzīves laikā neatklātu patoloģiju (**B** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl. 3): 30–32.
2. Mallon D. H., Summers D. M., Bradley J. A., Pettigrew G. J. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*, 2013; 96: 885–889.
3. Siedlecki A., Irish W., Brennan D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 2279–2296.
4. Jushinskis J., Trushkov S., Bicans J. et al. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplant. *Transplant. Proc.*, 2009; 41: 746–748.
5. Quiroga I., McShane P., Dicken D., Koo H. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 1689–1696.
6. Sharif A., Borrowers R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *Am. J. Kid. Dis.*, 2013; 62: 1150–1158.
7. Qureshi F., Rabb H., Kasiske B. L. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduced kidney allograft survival. *Transplantation*, 2002; 74: 1400–1404.
8. Thierry E., Thervet V., Vuiblet J. M. et al. Long-term impact of subclinical inflammation diagnosed by protocol biopsy one year after renal transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 2153–2161.
9. Nankivell B. J., Chapman J. R. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2006–2012.
10. Szederkényi E., Iványi B., Morvay Z., Szenohradszki P., Borda B., Marofka F., Kemény É., Lázár G. Treatment of subclinical injuries Detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: a single center prospective randomized clinical trial. *Transplantation Proceedings*, 2011, 43, 1239–1243.
11. Buchmann T. N., Wolff T., Bachmann A. et al. Repeated true surveillance biopsies in kidney transplantation. *Transplantation*, 2012; 93: 908–913.
12. Esposito C., Migotto C., Torreggiani M. et al. Pretransplant and protocol biopsies may help in defining short and mid-term kidney transplant outcome. *Transplantation Proceedings*, 2012; 44: 1889–1891.

13. Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am. J. Transplant.*, 2008; 8: 753–760.

14. Haas M., Sis B., Racusen L. C. et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am. J. Transplant.*, 2014; 14: 272–283.

Infekciozās komplikācijas

Pacientu, kas dzīvo ar funkcionējošu transplantātu, kļūst aizvien vairāk, tāpēc pieaug arī infekciozo komplikāciju skaits. Izraisītājfaktori ir dažādi, ieskaitot gan vispārējai populācijai raksturīgas infekcijas, gan oportūnistiskas infekcijas, kas raksturīgas tikai imūnkompromitētiem pacientiem [2, 3]. Infekcijas slimību ārstēšanā ir būtiska agrīna un specifiska diagnostika, kā arī ātra un agresīva terapija, lai panāktu labu klīnisko iznākumu. Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvos medikamentus, infekcijas slimības simptomi var būt maz izteikti un klīniskā un radioloģiskā atrade netipiska. Tāpēc, rodoties klīniskiem simptomiem, slimība parasti ir jau plaši izplatīta. Seroloģiskās analīzes parasti nav derīgas diagnozes precizēšanai, jo imūnkompromitētiem pacientiem serokonversija noris vēlāk. Seroloģiskos testus var izmantot, lai diagnosticētu latentu infekciju vai noteiktu iepriekšēju ekspozīciju, domājot par profilaksi. Audu biopsija histoloģiskai un mikrobioloģiskai izmeklēšanai jāveic agrīni, līdz slimība nav tālu progresējusi, lai nodrošinātu precīzu diagnostiku un izvairītos no nepareizas terapijas un situācijas, kad biopsiju vairs nav iespējams veikt pacienta vispārējā stāvokļa dēļ. Tādēļ galvenā uzmanība jāpievērš infekciozo komplikāciju profilaksei, arī vakcinācijai un profilaktiskai medikamentozai terapijai. Baktēriālās un mikotiskās komplikācijas biežāk saistītas ar neitropēniju, bet vīrusinfekcijas un intracelulārie parazīti (tbc) biežāk — ar T limfocītu deficītu [2, 4, 6].

Ieteikumi

- Seroloģiskās analīzes nav derīgas, lai diagnosticētu akūtu infekciju nierēs transplantātu recipientiem (C pierādījumu līmenis).
- Audu biopsija histoloģiskai un mikrobioloģiskai izmeklēšanai jāveic agrīni (D pierādījumu līmenis).

10.1. Vīrusinfekcijas

Vispārējā populācijā iegūtiem vīrusiem (gripas, paragripas, respiratoriski sincitiālais vīruss, adenovīruss, metapneimovīruss) ir aizvien lielāka nozīme nierēs transplantātu recipientu saslimstībā [2, 4].

Biežākās vīrusinfekcijas, kas parasti reaktivējas pēc transplantācijas, ir *Herpes simplex* vīruss, citomegalovīruss (CMV), Epsteina–Bāras vīruss (EBV), vējbaku vīruss (VZV), B un C hepatīta vīruss un poliomas BK vīruss.

10.1.1. CMV infekcija

Citomegalovīrusu (CMV) infekcijas ierosinātājs ir DNS saturošs *Cytomegalovirus hominis* no herpesvīrusu dzimtas. CMV infekcija var manifestēties kā bezsimptomu forma, nespecifisks febrils sindroms vai smaga ģeneralizēta forma ar iekšējo orgānu bojājumu. Ģeneralizētai formai raksturīgākās izpausmes ir hepatīts, pneimonīts un enterīts [1, 5].

Infekcijas verifikācijai izmanto gan vīrusa DNS noteikšanu ar polimerāzes ķēdes reakciju, gan CMV noteikšanu audos histoloģiski. Lai atšķirtu aktīvu vīrusu replikāciju no latentas vīrusinfekcijas, kvantitatīvām molekulārām metodēm dodama priekšroka. Vīrusu slodze ir svarīgs CMV slimības attīstības riska marķieris, tāpēc atbilstoši starptautiskiem standartiem tā jāmēri SV/ml [2, 7]. Seroloģiski iespējams noteikt gan IgM, gan IgG klašu antivielas, bet par CMV seroloģiski pozitīvu vai negatīvu uzskata pacientu, kam ir vai nav konstatētas IgG klases antivielas. Seroloģiskā CMV diagnostika nieres transplantātu recipientiem ir būtiska, domājot par CMV infekcijas iespējamo iegūšanu vai reaktivāciju pēc transplantācijas.

No pētījumiem zināms, ka vislielākais risks attīstīties CMV infekcijai ir CMV seroloģiski negatīviem recipientiem, kas saņem orgānu no CMV pozitīva donora (D+/R-). Ordinējot antivīrusālu profilaktisku terapiju, iespējams mazināt CMV infekcijas incidenci par apmēram 60% [8]. Antivīrusālā CMV profilakse mazina ar CMV saistīto mirstību, vispārējo mirstību, kā arī klīniski nozīmīgas oportūnistiskas infekcijas [1, 7, 8]. Antivīrusālā profilakse ir efektīva arī vidēja riska nieres transplantātu recipientiem (pret CMV D+/R+ un D-/R+) [1, 7]. Zema riska nieres transplantātu recipientiem (CMV infekcijas incidence <5%), t. i., D-/R-, antivīrusālās profilakses iespējamie trūkumi (blaknes un izdevumi) nepārsniedz iespējamo ieguvumu un tāpēc netiek ieteikta [1, 9].

CMV infekcijas ārstēšanai var tikt lietots gan ganciklovirs intravenozi, gan valganciklovirs perorāli [2, 7, 9], jo pierādīts, ka abi medikamenti ir vienlīdz efektīvi [10]. Vairums ekspertu iesaka perorālo valgancikloviru lietot pacientiem ar vieglākām CMV infekcijas klīniskām formām, bet klīnisko formu ar iekšējo orgānu bojājumu terapiju tomēr sākt ar intravenozo gancikloviru [1, 2]. CMV infekcijas reaktivācijas laikā tiek izdalīti iekaisumu veicinošie citokīni un/vai *upregulation histocompatibility* antigēni un adhēzijas proteīni, pēc kuriem novērota biežāka treme [11, 12]. Tādēļ CMV infekcijas laikā biežāk jāmonitorē nieres transplantāta funkcija.

Ieteikumi

- CMV infekcijas verifikācijai jāizmanto vīrusa DNS noteikšana ar PĶR, nosakot vīrusu kvantitatīvi SV/ml (**C** pierādījumu līmenis).
- Visiem nieres transplantātu recipientiem (izņemot gadījumus, kad donors ir CMV seroloģiski negatīvs) jāsaņem CMV infekcijas profilaktiska terapija ar perorālu gancikloviru vai valgancikloviru 3–6 mēnešus pēc operācijas (**B** pierādījumu līmenis) vai vismaz 1–3 mēnešus pēc ārstēšanas ar limfocītus nomācošām antivielām (**B** pierādījumu līmenis).

- CMV infekcijas ārstēšanai var izmantot gan intravenozo gancikloviru, gan perorālo valgancikloviru (**A** pierādījumu līmenis).
- CMV infekcijas terapijas laikā ik nedēļu būtu jānosaka CMV slodze un nierēs transplantāta funkcija (**C** pierādījumu līmenis).

10.1.2. Poliomas BK vīrusa infekcija

Poliomas BK vīrusa (BKV) infekcijas ierosinātājs ir DNS saturošs poliomas vīruss no poliomvīrusu dzimtas [15]. Poliomas BK vīrusa infekcija nierēs transplantātu recipientiem var izpausties ar hemorāģisku cistītu, asimptomātisku virūriju, intersticiālu nefrītu, urīnvadu stenozi ar sekojošu obstrukciju un nefropātiju ar pakāpeniski regresējošu nierēs transplantāta funkciju [13, 14]. Poliomas BK vīrusa nefropātija (BKV nefropātija) rada neatgriezeniskas pārmaiņas transplantātā, kuru dēļ tas priekšlaikus iet bojā [16]. BKV nefropātiju diagnosticē histoloģiski [17]. BKV nefropātiju var novērst, diagnosticējot subklīnisku BKV infekciju. Infekcijas verifikācijai izmanto vīrusa DNS noteikšanu plazmā ar polimerāzes ķēdes reakciju. BKV slodze >10 000 kop/ml ir augsta pozitīvā vērtība BKV nefropātijas attīstībai [1, 2]. BKV infekcija visbiežāk manifestējas pirmā gada laikā pēc nierēs transplantācijas, tāpēc tad arī jāveic infekcijas noteikšana ar PQR [17, 20]. BKV infekcijas ārstēšanai specifisku medikamentu nav, tādēļ terapijā izmanto imūnsupresīvās terapijas mazināšanu [2, 18, 19].

Ieteikumi

- Poliomas BK vīrusa DNS plazmā būtu jānosaka ar kvantitatīvu PQR vismaz ik trīs mēnešus pirmā gada laikā pēc nierēs transplantācijas vai pēc akūtas tremes terapijas, vai jebkuras neskaidras transplantāta funkcijas pasliktināšanās gadījumā (**B** pierādījumu līmenis).
- Ja BKV slodze ir >10 000 kop/ml, jāveic imūnsupresijas mazināšana, lai novērstu BKV nefropātijas attīstību (**B** pierādījumu līmenis).

10.1.3. EBV infekcija

Epsteina–Bāras vīrusa (EBV) infekcijas ierosinātājs ir DNS saturošs cilvēka herpesvīruss (HHV-4) no herpesvīrusu dzimtas. Biežākā EBV infekcijas forma ir infekciozā mononukleoze [5]. Nierēs transplantātu recipientiem primāra EBV infekcija saistīta ar palielinātu pēctransplantācijas limfoproliferatīvās slimības (*post-transplant lymphoproliferative disease* (PTLD)) incidenci. Pacientiem, kas ir EBV seronegatīvi, ir 10–50 reižu lielāks risks saslimt ar EBV infekciju un attīstīties PTLD nekā EBV seropozitīviem nierēs transplantātu recipientiem [2, 21]. EBV slodzes mērījumi ir jutīgi, bet ne specifiski EBV infekcijas un PTLD diagnostiskie testi. Agrīna primāras EBV infekcijas diagnostika un vīrusu slodzes monitorēšana rada iespēju terapeitiskām manipulācijām, lai novērstu EBV infekcijas

progresēšanu. Imūnsupresīvo medikamentu devas mazināšana ir primāra un samērā efektīva EBV infekcijas un PTLD ārstēšanas metode [2, 22]. Antivīrusālā terapija ar ganciklovīru un aciklovīru inhibē EBV replikāciju *in vitro*, bet to efektivitāte nav pierādīta prospektīvos nejausīnātos pētījumos [22].

Ieteikumi

- Epstein–Bāras vīrusa DNS plazmā jānosaka ar kvantitatīvu PQR reizi mēnesī pirmo pusgadu pēc transplantācijas visiem EBV seronegātiem recipientiem, kas saņēmuši orgānu no EBV seropozitīva donora (**B** pierādījumu līmenis).
- EBV seronegatīviem pacientiem, kam dinamikā tiek konstatēta EBV slodzes pieaugums, jāmazina imūnsupresīvo medikamentu deva (**B** pierādījumu līmenis).

10.1.4. HSV (*Herpes simplex* vīruss) un VZV (*Varicella zoster* vīruss)

Ar *Herpes simplex* vīrusu (HSV-1, HSV-2) un vējbaku jeb *Varicella zoster* vīrusu (VZV jeb HHV-3) inficēti 90% cilvēku. HSV rada ādas un gļotādu bojājumus, VZV bez vējbakām izraisa arī jostas rozi jeb *herpes zoster* [5]. Parasti HSV infekcija ir pašlimitējoša, bet nierēs transplantāta recipientiem var attīstīties sistēmiska infekcija ar iekšējo orgānu (plaušas, aknas u. c.) bojājumu. Nekomplicēta *herpes zoster* skar ne vairāk kā trīs dermatomus, bet gan primāra, gan diseminēta *herpes zoster* ar iekšējo orgānu bojājumu ir dzīvībai bīstama infekcija nierēs transplantātu recipientiem [1].

HSV reaktivācija var notikt jebkurā laikā pēc nierēs transplantācijas, bet diseminācija un sistēmiskas HSV infekcijas attīstība nierēs transplantāta recipientiem ir biežāk nekā vispārējā populācijā [2], un tās risks ir vislielākais pirmā mēnesī pēc operācijas [39]. HSV un VZV infekcijas diagnostikā par labāko tiek atzīta PQR, un tā arī ir jutīgākā metode [2].

HSV infekcijas ārstēšana ar aciklovīru (400 mg 3 reizes dienā *p/o* vai 10 mg/kg *i/v* 3 reizes dienā) vai valaciclovīru (1 g 2 reizes dienā) ir efektīva, tomēr tiek ieteikta imūnsupresijas reducēšana, līdz izzūd izsitumi un rodas kreveles [1, 2, 42]. Nierēs transplantātu recipientiem ir lielāks arī *herpes zoster* infekcijas risks, kas biežāk nekā vispārējā populācijā komplicējas ar pēcherpētisku neiralģiju un lokālu bakteriālu ādas infekciju [1]. VZV diseminācijas risku nosaka imūnsupresīvās terapijas intensitāte.

Diseminētas *herpes zoster* infekcijas terapija ir efektīva ar intravenozu aciklovīru (10 mg/kg *i/v* 3 reizes dienā) un imūnsupresijas reducēšanu līdz minimumam 3–5 dienas [40–42]. VZV seronegatīviem nierēs transplantāta recipientiem ir primāras vējbaku infekcijas risks [41]. Ja šādi recipienti saskārušies ar aktīvu vējbaku slimnieku, viņiem jāsaņem 7 dienu perorāla aciklovīra kurss, sākot ar 7.–10. dienu pēc vējbaku ekspozīcijas [1]. Ja tomēr attīstās primāra VZV infekcija (vējbakas), šie recipienti jāhospitalizē un jāārstē ar intravenozu aciklovīru (10 mg/kg *i/v* 3 rei-

zes dienā) un uz laiku jāreducē imūnsupresija, līdz bojājumi pārklājas ar krevelēm [2, 40, 41]. VZV seronegatīviem recipientiem ieteicama vakcinācija pret vējbakām 4–6 nedēļas pirms nierēs transplantācijas [2, 43].

Ieteikumi

- Nieres transplantāta recipienti ar virspusēju ādas un gļotādas HSV infekciju var tikt ārstēti ar perorālu aciklovīru vai valaciklovīru (**D** pierādījumu līmenis).
- Recipienti ar sistēmisku HSV infekciju jāhospitalizē un jāārstē ar intravenozu aciklovīru (**B** pierādījumu līmenis) un imūnsupresijas mazināšanu (**D** pierādījumu līmenis).
- Recipienti ar primāru VZV infekciju (vējbakām) jāhospitalizē un jāārstē ar intravenozu aciklovīru (**C** pierādījumu līmenis) un imūnsupresija jāmazina uz laiku, līdz bojājumi pārklājas ar krevelēm (**D** pierādījumu līmenis).
- Recipienti ar nekomplīcētu *herpes zoster* jāārstē ar aciklovīru vai valaciklovīru (**B** pierādījumu līmenis).
- Recipienti ar diseminētu *herpes zoster* infekciju jāhospitalizē, jāārstē ar intravenozu aciklovīru, un imūnsupresija jāreducē uz laiku, līdz bojājumi pārklājas ar krevelēm (**C** pierādījumu līmenis).
- Nieres transplantāta recipientiem, kas paši nav pārslimojuši vējbakas, bet saskārušies ar aktīvu vējbaku slimnieku, jāsaņem 7 dienu perorāla aciklovīra kurss, sākot ar 7.–10. dienu pēc vējbaku ekspozīcijas (**D** pierādījumu līmenis).
- VZV seronegatīviem recipientiem ieteicama vakcinācija pret vējbakām pirms nierēs transplantācijas (**D** pierādījumu līmenis).

10.1.5. VHC un VHB infekcija

Svarīgākie vīrushepatīta veidi, kas rada akūtu un hronisku hepatītu, kā arī palielina aknu cirozes un hepatocelulāras karcinomas risku nierēs transplantātu recipientiem, ir B vīrushepatīts (VHB) un C vīrushepatīts (VHC).

VHB sijājošā diagnostika tiek veikta, nosakot B hepatīta virsmas antigēnu (HbsAg), tomēr nukleīnskābju testi sniedz precīzāku informāciju par vīrusu slodzi [47]. Imūnsupresīvā terapija veicina B vīrushepatīta replikāciju [1]. HbsAg pozitīviem recipientiem, nesaņemot profilaktisku antivīrusālu terapiju, HBV reaktivāciju diagnosticē 50–92% gadījumu [2]. AlAT aktivitāte nierēs transplantātu recipientiem ir zemāka nekā vispārējā populācijā, un tā nav ticams aknu slimības aktivitātes marķieris [44]. Periodiska HBV DNS monitorēšana var sniegt informāciju par VHB aktivitāti vai terapijas efektivitāti nierēs transplantātu recipientiem. Vairākos pētījumos pierādīts, ka VHB infekcija palielina nierēs transplantātu recipientu mirstības risku, visbiežāk aknu slimības un transplantāta zuduma dēļ [45,

50]. Visiem HbsAg pozitīviem recipientiem ik pusgadu jāveic aknu ultrasonogrāfija un alfa fetoproteīna noteikšana, lai laikus atklātu hepatocelulāru karcinomu [47]. B hepatīta ārstēšanai paredzēti vairāki medikamenti, tomēr terapija ar interferonu saistīta ar lielu transplantātu zudumu skaitu akūtas tremes dēļ un netiek ieteikta [48]. Efektīva antivīrusālā terapija nomāc vīrusa replikāciju un palēnina aknu slimības attīstību, kā arī var mazināt aknu vēža risku. Ārstēšanas laikā ik 3–6 mēnešus jāmonitorē HBV DNS un ALAT līmenis, lai atklātu iespējamo rezistenci pret medikamentu [47, 49].

VHC sijājošā diagnostika tiek veikta, nosakot anti-HCV antivielas, bet, lai apstiprinātu C vīrushepatīta diagnozi, jāveic HCV RNS noteikšana [51]. Imūnsupresīvā terapija veicina C vīrushepatīta replikāciju [52]. Anti-HCV pozitīviem nierēs transplantātu recipientiem, salīdzinot ar anti-HCV negatīviem recipientiem, ir sliktāka transplantātu un pacientu dzīvildze, biežāk tiek konstatēts pēctransplantācijas cukura diabēts un nopietnas infekciozās komplikācijas [2, 53].

Tomēr C hepatīta ārstēšana nierēs transplantātu recipientiem ar pegilēto IFN- α un ribavirīnu saistīta ar akūtas un hroniskas tremes attīstību vairāk nekā 30% gadījumu, kas beidzas ar transplantāta zudumu un saīsinātu pacientu dzīvildzi [54], tāpēc lēmums par terapiju jāpieņem katram pacientam individuāli. Aknu biopsija ir "zelta standarts", lai noteiktu aknu iekaisuma un fibrozes smaguma pakāpi, kā arī aknu slimības prognozi [2]. Pēdējos gados lēmums par HCV terapiju ir aktualizēts, jo ir licencēti jauni medikamenti, proteāžu inhibitori, visu tipu hroniska C vīrushepatīta ārstēšanai, kas arī veiksmīgi tiek izmantoti aknu transplantātu recipientiem [55, 56]. Datu par šo medikamentu izmantošanu nierēs transplantātu recipientiem pagaidām nav.

Ieteikumi

- Tikai anti-HBs pozitīvs (vakcinēts) recipients ar pietiekamu antivielu titru var saņemt nierēs transplantātu no anti-HBc pozitīva donora, tad profilaktiska terapija nav indicēta (**B** pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantātu recipientiem ar hronisku C vīrushepatītu jāveic aknu biopsija, lai noteiktu aknu iekaisuma un fibrozes smaguma pakāpi (**B** pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantātu recipientiem netiek ieteikts interferons (**C** pierādījumu līmenis).
- Visiem nierēs transplantātu recipientiem ar hronisku B vīrushepatītu būtu jāsaņem profilaksē tenofovīrs, entekavīrs vai lamivudīns (**B** pierādījumu līmenis).
- Nierēs transplantātu recipientiem lēmums par hronisku C vīrushepatīta ārstēšanu jāpieņem katram individuāli, ņemot vērā hepatīta smagumu un iespējamo ieguvumu un zaudējumu (**C** pierādījumu līmenis).
- Visiem recipientiem ar hronisku B vīrushepatītu un/vai C vīrushepatītu un aknu cirozi ik 6–12 mēnešus jāveic aknu ultrasonogrāfija un alfa fetoproteīna noteikšana, lai atklātu hepatocelulāru karcinomu (**C** pierādījumu līmenis).

10.2. Urīnceļu infekcijas

Urīnceļu infekcija ir bieža komplikācija un veido 45–75% diagnosticēto infekciju pacientiem pēc nieres transplantācijas. Urīnceļu infekciju ierosinātāji nieru transplantātu recipientiem neatšķiras no vispārējās populācijas un biežākie ir *E. coli* un *Enterococcus* [2, 34, 36]. Infekcija parasti ir augšupēja un transplantāta pielonefrītu diagnosticē līdz 20% urīnceļu infekcijas gadījumu [35]. Akūts transplantāta pielonefrīts jāuzlūko par nopietnu komplikāciju, jo var veicināt transplantāta funkciju pasliktināšanos, sepsi un pat transplantāta zudumu un recipienta nāvi [35, 36]. Savukārt asimptomātiska bakteriūrija (mikroorganismi $>10^5$ kvv/ml divos uzsējumos pēc kārtas) neietekmē ne transplantātu, ne recipientu dzīvildzi, bet var pasliktināt transplantātu funkciju [36, 37]. Ekspertu viedokļi dalās, vai būtu jāārstē asimptomātiska bakteriūrija, tomēr vairums uzskata, ka 7 dienu antibakteriālās terapijas kurss ir indicēts [2]. Recipienti ar aizdomām par akūta transplantāta pielonefrītu jāhospitalizē iepriekš minēto sarežģījumu dēļ un jāārstē ar antibiotikām intravenozi vismaz pirmās 3–5 dienas. Transplantāta pielonefrīta terapijai jāilgst 14 dienas [1]. Recipientiem, kas pneimocistu pneimonijas profilaksei saņēma trimetoprimu/sulfametaksolu, urīnceļu infekciju biežums mazinājās [25, 38]. Gadījumos, kad tiek konstatēta rezistence pret trimetoprimu/sulfametaksolu vai tā nepanesība, tiek ieteikta urīnceļu infekciju profilakse ar nitrofurāniem [1].

Ieteikumi

- Recipientiem ar aizdomām par urīnceļu infekciju jāveic urīna uzsējums ar antibakteriālās jutības noteikšanu (**B** pierādījumu līmenis).
- Asimptomātiska bakteriūrija nieru transplantātu recipientiem jāārstē 7 dienas ar antibiotiku, pret ko noteikta jutība urīna uzsējumā (**D** pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar nieru transplantāta pielonefrītu jāhospitalizē un jāārstē ar antibiotikām intravenozi (**C** pierādījumu līmenis).
- Pneimocistu pneimonijas profilakse ar trimetoprimu/sulfametaksolu 3–6 mēnešus krietni mazina arī asimptomātiskas bakteriūrijas un simptomātisku urīnceļu infekciju incidenci pēc nieru transplantācijas operācijas (**B** pierādījumu līmenis).

10.3. *Pneumocystis jirovecii* pneimonija

Pneumocystis jirovecii ir oportūnistisks mikroorganisms, kas rada dzīvībai bīstamu pneimoniju imūnkompromitētiem pacientiem [23, 26]. Visaugstākais pneimocistu pneimonijas risks pacientiem pēc nieru transplantācijas ir pusgadu pēc operācijas vai laikā, kad tiek intensificēta imūnsupresīva terapija [24]. Tāpēc visiem pacientiem šai laikā jāordinē pneimocistu pneimonijas profilakse ar trimetoprimu/sulfametaksolu. Profilaktiskās terapijas efektivitāte ir vienlīdzīga, ordinējot TMP/SMX katru

dienu vai 3 reizes nedēļā, bet, saņemot medikamentu katru dienu, tiek mazināts arī urīnceļu infekcijas risks [25]. Ja pacientam ir alerģija pret sulfamedikamentiem, pastāv alternatīva, bet mazāk efektīva profilaktiska terapija ar dapsonu, atovakvīnu, inhalējamu vai intravenozu pentamidīnu. Tomēr arī pacientiem, kas saņem profilaktisku ārstēšanu, var attīstīties pneimocistu pneimonija, un par to jādomā, ja pacientam konstatēta febrila temperatūra, klepus, elpas trūkums un hipoksēmija ar minimālu plaušu auskultācijas vai radioloģisko izmeklējumu atradi.

Izvēles diagnostikas metode ir mikroorganisma identifikācija elpceļu sekrētos. Tādēļ jāveic krēpu analīze un fibrobronhoskopija ar brohu skalojumu vai bronhoalveolāro lavāžu un plaušu biopsija, ja vien iespējams [2]. Pneimocistu pneimonijas attīstību var veicināt arī kortikosteroīdu pulsterapija, vienlaicīga CMV infekcija un sadzīvē iegūta respiratorisko vīrusu infekcija [2, 27]. Agrīns terapijas sākums ar trimetoprimu/sulfametaksolu, dozējot pēc trimetoprima 15–20 mg/kg/dn, ir svarīgs veiksmīgas terapijas priekšnoteikums. Alternatīva terapija ar intravenozu pentamidīnu, atovakvīnu, un klindamicīnu ar primakvīnu vai pirimeatamīnu ir iespējama, bet mazāk efektīva [1, 2].

Ieteikumi

- Pneimocistu pneimonijas profilakse ar trimetoprimu/sulfametaksolu ik dienu jāsaņem visiem pacientiem pēc nieres transplantācijas 3–6 mēnešus (**B** pierādījumu līmenis).
- Pneimocistu pneimonijas profilakse ar trimetoprimu/sulfametaksolu ik dienu 6 nedēļas tiek ieteikta arī pacientiem pēc akūtas tremes terapijas jebkurā laikā pēc transplantācijas (**C** pierādījumu līmenis).
- Lai verificētu pneimonijas ierosinātāju, jāveic fibrobronhoskopija ar bronhu skalojumiem vai bronhoalveolāra lavāža un plaušu biopsija (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar apstiprinātu pneimocistu pneimoniju jāārstē ar intravenozu trimetoprimu/sulfametaksolu, kortikosteroīdiem un jāveic imūnsupresijas mazināšana (**C** pierādījumu līmenis).

10.4. Sēnīšslimības jeb mikoze

Visbiežākā sēnīšslimība pēc nieres transplantācijas ir kandidoze. Kandidoze var skart ādu vai glotādu, kā arī veidot sistēmisku infekciju un skart iekšējos orgānus. Nieres transplantātu recipientiem biežāk novēro mutes dobuma un barības vada kandidozi. Sistēmiskas kandidozes incidence ir līdz 2% gadā [30]. Aspergilozi sastop retāk, apmēram 0,7% nieres transplantātu recipientu [28], un kriptokokozi vēl retāk — 0,2% [29]. Biežākais kandidozes ierosinātājs nieres transplantātu recipientiem ir *Candida albicans*, ko identificē līdz 50% gadījumu [30]. Nista-

tīna sūkājamās tabletes nodrošina efektīvu mutes dobuma kandidozes profilaksi bez sistēmiskas absorbcijas. Īpaša problēma nierēs transplantātu recipientiem ir asimptomātiska kandidūrija [31]. Tā nav jāārstē, ja vien pacientam nav paredzētas uroloģiskas manipulācijas vai viņš ir neitropēniskais [32]. Simptomātiskas kandidūrijas un sistēmiskas kandidozes ārstēšanā pirmās kārtas līdzeklis ir flukanozols 200–400 mg dienā, reducējot atbilstoši GFĀ [33].

Ieteikumi

- Apsverama mutes dobuma un barības vada kandidozes profilakse ar nistatīnu 1–3 mēnešus pēc nierēs transplantācijas vai profilakse ar flukanozolu 1 mēnesi pēc terapijas ar anti-T limfocītu globulīnu (C pierādījumu līmenis).
- Asimptomātiskas kandidūrijas ārstēšana nierēs transplantātu recipientiem netiek ieteikta (C pierādījumu līmenis).
- Simptomātiskas kandidūrijas un sistēmiskas kandidozes ārstēšanā pirmās kārtas līdzeklis ir flukanozols (C pierādījumu līmenis).

Vēres

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Supl. 3): 44–65.
2. American Society of Transplantation Infections Disease Guidelines. 3rd ed. *Am. J. Transplant.*, 2013; 13 (Supl. 4): 3–8, 93–336.
3. Fishman J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2601–2614.
4. Fishman J. A., Marr K. A., Thorner A. R. Infection in the solid organ transplant recipient. UpToDate 2014. www.uptodate.com
5. Viksna L. u. c. Infekcijas slimības. R., 2011.
6. Fishman J. A., Avery R. K. Late infectious disease after organ transplantation. *Textbook of organ transplantation*. 1st ed. 2014.
7. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M. et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 2013; 96: 333–360.
8. Hodson E. M., Barclay P. G., Craig J. C. et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD003774.
9. Hodson E. M., Jones C., Stripolli G. F. et al. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007: CD005129.
10. Asberg A., Humar A., Rollag H. et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 2106–2113.
11. Mendez J. C., Dockrell D. H., Espy M. J. et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.*, 2001: 183: 179.

12. Reinke P., Fietze E., Ode-Hakim S. et al. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet*, 1994; 344–1737.
13. Nicleleit V., Hirsch H. H., Binet I. F. et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 1080.
14. Balba G. P., Javaid B., Timpone J. G. et al. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2013; 27: 271.
15. Buchen-Osmond C. International Committee on Taxonomy of Viruses database (ICTVdB), 2008. www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdatabases/.
16. Hirsch H. H., Knowles W., Dickenmann M. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 488–496.
17. Randhawa P., Brennan D. C. BK virus infection in transplant recipients: An overview and update. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2000–2005.
18. Weiss A. S., Gralla J., Chan L. et al. Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 1812–1819.
19. Saad E. R., Bresnahan B. A., Cohen E. P. et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation*, 2008; 85: 850–854.
20. Hirsch H. H., Brennan D. C., Drachenberg C. B. et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*, 2005; 79: 1277–1286.
21. Morton M., Coupes B., Roberts S. A. et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*, 2013; 95: 470–478.
22. Green M. Management of Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2001; 1: 103–108.
23. *Pneumocystis jiroveci* (formerly *pneumocystis carinii*). *Am. J. Transplant.*, 2004; 4 (Suppl 10): 135–141.
24. Martin S. I., Fishman J. A. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl 4): S227–S233.
25. Fox B. C., Sollinger H. W., Belzer F. O. et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimetoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimetoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am. J. Med.*, 1990; 89: 255–274.
26. Hennequin C., Page B., Roux P. et al. Outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a renal transplant unit. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995; 14: 122–126.

27. Fishman J. A. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 33: 1397–1405.
28. Singh N., Paterson D. L. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005; 18: 44–69.
29. Sun H. Y., Wagener M. M., Singh N. Cryptococcosis in solid organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence-based evolving trends. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 48: 1566–1576.
30. Pappas P. G., Alexander B. D., Andes D. R. et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). *Clin. Infect. Dis.*, 2010; 50: 1101–1111.
31. Safdar N., Slattery W. R., Knasinski R. et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin. Inf. Dis.*, 2005; 40: 1413–1421.
32. Delgado J., Calvo N., Gomis A. et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion and treatment indication. *Transplant. Proc.*, 2010; 42: 2944–2946.
33. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 48: 503–535.
34. Alangaden G. J., Thyagarajan R., Gruber S. A. et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin. Transplant.*, 2006; 20: 401–409.
35. Pelle G., Vimont S., Levy P. P. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 899–907.
36. Saemann M., Horl W. H. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008.
37. Cizek M., Paczek L., Bartłomiejczyk I., Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteruria. *Transplantation*, 2006; 81: 1653–1657.
38. Batiuk T. D., Bodziak K. A., Goldman M. Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers. *Clin. Transplant.*, 2002; 16: 1–8.
39. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4 (Suppl. 10): 66–71.
40. Fehr T., Bossart W., Wahl C., Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and review of the literature. *Transplantation*, 2002; 73: 608–611.
41. Rodriguez-Moreno A., Sanchez-Fructuoso A. L., Calvo N. et al. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center. *Transplant. Proc.*, 2006; 38: 2416–2418.

-
42. Fiddian P., Sabin C. A., Griffiths P. D. Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. *J. Infect. Dis.*, 2002; 186 (Suppl.1): 110–115.
 43. Geel A., Zuidema W., van Gelder T. et al. Successful vaccination against Varicella zoster virus prior to kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 2005; 35: 1758–1759.
 44. Fabrizi F., Lunghi G., Finazzi S. et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 38: 1009–1015.
 45. Fabrizi Martin P., Dixit V. et al. HbsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 2913–2921.
 46. Fabrizi Martin P., Dixit V. et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 1452–1461.
 47. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of the chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2012; 57: 167–185.
 48. Durlík M., Gaciong Z., Rowinska D. et al. Long-term results of treatment of chronic hepatitis B, C and D with interferon-alpha in renal allograft recipients. *Transpl. Int.*, 1998; 11 (Suppl.1): 135–139.
 49. Fabrizi F., Dulai G., Dixit V. et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation*, 2004; 77: 859–864.
 50. Aroldi A., Lampertico P., Montagnino G. et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2005; 79: 1132–1136.
 51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of the chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2011; 55: 245–264.
 52. Romero E., Galindo P., Bravo J. A. et al. Hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2008; 40: 2933–2935.
 53. Dominguez-Gil B., Morales J. M. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl. Int.*, 2009; 22: 1117–1131.
 54. Gane E., Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*, 2002; 74: 427–437.
 55. Kowdley K. V., Lawitz E., Crespo I. et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2013; 381: 2100–2107.
 56. Curry M. P., Fornis X., Chung R. T. et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*, 2014; 14: 1145–1147.

Kardiovaskulārās komplikācijas

Biežākais nāves cēlonis pacientiem ar funkcionējošu nieru transplantātu ir priekšlaicīga kardiovaskulāru notikumu attīstība [1, 2]. Hroniska nieru slimība veicina kardiovaskulārās komplikācijas. Veismīga nieru transplantācija dažus kardiovaskulāro slimību riska faktoros mazina, bet dažus pastiprina, galvenokārt kā imūnsupresīvo medikamentu blakne (sk. 14. tab.). Tomēr veismīga transplantācija neatjauno dialīzes laikā radušos asinsvadu kalcifikāciju [3, 4]. Vairākos pētījumos pacientiem pēc nieru transplantācijas papildus tradicionāliem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem (vecums, dzimums, holesterīna līmenis, smēķēšana, arteriālā hipertensija un cukura diabēts) tika atklāti šādi netradicionāli riska faktori: atlikta transplantāta funkcija, atkārtota akūta treme, reducēta transplantāta funkcija ($\text{GFĀ} < 48 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dialīzes ilgums pirms transplantācijas > 1 gadu, aptaukošanās, hiperhomocisteinēmija, proteinūrija un zems fizisko aktivitāšu līmenis [1, 3, 5, 6].

14. tabula. Kardiovaskulāro slimību riska faktoru pārmaiņas pēc transplantācijas

Faktori, kas mazinās	Faktori, kas pastiprinās
Šķidruma pārslodze	Arteriālā hipertensija
Kreisā kambara disfunkcija	Diabēts/glikoztolerances traucējumi
Dialīzes radīta iekaisumreakcija	Hiperlipidēmija
Nepietiekams barojums	Aptaukošanās
Anēmija	
Mainīts kalcija/fosfora metabolisms	

No pētījumiem par vispārējo populāciju zināms, ka smēķēšana izraisa kardiovaskulārus notikumus, audzējus, hronisku obstruktīvu plaušu slimību un priekšlaicīgu nāvi [7]. Nav pamata domāt, ka pacientus pēc nieru transplantācijas tā ietekmētu citādi. Tabakas lietošana plašākā nozīmē ir cigarešu, cigāru, ūdenspipju smēķēšana, tabakas šņaukšana un košļāšana. Pacienti pēc nieru transplantācijas jāmudina atstāt smēķēšanu [12]. Nikotīna aizstājējus (plāksterus, košļājamās gumijas u. c.) viņi var lietot, neraizējoties par mijiedarbību ar imūnsupresīviem medikamentiem [8].

Ieteikumi

- Vērtējot kardiovaskulāro slimību risku pacientiem pēc nieres transplantācijas, jāņem vērā ne tikai tradicionālie, bet arī netradicionālie riska faktori (**B** pierādījumu līmenis).
- Lai mazinātu kardiovaskulāro notikumu risku, mēs iesakām šādas dzīvesveida pārmaiņas (sk. 15. tab.) (**D** pierādījumu līmenis):

15. tabula.

Pārmaiņa	Ieteikums
Atmest smēķēšanu	Nesmēķēt
Masas mazināšana	Uzturēt normālu ķMI (20–25 kg/m ²)
Veselīgs uzturs	Zems tauku līmenis, svaigi augļi un dārzeņi
Sāls ierobežošana uzturā	<6 g NaCl dienā vai <2,3 g Na ⁺
Regulāras fiziskas aktivitātes	≥30 min aerobiskās slodzes vismaz 3 reizes nedēļā
Mērens alkohola patēriņš	Vīriešiem <21 vienība nedēļā, sievietēm <14 vienības nedēļā

- Pacientiem pēc nieres transplantācijas jāatmet smēķēšana (**A** pierādījumu līmenis). Nikotīna aizstājējus viņi var lietot, neraizējoties par mijiedarbību ar imūnsupresīviem medikamentiem (pierādījumu līmenis nav noteikts).

11.1. Arteriālā hipertensija

Arteriālās hipertensijas incidence pēc nieres transplantācijas ir 50–90% [9]. Pētījumos atklāts, ka arteriālā hipertensija ir neatkarīgs kardiovaskulāro notikumu riska faktors pacientiem pēc nieres transplantācijas [4, 10], tāpēc visiem recipientiēm būtu regulāri jāmērī asinsspiediens. Arteriālais spiediens jāmērī katrā vizītē. Pacientam vismaz 5 min jāsež nesarunājoties, abas pēdas atbalstot pret grīdu, un rokas jābūt atbalstītai uz galda sirds līmenī. Jāizmanto rokas apkārtmēram atbilstoša manšete, lai tā apņemtu vismaz 80% augšdelma. Jāveic vismaz 2 mērījumi, un pacients jāinformē par iegūtiem rezultātiem un mērķa asinsspiedienu [11].

Mērķa asinsspiediens pacientiem pēc nieres transplantācijas ir līdzīgs kā pacientiem ar hronisku nieru slimību — <130/80 mm Hg visiem pacientiem [8] un <125/75 mm Hg pacientiem ar proteinūriju [13]. Arteriālās hipertensijas terapija novērš kardiovaskulāras komplikācijas un hroniskas transplantāta disfunkcijas attīstību [14]. Vairākos nelielos nejaušinātos pētījumos konstatēts, ka arteriālās hipertensijas terapija ar jebkuras grupas hipotensīviem medikamentiem ir efektīva un droša nieres transplantātu recipientiēm. Tomēr nav pietiekami daudz pierādījumu, lai ieteiktu kādu īpašu hipotensīvo līdzekli, kas mazinātu kardiovaskulārās komplikācijas vai paildzinātu transplantātu dzīvildzi [8, 15]. Dihidropiridīnu KKB tiek plaši lietoti, jo darbojas pret KNI vazokonstrikciju [16].

Daudzu centru kopējā pētījumā (*Collaborative Transplant Study*) tika konstatēts, ka AKEi/AIIRB lietošana nieres transplantātu recipientiem ar smēķēšanu anamnēzē nozīmīgi paaugstina elpceļu/krūškurvja orgānu audzēju risku [17]. Citā 21 pētījuma apkopojumā tika konstatēts, ka AKEi/AIIRB lietošana pacientiem ar nieres transplantātu mazina gan GFĀ (īslaicīgi) un hematokrītu, gan arī proteīnūriju [18]. Daudziem pacientiem nepieciešama vairāku hipotensīvo līdzekļu kombinēšana, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu [8, 9]. Ja hipertensija ir grūti koriģējama, jāapsver datortomogrāfija vai magnētiskās rezonanses angiogrāfija, lai izslēgtu nieres transplantāta artērijas stenozi. Stenozētās artērijas stentēšana uzlabo hipertensijas kontoli un nieres transplantātu funkcijas [19, 20].

Ieteikumi

- Arteriālais spiediens pacientiem ar nieres transplantātu jāmēri katrā vizītē (**C** pierādījumu līmenis).
- Mērķa asinsspiediens visiem pacientiem ar nieres transplantātu ir <130/80 mm Hg, bet pacientiem ar proteīnūriju <125/75 mm Hg (**C** pierādījumu līmenis).
- Arteriālās hipertensijas terapijā
 - izvēles līdzeklis ir dihidropiridīnu KKB, jo iedarbība ir pretēja KNI radītai preglomerulārai vazokonstrikcijai (**C** pierādījumu līmenis).
 - AKEi/AIIRB mazina proteīnūriju un hematokrītu (**B** pierādījumu līmenis), bet ir izvēles līdzekļi recipientiem ar proteīnūriju ≥ 1 g/dn (**C** pierādījumu līmenis).
 - AKEi/AIIRB lietošana nieres transplantātu recipientiem ar smēķēšanu anamnēzē nozīmīgi paaugstina elpceļu/krūškurvja orgānu audzēju risku (**D** pierādījumu līmenis).

11.2. Dislipidēmija

Dislipidēmijas prevalence pacientiem pēc nieres transplantācijas ir lielāka nekā pirms tās. To galvenokārt nosaka tādu medikamentu blaknes kā kortikosteroīdi, KNI un mTOR inhibitori, kā arī no jauna attīstījusies vai persistējoša proteīnūrija [21]. ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplant*) pētījuma *post hoc* analizē tika konstatēts, ka fluvastatīna lietošana jūtami mazina nefatālu miokarda infarktu un kardiālas nāves risku [22]. Nedaudz mazākā pētījumā arī tika konstatēts, ka statīnu lietošana uzlabo pacientu, bet ne transplantātu dzīvildzi [23]. Recipientiem ar takrolimu balstīmūnsupresijā agrīna statīnu lietošana nemainīja ne pacientu, ne transplantātu 1 gada dzīvildzi [24]. Dislipidēmijas ārstēšanā pirms farmakoterapijas ieteicamas dzīvesveida pārmaiņas. Statīnu devas pacientiem ar funkcionējošu nieres transplantātu ir atšķirīgas no vispārējās populācijas (sk. 16. tab.) [21].

16. tabula. Ieteicamās statīnu devas pieaugušiem recipientiem [LTC darba grupa, pamatojoties uz 21, 22]

Statīns	Deva (mg dienā)
Fluvastatīns	80
Atorvastatīns	20
Rosuvastatīns	10
Pravastatīns	40
Simvastatīns	40
Simvastatīns/ezetimibs	20/10

Ieteikumi

- Pieaugušiem recipientiem lipīdu profils (kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH, triglicerīdi) jāvērtē 2–3 mēnešus pēc nieres transplantācijas vai vismaz vienu reizi gadā (C pierādījumu līmenis).
- Pieaugušiem recipientiem ar dislipidēmiju tiek ieteikts sākt vai turpināt terapiju ar statīniem (B pierādījumu līmenis).

11.3. Hiperurikēmija

Hiperurikēmijas definīcijas ir dažādas, bet parasti ar to saprot urīnskābes līmeņa normu vietējā laboratorijā plus 2 standartdeviācijas, kas parasti ir urīnskābes līmenis asinīs $>360 \mu\text{mol/l}$ [25]. Nieres transplantātu recipientiem hiperurikēmija ir bieži sastopama, apmēram 80% pacientu, jo tā ir raksturīga KNI, it sevišķi ciklosporīna, blakne [26]. Hiperurikēmija palielina podagras un citu komplikāciju risku nieres transplantātu recipientiem [8], bet vispārējā populācijā arī kardiovaskulāro slimību risku [27]. Urīnskābes līmenis jānosaka visiem pieaugušiem recipientiem 2–3 mēnešus pēc nieres transplantācijas vai vismaz vienu reizi gadā pacientiem, kas tiek ārstēti ar KNI un/vai diurētiskām [8]. Asimptomātiskas hiperurikēmijas terapija netiek ieteikta. Tomēr pacienti ar podagru, *tophi urici* vai urīnceļu akmeņiem terapijā var lietot alopurinolu vai kolhicīnu. Kolhicīna ilgstoša lietošana nav ieteicama pacientiem ar GFĀ $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Alopurinola lietošanai šādu ierobežojumu nav, bet to nedrīkst kombinēt ar azatioprinu pancitopēnijas riska dēļ. Nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus nieres transplantātu recipientiem nevajadzētu ordinēt, bet īsus steroīdu kursus vai intraartikulāru injekciju var ordinēt [8].

Ieteikumi

- Pieaugušiem recipientiem urīnskābes līmenis jāvērtē 2–3 mēnešus pēc nieres transplantācijas vai vismaz vienu reizi gadā pacientiem, kas tiek ārstēti ar KNI un/vai diurētiskām (C pierādījumu līmenis).
- Hiperurikēmijas terapija jāordinē recipientiem ar podagru, *tophi urici* vai urīnceļu akmeņiem (D pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Pilmore H., Dent H., Chang S. et al. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*, 2010; 89: 851–857.
2. CTS Newsletter 2:2012: Death with a functioning graft. <http://www.cts-transplant.org/public/newsletters/2012>. Skatīts 12/09/2014.
3. De Mattos A. M., Prather J., Olyaei A. J. et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific factors. *Kidney Int.*, 2006; 70: 757–764.
4. Vanrenterghem Y. F., Claes K., Montagnino G. et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantantion. *Transplantation*, 2008; 85: 209–216.
5. Ducloux D., Kazory A., Chalopin J. M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.*, 2004; 66: 441–447.
6. Meier-Kriesche H. U., Baliga R., Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*, 2003; 75: 1291–1295.
7. Fiore M. C., Jaen C. R., Baker T. B. et al. Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence: 2008 update. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, May 2008.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; Suppl. 3 (9): S71–S80.
9. Kasiske B. L., Anjum S., Shah R. et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 1071–1081.
10. Opelz G., Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 2725–2731.
11. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC report. *JAMA*, 2003; 289: 2560–2572.
12. Kasiske B. L., Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 753–759.
13. Glicklich D., Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiology in Review*, 2014; 22: 153–162.
14. Mange K. C., Cizman B., Joffe M. et al. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*, 2000; 283: 633–638.
15. Stigant C. E., Cohen J., Vivera M., Zaltzman J. S. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 58–63.
16. Midtvedt K., Hartmann A., Foss A. et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation*, 2001; 72: 1787–1792.

-
17. Opelz G., Dohler B. Treatment of kidney transplant recipients with ACEi/ARB and risk of respiratory tract cancer: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11: 2483–2489.
 18. Hiremath S., Fergusson D., Doucette S. et al. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence.
 19. Patel N. H., Jindal R. M., Wilkin T. et al. Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology*, 2001; 219: 663–667.
 20. Voiculescu A., Schmitz M., Hollenbeck M. et al. Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centre study in 53 patients. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 1731–1738.
 21. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, 2013; 3 (Suppl. 3): 259–297.
 22. Jardine A. G., Holdaas H., Fellstrom B. et al. ALERT Study Investigators. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 988–995.
 23. Wiesbauer F., Heinze G., Mitterbauer C. et al. Stati use is associated with prolonged survival of renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 2211–2218.
 24. Younas N., Wu C. M., Shapiro R. et al. HMG-CoA reductase inhibitors in kidney transplant recipients receiving tacrolimus: statins not associated with improved patient or graft survival. *BMC Nephrol.*, 2010; 11: 5.
 25. Zgang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 1301–1324.
 26. Clive D. M. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 974–979.
 27. Kelkar A., Kuo A., Frishman W. H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiology in Review*, 2011; 19: 265–271.

Hematoloģiskās komplikācijas

Hematoloģiskās komplikācijas ir bieži sastopamas pacientiem pēc nieres transplantācijas. Anēmija, neitropēnija un/vai trombocitopēnija var būt gan imūnsupresīvo medikamentu blaknes, gan ar imūnsupresiju saistīto blakusslimību (piemēram, CMV) pazīmes. Hematoloģiskās komplikācijas biežāk sastopamas agrīnā pēctransplantācijas periodā, tādēļ pilna asinsaina būtu jānosaka ik dienu pirmā nedēļā pēc transplantācijas un turpmāk katrā ambulatoriskā vizītē [1].

12.1. Eritrocitoze

Pēctransplantācijas eritrocitozes pazīmes ir pastāvīgs Hb līmenis >17 g/dl un Hct $>51\%$. Tā sastopama 10–15% nieres transplantātu recipientu parasti 8–24 mēnešus pēc operācijas [2, 3]. Eritrocitozes attīstību veicina šādi faktori: smēķēšana, natīvo nieru saglabāšana, transplantētās nieres artērijas stenoze, adekvāta eritropoēze pirms transplantācijas un labi funkcionējošs nieres transplantāts [4]. Eritropoētina līmenis plazmā nekorelē ar eritrocitozes attīstību, tāpēc nav mērķtiecīgi to noteikt [5, 8]. Trombemboliskie notikumi attīstās 10–30% pacientu ar eritrocitozi [7, 8]. Renīna–angiotensīna sistēmas inaktivācija ar AKE-i vai AIIRB ir efektīvākā, drošākā un vislabāk panesamā terapijas metode [1, 6]. Nav pierādījumu par aspirīna lietderību pēctransplantācijas eritrocitozes ārstēšanā.

Ieteikumi

- Pēctransplantācijas eritrocitozes ārstēšanā jālieto AKE-i vai AIIRB (C pierādījumu līmenis).

12.2. Anēmija

Anēmija ir stāvoklis, kad Hb ir <13 g/dl vīriešiem un <12 g/dl sievietēm, pēc Pasaules Veselības organizācijas un Amerikas Transplantācijas biedrības definīcijas [4].

Anēmiju agrīnā pēctransplantācijas periodā parasti rada asins zudums operācijas laikā vai anēmija pirmsoperācijas periodā. Uzlabojoties nieres transplantāta funkcijai, notiek efektīva eritropoēze, kas var radīt dzelzs krājumu izsīkumu [1]. Tāpēc pacientiem ar funkcionējošu nieres transplantātu, tāpat kā pacientiem ar hronisku nieru slimību, pirms eritropoēzi stimulējošo līdzekļu ordinēšanas jāatjauno dzelzs krājumi [10]. Tam aptuveni nepieciešams 1 g dzelzs pirmajos trīs mēnešos pēc operācijas. Jābūt pietiekamam arī folijskābes un B₁₂ vitamīna līmenim, jo *pneumocystis jirovecii* profilakse ar TMP/SMX var radīt folijskābes deficītu [9]. Vēlāk anēmijas attīstību veicina dzelzs deficīts, imūnsupresīvie medikamenti (it sevišķi ATG un MMF), infekcijas, treme, slikta transplantāta funkcija, hemolīze, retāk citi medikamenti (AKE-i un AIIRB). Vēlīnā pēctransplantācijas periodā anēmiju var radīt transplantāta funkcijas pasliktināšanās un/vai audzēji [1].

Anēmijas ārstēšana pacientiem pēc nieres transplantācijas ir nozīmīga, jo ietekmē transplantātu dzīvildzi [11, 13, 14], pacientu dzīvildzi [13, 15] un kardiovaskulāro komplikāciju risku pēc nieres transplantācijas [12]. Anēmijas terapijas principi pacientiem ar funkcionējošu transplantātu ir līdzīgi kā pacientiem ar HNS 3.–5. stadijā. Eritropoēzi stimulējošo līdzekļu (ESL) lietošanu nav ieteicams sākt pieaugušiem pacientiem ar Hb koncentrāciju $\geq 10,0$ g/dl. ESL nevajadzētu lietot, lai palielinātu Hb koncentrāciju >13 g/dl. ESL devas piemērošana jāveic ik trīs mēnešus atkarā no pacienta Hb koncentrācijas, Hb koncentrācijas maiņas ātruma, pašreizējās ESL devas un klīniskās ainas [10].

Pacientiem ar funkcionējošu nieres transplantātu piemērotāki ir vidēji ilgās un ilgās darbības ESL [16] ilgāka pussadales perioda dēļ [17, 18]. ESL deva jāmazina vai ESL lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja Hb koncentrācijas mazināšana ir nepieciešama. No eritrocītu masas transfūzijas anēmijas ārstēšanā pēc iespējas būtu jāvairās, lai mazinātu vispārējo risku (drudzis/alergiska vai hemolītiska reakcija u. c.), kas saistīts ar to lietošanu, un īpaši mazinātu alosensibilizācijas un tremes risku nieres transplantātu recipientiem. Eritrocītu masas transfūzija jāapsver atkarā no klīniskās ainas. Eritrocītu masas transfūzija jāveic, ja Hb koncentrācija ir <7 g/dl, bet augsta riska pacientiem (>65 gadu vecuma un/vai kardiovaskulārām vai respiratoriskām slimībām), ja Hb koncentrācija ir mazāka par 8 g/dl [10].

Ieteikumi

- Pirms ESL ordinēšanas jābūt normālam folijskābes, B₁₂ vitamīna un feritīna (>100 ng/ml) līmenim (**D** pierādījumu līmenis).
- Eritropoēzi stimulējošo līdzekļu (ESL) lietošanu nav ieteicams sākt pieaugušiem pacientiem ar Hb koncentrāciju $\geq 10,0$ g/dl (**D** pierādījumu līmenis).
- ESL nevajadzētu lietot, lai palielinātu Hb koncentrāciju >13 g/dl (**A** pierādījumu līmenis).

- Pacienti pēc nieres transplantācijas piemērotāki ir vidēji ilgas un ilgas darbības ESL (C pierādījumu līmenis).
- ESL devas piemērošana jāveic ik trīs mēnešus atkarā no pacienta Hb koncentrācijas, Hb koncentrācijas maiņas ātruma, pašreizējās ESL devas un klīniskās ainas (B pierādījumu līmenis).
- ESL deva jāmazina vai ESL lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja Hb koncentrācijas mazināšana ir nepieciešama (C pierādījumu līmenis).

12.3. Neitropēnija

Neitropēnija ir stāvoklis, kad neitrofilo leukocītu ir mazāk par $1,5 \times 10^9/l$. Neitropēniju pēc nieres transplantācijas bieži rada dažādas vīrusinfekcijas un šādi medikamenti: ATG [22], MMF, azatioprīns, sirolīms, everolīms, limfocītus nomācoši līdzekļi, valganciklovīrs [23] un TMP/SMX [1]. Jāvairās kombinēt azatioprīnu ar alopurinolu, lai novērstu neitropēnijas rašanos [21]. Pēdējos gados parādās aizvien vairāk ziņojumu, ka arī takrolīms rada neitropēniju pēc nieres transplantācijas [24, 25].

12.4. Trombocitopēnija

Trombocitopēnija ir stāvoklis, kad trombocītu ir mazāk par $150 \times 10^9/l$. Daudzi medikamenti, kas rada anēmiju un neitropēniju, provocē arī trombocitopēniju. Tie ir MMF, azatioprīns, sirolīms un limfocītus nomācoši līdzekļi. Retāk trombocitopēnija pēc nieres transplantācijas saistīta ar atgriezenisku vai *de novo* trombotisku mikroangiopātiju [1].

Citi cēloņi, kas rada leukopēniju un trombocitopēniju, ir smaga sepse un vīrusinfekcijas (CMV, parvovīruss B19) [1]. Idiopātiska trombocitopēnija pēc transplantācijas tiek minēta reti un var būt saistīta ar autoimunitāti, kas iegūta no donora [19]. Transitīva trombocitopēnija aprakstīta recipientiem, kas saņēmuši orgānu no donora, kurš cietis no diseminētas intravaskulāras koagulācijas [20].

Ieteikumi

- Neitropēnijas un trombocitopēnijas ārstēšana jāsāk ar tās izraisošā faktora (visbiežāk medikamenta blaknes) novēršanu (C pierādījumu līmenis).

Vēres

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl. 3): 97–101.
2. Vlahakos D. V., Marathias K. P., Agroyannis B. et al. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1187–1194.
3. Kiberd B. A. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clin. Transplant.*, 2009; 23: 800–806.
4. Malyszko J., Oberbauer R., Watschinger B. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transpl. Inter.*, 2012; 25: 1013–1023.
5. Brox A. G., Mangel J., Hanley J. A. et al. Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin-like growth factor-I and its binding proteins. *Transplantation*, 1998; 66: 1053–1058.
6. Kedzierska K., Kabat-Koperska J., Safranow K. et al. Influence of angiotensin I-converting enzyme polymorphism on development of post-transplant erythrocytosis in renal graft recipients. *Clin. Transplant.*, 2008; 22: 156–161.
7. Wickre C. G., Norman D. J., Bennison A. et al. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int.*, 1983; 23: 731–737.
8. Hestin D., Legrand E., Mertes M. et al. Polycythemia after kidney transplantation. *Presse Med.*, 21: 1973–1974.
9. Shah N., Al-Khoury S., Alzafi B. et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation*, 2006; 81: 1112–1118.
10. McMurray J., Parfrey P. et al. National Kidney Foundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern.*, 2012; 2: S. 279–331.
11. Schjelderup P., Dahle D. O., Holdass H. et al. Anemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Clin. Transpl.*, 2013; 27: 636–643.
12. Lorenz M., Winkelmayer W. C., Horl W. H. et al. Anaemia after renal transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005; 35: 89–94.
13. Chhabra D., Grafals M., Skaro A. I. et al. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and rate of acute rejection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 1168–1174.
14. Pascual J., Jimenez C., Franco A. et al. Early-onset anemia after kidney transplantation is an independent factor for graft loss: a multicenter, observational cohort study. *Transplantation*, 2013; 96: 717–725.
15. Garrigue V., Szwarc I., Giral M. et al. Influence of anemia on patient and graft survival after renal transplantation: results from the French DIVAT cohort. *Transplantation*, 2014; 97: 168–175.
16. Salzberg D. J., Karadsheh F. F., Haririan A. et al. Specific management of anemia and hypertension in renal transplant recipients: influence of renin-angiotensin system blockade. *Am. J. Nephrol.*, 2014; 39: 1–7.

-
17. Macdougall I. C., Eckardt K. U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anemia. *Lancet*, 2006; 368: 947–953.
 18. Macdougall I. C., Walker R., Provenzano R., de Alvaro F., Locay H. R., Nader P. C., Locatelli F., Dougherty F. C., Beyer U. ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 337–347.
 19. West K., Anderson D., McAlister V. et al. Alloimmune thrombocytopenia after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 1504–1507.
 20. Bennett W., Hansen K., Houghton D. et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in a kidney donor associated with transient recipient DIC. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 412–414.
 21. Venkat Raman G., Sharman V., Lee H. Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J. Intern. Med.*, 1990; 228: 69–71.
 22. Buchler M., Hurault de Ligny B., Madec C. et al. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin. Transplant.*, 2003; 17: 539–545.
 23. Brum S., Nolasco F., Sousa J. et al. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant. Proc.*, 2008; 40: 752–754.
 24. De Rycke A., Dierickx D., Kuypers D. R. Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011; 6: 690–694.
 25. Shihab F. S., Olyaei A., Wiland A. et al. Tacrolimus exposure in the real world: an analysis from the Mycophenolic acid Observation Renal Transplant Study. *Clin. Transplant.*, 2014; 28: 768–775.

Ļaundabīgi audzēji pēc nieres transplantācijas

Pacientam pēc nieres transplantācijas audzējs var attīstīties trīs iemeslu dēļ:

- pārņemts no donora,
- recidīvā audzējs, kas bijis pirms transplantācijas,
- attīstās no jauna [1].

Audzēja pārnese no donora

Audzēja pārneses iespēja no donora kopā ar pārstādīto orgānu ir 0,2% [2]. Visus donorus var iedalīt trīs grupās atkarā no ļaundabīgā audzēja pārneses riska:

- 1) donori bez malignitātes;
- 2) donori, kam audzējs konstatēts perioperatīvi;
- 3) donori ar audzēju anamnēzē.

Bet arī pirmā donoru grupā pastāv subklīniska onkoloģiskas slimības iespēja, piemēram, prostatas vēzis [1, 2].

Donora orgānu izmantošana kontrindicēta, ja ir dati par aktīvu audzēju vai anamnēzes dati par metastātisku audzēju vai audzēju ar lielu recidīva risku (melanoma, limfoma). Ja potenciālam donoram bijis neskaidras etioloģijas asinsizplūdums smadzenēs, nepieciešams izslēgt metastātisku procesu smadzenēs kā iespējamu asiņošanas cēloni. Pārējos gadījumos, ja donoram ar audzēju anamnēzē piecu gadu laikā pēc ārstēšanas nav konstatēts audzēja recidīvs, ir iespējams orgānus izmantot transplantācijai [5].

Ja donoram audzējs tiek konstatēts morfoloģiskos izmeklējumos pēc tam, kad orgānu izņemšana un transplantācija recipientam jau veikta, transplantektomija un imūnsupresijas redukcija ne vienmēr ir nepieciešama. Situācija jāapspriež ar recipientu, vērtējot iespējamo risku un ieguvumu [1].

Ieteikumi

Orgānus no donora ar aktīvu audzēju un metastātisku audzēju anamnēzē (arī ar audzēju ar lielu recidīva risku) transplantācijai izmantot nedrīkst (C pierādījumu līmenis).

Recipienti ar audzēju anamnēzē

Ļaundabīgie audzēji ir kontrindikācija nieres transplantācijai, jo pēcoperācijas imūnsupresīvā terapija sekmē audzēja augšanu un recidivēšanu. Ja audzējs ir laikus atklāts un radikāli izārstēts, par iekļaušanu gaidīšanas sarakstā var lemt pēc noteikta laika. Šo periodu nosaka audzēja veids un lokalizācija. Skatīt *1. tabulu* ieteikumu sadaļā par recipientu sagatavošanu nieres transplantācijai. Audzēja diseminācijas vai metastazēšanās gadījumā nieres transplantācija ir kontrindicēta.

Visos gadījumos pacientiem ar audzēju anamnēzē vēlama onkologa konsultācija pirms iekļaušanas nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā. Nepieciešams onkologa atzinums par audzēja progresēšanas vai recidivēšanas risku atbilstoši pakāpei, formai un veidam.

Ieteikumi

- Aktīvs audzējs ir kontrindikācija nieres transplantācijai (**A** pierādījumu līmenis).
- Recipientiem ar audzēju anamnēzē gaidīšanas laiks pirms transplantācijas atkarīgs no audzēja lokalizācijas, izplatības un veida (**B** pierādījumu līmenis).
- Recipientiem ar audzēju anamnēzē nepieciešama rūpīga novērošana pēc transplantācijas (**C** pierādījumu līmenis).

Recipienti ar *de novo* audzēju

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem pēc nieres transplantācijas ir lielāks nekā vispārējā populācijā [6]. Pēctransplantācijas audzēji ir viens no recipientu nāves iemesliem ar funkcionējošu transplantātu (1–2%) [7]. Visbiežāk attīstās ādas vēzis (40%) vai pēctransplantācijas limfoproliferatīvā slimība (11%) [1]. Šādi faktori var ietekmēt malignitātes attīstību pēc nieres transplantācijas:

- 1) imūnsupresīvie medikamenti, it īpaši kalcineirīna inhibitori un limfocītus nomācošās antiviēlas;
- 2) vīrusinfekcijas (EBV, herpesvīrusi, papilomas vīruss, HBV, HCV);
- 3) Saules starojums (ādas vēzis);
- 4) multiplas iegūtās nieru cistas (nieru vēzis).

Ādas vēzis un Kapoši sarkoma

Ādas vēža risku paaugstina recipienta vecums >50 gadu (8), ciklosporīna lietošana (7) un imūnsupresīvas terapijas ilgums. Ādas vēža attīstība tieši korelē ar Saules un UV starojuma ekspozīciju, imūnsupresīvās terapijas intensitāti un HLA-B27 antigēna esamību [9]. Tiek ieteikta atturēšanās no sauļošanās, saules aizsargkrēmu, kas apzīmēti ar SPF-30 un vairāk, lietošana un regulāra recipientu dermatoloģiska izmeklēšana.

Kapoši sarkomas sastopamība pacientiem pēc transplantācijas ir no 0,5% līdz 4%. Tā bieži saistīta ar HHV8 pozitīvu seroloģiju [1, 9].

Pēctransplantācijas limfoproliferatīvā slimība

Pēctransplantācijas limfoproliferatīvā slimība ir dzīvībai bīstama komplikācija ar sliktu prognozi, jo ātri notiek ekstranodulāra diseminācija [10]. To biežāk konstatēja pēc ciklosporīna ieviešanas imūnsupresijas protokolos un pacientiem, kas bijuši pakļauti terapijai ar ATG [11]. Slimības attīstība saistīta ar EBV infekciju. Īpaši paaugstināts slimības risks ir gadījumos, kad EBV seronegāivam recipientam transplantēta niere no EBV seropozitīva donora. Pieaugoša EBV slodze ir priekšvēstnesis pēctransplantācijas limfoproliferatīvās slimības attīstībai [12]. Parasti slimība attīstās pirmā pēctransplantācijas gadā, un tad terapijā tiek lietota imūnsupresijas mazināšana vai pat atcelšana. Šāda taktika ir sekmīga 2/3 gadījumu. Pārējos gadījumos terapijā lieto anti-CD20 antivielu vai pat ķīmijterapiju [13].

Dzemes kakla vēzis

Dzemes kakla vēzis pēc transplantācijas attīstās 3–16 reizes biežāk nekā vispārējā populācijā. 70% gadījumu tā ir karcinoma *in situ* vai cervikāla epiteliāla neoplāzija (CIN) [1]. Pastāv hipotēze, ka paaugstināts dzemes kakla vēža risks sievietēm pēc transplantācijas saistīts ar latentā cilvēka papilomas vīrusa reaktīvāciju imūnsupresīvās terapijas fonā. Sievietēm pēc transplantācijas tiek ieteikta ginekoloģiska izmeklēšana ar kolposkopiju un iztriepju citoloģisko izmeklēšanu vismaz vienu reizi gadā [14].

Prostatas vēzis

Prostatas adenokarcinomas biežums vīriešiem pēc transplantācijas ir no 0,3 līdz 1,8% [1]. Saslimšanas risks pieaug līdz ar pacientu vecumu. Visiem vīriešiem pēc transplantācijas vienreiz gadā jāveic PSA tests, lai laikus diagnosticētu prostatas slimību [14].

Nieres audzējs

Nieru šūnu karcinoma parasti lokalizēta natīvās nierēs, bet var attīstīties arī transplantātā. Tās biežums svārstās no 0,5 līdz 3,9%, kas ir 10–100 reižu biežāk nekā vispārējā populācijā (14). Galvenais riska faktors ir iegūtās multiplās cistas dialīzes laikā. Histoloģiski parasti konstatē tubulopapilāru karcinomu [15].

Ieteikumi

- Malignitātes risks pacientiem pēc nieres transplantācijas ir augstāks nekā vispārējā populācijā, un tiek ieteikta rūpīga, regulāra novērošana (**B** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem pēc nieres transplantācijas ik gadu jāveic ādas, limfātiskās sistēmas (EBV slodzes) un natīvu nieru audzēju sijājošā diagnostika. Pārējo orgānu audzēju sijājošā diagnostika neatšķiras no vispārējās populācijas (**B** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Kalbe T., Alcaraz A., Budde K. et al. Guidelines on Renal Transplantation. Eur. Association of Urology, 2009.
2. Birkeland S. A., Storm H. H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. Transplantation, 2002; 74: 1409–1413.
3. Nalesnik M. A., Woodle E. S., Dimaio J. M. et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. Am. J. Transplant., 2011; 11: 1140–1147.
4. Yin M., Bastacky S., Chandran U. et al. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. J. Urol., 2008; 179: 892–895.
5. Taioli E., Mattucci D. A., Palmieri S. et al. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. Transplantation, 2007; 83: 13–16.
6. Villeneuve P. J., Schaubel D. E., Fenton S. S. et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. Am. J. Transplant., 2007; 7: 941–948.
7. Opelz G. CTS Newsletter 2: 2012: Death with a functioning graft. www.ctstransplant.org/public/newsletters/2012 Skatits 12/09/2014.
8. Einollahi B., Nemati E., Lessan-Pezeshki M. et al. Skin cancer after renal transplantation: results of a multicenter study in Iran. Ann. Transplant., 2010; 15: 44–50.
9. Munoz P., Alvarez P., de Ory F. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. Medicine, 2002; 81: 293–304.
10. Opelz G., Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am. J. Transplant., 2004; 4: 222–230.
11. Franco A., Jiménez L., Sillero C. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplantation: two decades of experience. Nefrologia, 2010; 30: 669–675.
12. Rowe D. T., Webber S., Schauer E. M. et al. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in the prevention and management of posttransplant lymphoproliferative disease. Transplant. Infect. Dis., 2001; 3: 79–87.
13. Green M. Management of Epstein-Barr virus induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. Am. J. Transplant., 2001; 1: 103–108.
14. Muruve N. A., Shoskes D. A. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. Transplantation, 2005; 80: 709–716.
15. Ianhez L. E., Lucon M., Nahas W. C. et al. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. Urology, 2007; 69: 462–464.
16. Wong G., Chapman J. R. Cancers after renal transplantation Transplant. Rev., 2008; 22: 141–149.

Kaulu un minerālvielu maiņas traucējumi pēc nieres transplantācijas

Pēc sekmīgas nieres transplantācijas pacientiem joprojām var būt minerālvielu un kaulu maiņas traucējumi. To noteic šādi faktori [7]:

- persistējošs sekundārs hiperparatireoīdisms (SHPT);
- imūnsupresijas medikamenti (galvenokārt steroidi, arī kalcineirīna inhibitori);
- dažādas pakāpes persistējoša HNS.

15–50% pacientu pirmajos mēnešos pēc sekmīgas nieres transplantācijas persistē SHPT. Pacientiem ar augstāku parathormona (PTH) un kalcija koncentrāciju serumā pirms transplantācijas hiperparatireoīdismu novēro ilgāk arī pēc transplantācijas periodā [1]. Persistējoša SHPT sekas ir

- kaulu masas zudums un augstāks lūzumu risks;
- hiperkalcēmija (un ar to saistīts asinsvadu kalcifikācijas risks);
- hipofosfatēmija;
- nieres transplantāta funkcijas pasliktināšanās ilgākā laikposmā un tubulointerstiāla kalcifikācija [2].

Kaulu biopsijas histoloģisko izmeklējumu laikā pacientiem ar SHPT atrod augstas kaulu vielmaiņas aktivitātes izraisītas pārmaiņas — fibrozējošu osteītu. Vairumam pacientu SHPT pakāpeniski mazinās vai pilnīgi izzūd viena gada laikā pēc nieres transplantācijas. Šai laikposmā (it īpaši pirmajos 3–4 mēnešos) rūpīgi jākontrolē kalcija, fosfora un iPTH koncentrācija serumā.

Ieteikumi

- Persistējošu SHPT pēc nieres transplantācijas pacientiem ar normālu kalcija koncentrāciju serumā koriģē tāpat kā pacientiem ar atbilstošas stadijas HNS (pēc aprēķinātā GFĀ nieres transplantātā). Terapijā izmanto aktīvā D vitamīna preparātus. Arī pēc nieres transplantācijas ar natīvā D vitamīna preparātiem jācenšas uzturēt 25(OH)D līmeni serumā >30 ng/ml (C pierādījumu līmenis).
- Pacientiem ar hiperkalcēmiju persistējoša SHPT terapijā izmanto
 - kalcimimētiku grupas preparātu cinakalcetu. Cinakalcets efektīvi mazina pēctransplantācijas SHPT izraisīto hiperkalcēmiju

- un hipofosfatēmiju [3–5]. Cinakalceta lietošana neietekmē nieres transplantāta funkciju, un tai nav mijiedarbības ar imūnsupresijas preparātiem (**B** pierādījumu līmenis);
- paratireoidektomiju. Tā sekmīgi mazina pēctransplantācijas SHPT izraisīto hiperkalcēmiju, kā arī sekmē kaulu masas pieaugumu pacientiem pēc nieres transplantācijas [6]. Tomēr pēc paratireoidektomijas aprakstīta īslaicīga nieres transplantāta funkcijas pasliktināšanās (**C** pierādījumu līmenis);
 - paratireoidektomiju vajadzētu veikt tikai tiem pacientiem, kam nav efektīvs cinakalcets vai tas izraisa blaknes (**C** pierādījumu līmenis).

Pirmajos 6–12 mēnešos pēc nieres transplantācijas pacientiem novēro strauju kaulu masas mazināšanos (vidēji 7–10% KMB) un var veidoties osteoporoze [7]. Pēc 12 mēnešiem kaulu masas zudums stabilizējas, bet turpmāk novēro nelielu (0,5–1%) KMB mazināšanos ik gadu. KMB mazinās galvenokārt trabekulāros kaulos, un nopietnākais kaulu masas zuduma cēlonis ir imūnsupresijas medikamenti (it īpaši glikokortikoidi) [8]. Kaulu masas zuduma sekas ir lūzumi — pēc nieres transplantācijas 7–20% pacientu konstatē dažādas lokalizācijas (skriemeļu, augšstilba kaula kakliņa u. c.) lūzumus. Ik gadu 3–4% pacientu rodas jauni lūzumi.

Lūzumu riska faktori pacientiem pēc nieres transplantācijas ir

- 1) sievietēm vecums pēc 65 gadiem;
- 2) lūzumi anamnēzē;
- 3) gūžas lūzums pacienta vecākiem;
- 4) liela steroīdu deva;
- 5) steroīdu lietošana anamnēzē;
- 6) iepriekš zināms zems KMB gūžā;
- 7) iPTH >500 pg/ml.

Tā kā katrs mugurkaula skriemeļu lūzums daudzkārt paaugstina turpmāko lūzumu risku, tas laikus jāatklāj. Tāpēc pacientiem ar lūzumu riska faktoriem agrīnā pēctransplantācijas periodā jāveic mugurkaula krūšu un jostas skriemeļu rentgenogrāfija sānu projekcijā, lai izslēgtu asimptomātiskus mugurkaula skriemeļu lūzumus. Kopējā populācijā KMB pārmaiņas (nosakot to ar DEXA metodi) cieši korrelē ar kaulu lūzumu risku. Arī pacientiem pēc nieres transplantācijas pastāv šāda sakarība [9]. Tāpēc pacientiem ar augstu lūzumu risku agrīnā pēctransplantācijas periodā (3–4 nedēļas pēc operācijas) jāveic KMB mērījums ar DEXA metodi. Densitometrija jāatkārto pēc 12 mēnešiem. Turpmāk to var veikt ik pēc 24 mēnešiem.

Bez fibrozējoša osteīta un kaulu minerālbūvuma pārmaiņām pacientiem pēc nieres transplantācijas kaulu biopsijas materiālā bieži atrod arī t. s. adinamisko kaulu bojājumu, kas raksturīgs lēnai kaulu vielmaiņai [7].

Pacientiem ar hronisku transplantāta disfunkciju un HNS 3.–5. stadiju transplantātā pakāpeniski pieaug klasisko hroniskai nieru slimībai raksturīgo kaulu un

minerālvielu maiņas traucējumu (SHPT, aktīvā D vitamīna deficīts, viss renālās osteodistrofijas kaulu pārmaiņu spektrs, asinsvadu kalcifikācija) risks [16].

Sarežģītos gadījumos (ja ir aizdomas ne vien par osteoporozi, bet arī par citu kaulu maiņas traucējumu esamību) jāveic ar tetraciklīnu iezīmēta spārņkaula biopsijas materiāla histoloģiska izmeklēšana.

Lai aizkavētu kaulu masas zudumu pirmajos mēnešos pēc nieres transplantācijas, ja nav kontrindikāciju, papildus jālieto kalcija preparāti (500 mg dienā) kopā ar D vitamīnu [10–12]. Pacienti ar augstu lūzumu risku pirmajā gadā pēc nieres transplantācijas ieteic lietot bisfosfonātu grupas preparātus [13–15].

Ieteikumi

- Pacienti ar augstu lūzumu risku agrīnā pēctransplantācijas periodā jāveic mugurkaula krūšu un jostas skriemeļu rentgenogrāfija sānu projekcijā, lai izslēgtu asimptomātiskus mugurkaula skriemeļu lūzumus (**B** pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar augstu lūzumu risku agrīnā pēctransplantācijas periodā (3–4 nedēļas pēc operācijas) jāveic KMB mērījums ar DEXA (duālās enerģijas rentgenabsorbcimetrija) metodi. Densitometrija jāatkārto pēc 12 mēnešiem (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar augstu lūzumu risku visiem spēkiem jācenšas mazināt glikokortikoidu devu, tomēr nepakļaujot pacientus iespējamam nieres transplantāta tremes riskam (**D** pierādījumu līmenis).
- Lai aizkavētu kaulu masas zudumu pirmajos mēnešos pēc nieres transplantācijas, ja nav kontrindikāciju, papildus jālieto kalcija preparāti (500 mg dienā) kopā ar D vitamīnu (natīvais D vitamīns 400–800 SV dienā un/vai kalcitriols, piemēram, 0,5 µg katru otro dienu) (**B** pierādījumu līmenis).
- Natīvā D vitamīna devu piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā >30 ng/ml (**C** pierādījumu līmenis).
- Lai aizkavētu kaulu masas zudumu un ārstētu osteoporozi pēc nieres transplantācijas, pacientiem ar augstu lūzumu risku pirmajā gadā pēc nieres transplantācijas ieteic lietot bisfosfonātu grupas preparātus (**B** pierādījumu līmenis).
- Visiem bisfosfonātu preparātiem — alendronātam (reizi nedēļā *per os*), risedronātam (reizi nedēļā *per os*), ibandronātam (reizi mēnesī *per os*, reizi 3 mēnešos *i/v*), zoledronātam (reizi gadā *i/v*) — pierādīta vienāda efektivitāte (**B** pierādījumu līmenis).
- Arī turpmākā pēctransplantācijas periodā bisfosfonātu lietošanas indikācijas jāapsver pacientiem ar zemu kaulu masas blīvumu (osteoporoze) un lūzumiem anamnēzē vai lūzumu riska faktoriem (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacienti ar hronisku transplantāta disfunkciju un HNS 3.–5. stadiju transplantātā kaulu un minerālvielu maiņas traucējumi jāārstē tāpat kā HNS pacientiem bez nieres transplantācijas anamnēzē (**B** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Torres A., Rodríguez A. P., Concepción M. T., García S., Rufino M., Martín B. et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 94–97.
2. Egbuna O. I., Taylor J. G., Bushinsky D. A. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin. Transplant.*, 2007; 21: 558.
3. Serra A. L., Schwarz A. A., Wick F. H. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 1315–1317.
4. Szwarc I., Argiles A., Garrigue V., Delmas S., Chong G., Deleuze S. et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Nephron. Dial. Transplant.*, 2006; 82 (5): 675–680.
5. Serra A. L., Savoca R., Huber A. R. et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22 (2): 577–583.
6. Triponez F., Clark O. H., Vanrenthergem Y., Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann. Surg.*, 2008; 248: 18–30.
7. Wisinger J. R., Carlini R. G., Rojas E., Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 1300–1313.
8. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18 (1): 223–234.
9. Akaberi S., Simonsen O., Lindergård B., Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am. J. Transplant.*, 2008; 8 (12): 2647–2651.
10. Torres A., García S., Gómez A. et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int.*, 2004; 65: 705–712.
11. Josephson M. A., Schumm L. P., Chiu M. Y. et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation*, 2004; 78: 1233–1236.
12. Palmer S. C., McGregor D. O., Strippoli G. F. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; Jul 18; (3): CD005015.
13. Torregrosa J. V., Fuster D., Pedroso S., Diekmann F., Campistol J. M., Rubí S. et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl. Int.*, 2007; 20 (8): 708–711.
14. Coco M., Glicklich D., Claude M. et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 2669–2676.
15. Grotz W., Nagel Ch., Poeschel D. et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 1530–1537.
16. Kovesdy C. P., Kalantar-Zadeh K. Bone and mineral disorders in predialysis CKD. *International Urology and Nephrology*, 2008; 40 (2): 427–440.

Glomerulonefrīta recidīvs un *de novo* slimības nierēs transplantātā

Primārā glomerulonefrīta (GN) recidīvs un jaunas (*de novo*) slimības attīstība transplantātā ir būtisks cēlonis transplantāta zudumam vēlīnā pēctransplantācijas periodā. Pētījumos pierādīts, ka vidēji 10–20% GN slimnieku diagnosticē pamatslimības recidīvu transplantātā un 50% gadījumu tas ir cēlonis transplantāta funkcijas zudumam ilglaikā. Tādēļ GN recidīva un *de novo* slimības savlaicīgai diagnostikai, profilaksei un ārstēšanai ir būtiska nozīme nierēs transplantāta dzīvildzes pagarināšanā.

Nosacīti GN recidīvu un *de novo* slimības attīstību transplantātā var klasificēt pēc klīniskām un histoloģiskām iezīmēm. Klīniskā klasifikācijā šķir trīs formas.

(1) Īstenais GN recidīvs: natīvā nieru slimība un nierēs transplantāta slimība sakrīt un ir apstiprināta ar nierēs biopsiju.

(2) Transplantāta glomerulopātija ar nezināmu primāro nieru slimību: iespējams, ka transplantāta biopsijā apstiprinātā nieru slimība ir tā pati, kas bijusi natīvajās nierēs, taču natīvo nieru slimība nav apstiprināta un dokumentēta ar biopsiju.

(3) *De novo*: biopsijā apstiprinātā transplantētās nierēs slimība atšķiras no natīvo nieru slimības. Tad sakām — nierēs transplantātā ir *de novo* slimība.

Histoloģiskā klasifikācijā šķir četrus GN recidīva un *de novo* slimības attīstības tipus atbilstoši konkrētai slimībai:

(1) Primāra GN recidīvs: fokāla segmentāla glomeruloskleroze (FSGS), membranoproliferatīvs glomerulonefrīts (MPGN), IgA nefropātija (IgAN), Hēnoha–Šēnleina purpura, membranozā nefropātija (MN).

(2) Sekundāra GN recidīvs: sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV), hemolītiski urēmiskais sindroms/trombotiska trombocitopēniska purpura (HUS/TTP), ātri progresējošs (pusmēnešu) GN, antiglomerulārās bazālās membrānas (anti-GBM) slimība.

(3) Metabolisko vai sistēmisko slimību recidīvs: diabētiska nefropātija, oksaloze, amiloidoze, Fābri slimība, skleroderma, cistinoze, fibrilārs GN.

(4) *De novo* slimības: anti-GBM slimība pacientiem ar Olporta sindromu, MN pacientiem ar cistiskām nieru kaitēm, FSGS.

Klīniski GN recidīvs nierēs transplantātā izpaužas ar proteinūrijas un/vai hematūrijas pieaugumu dinamikā (vai rašanos no jauna), ar kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) mazināšanos un klasiskām histoloģiskām pārmaiņām biopsijas materiālā.

Taču jāatzīmē arī vairākas problēmas, kas saistītas ar šās patoloģijas diagnostiku: (1) bieži terminālas nieru mazspējas slimniekiem, kam veic transplantāciju, primārā nieru slimība nav diagnosticēta vai GN forma nav histoloģiski verificēta, (2) trūkst vienotu diagnostisku kritēriju GN recidīvam nierēs transplantātā, (3) nereti ir grūti diferencēt GN recidīvu no medikamentu toksiskuma un/vai alo-antigēna izraisīta hroniska imunoloģiska bojājuma, (4) daudzās valstīs, ieskaitot Latviju, nav pieejamas imūnfluorescences (IF) un elektronmikroskopijas (EM) metodes nierēs biopsijas materiāla izmeklēšanai, taču tās ir izšķirīgas dažu GN formu diagnostikā (IgAN, MN, FSGS, lupusa nefrīts). Neraugoties uz šīm problēmām, nierēs transplantāta biopsija ir "zelta standarts" GN recidīva un *de novo* slimības diagnostikā.

Glomerulonefrīta recidīva biežums atkarīgs no primārās nieru slimības. Ne visas glomerulārās slimības recidīvā vienādi intensīvi un ātri. Daudz augstāks recidīva risks ir FSGS, IgA nefropātijas, MPGN, HUS, oksalozes un Fābri slimības gadījumā, bet retāk recidīvā lupusa nefrīts, anti-GBM slimība un vaskulīts. Ļoti strauji — dažu dienu vai nedēļu laikā — pēc nierēs transplantācijas var recidivēt FSGS, HUS un oksaloze, kamēr citas slimības recidīvā ļoti atšķirīgos periodos.

Turpmāk biežāk recidivējošo GN un *de novo* slimību klīniskais raksturojums, monitorēšana un ārstēšana tiks sniegta atsevišķi.

FSGS

Vidēji 30% gadījumu vērojams FSGS recidīvs pacientiem pēc pirmās nierēs transplantācijas, bet atkārtotas nierēs transplantācijas gadījumā, ja transplantāts zaudēts FSGS recidīva dēļ, recidīva risks var tuvojies pat 100%. Šķir primāru (idiopātisku), ģimenes un sekundāru FSGS ar atšķirīgu etioloģiju un recidivēšanas biežumu. Svarīgi diferencēt primāru FSGS no sekundāriem FSGS izraisītiem cēloņiem, jo tie parasti neredivē transplantātā. Savukārt ģimenes FSGS saistīta ar gēniem, kas kodē dažādus podocītu proteīnus (piemēram, podocīnu, α aktinīnu-4 un nefrīnu), un tā parasti transplantātā neredivē, ja vien donors nav bijis mutantā gēna (NPHS2) nēsātājs. Pēdējos gados aprakstīti arī *de novo* FSGS gadījumi pacientiem, kas imūnsupresīvā terapijā saņēmuši sirolimu, taču klīniski šo cēlonību grūti pierādīt. Pētījumu gaitā konstatēti arī vairāki riska faktori, kas korelē ar FSGS recidīvu pēc nierēs transplantācijas: bērni 6–15 gadu vecumā ar primāru FSGS, dzīva donora nierēs transplantācija recipientam — bērnam, strauja pamatslimības progresēšana līdz terminālai nieru mazspējai (<3 gadu laikā), iepriekšējā transplantāta zudums FSGS dēļ, difūza mezangiāla proliferācija nierēs biopsijas materiāla histoloģiskā atradē un baltās rases pacienti.

Tipiskā gadījumā primāra FSGS recidīvā transplantātā dažu dienu vai nedēļu laikā un izpaužas ar nefrotisku proteinūriju, progresējošu nieru mazspēju, kas izraisa pat transplantāta funkcijas pilnīgu zudumu. Histoloģiski raksturīga glomerulāro cilpu segmenta skleroze un podocītu kājiņu saplūšana EM. Agrīna recidīva gadījumā sklerozi ne vienmēr var identificēt un gaismas mikroskopijā (GM) nieru kamoliņu arhitektūra var būt pilnīgi nemainīta.

Vidēji 80% gadījumu slimība recidīvā pirmo četru nedēļu laikā. Tādēļ transplantācijas recipientiem, kuru pamatslimība bijusi primāra FSGS vai kuriem ir minētie recidīva riska faktori, proteinūrijas sījājošā diagnostika agrīnā pēctransplantācijas periodā jāveic daudz biežāk nekā pārējiem pacientiem. Primāras FSGS patoģenēzes pamatā ir podocītu (viscerālā epitēlija šūnu) bojājums, kājiņu saplūšana, kuras dēļ rodas atkailināti GBM apvidi, kuros pastiprināti filtrējas mazmolekulāri šķīdumi un olbaltums.

Taču biežie un agrīnie slimības recidīvi pēc nieres transplantācijas rosinājuši zinātniekus attīstīt teoriju par "cirkulējošo permeabilitātes faktoru", ko, iespējams, secernē patoloģisks T šūnu klon un kas var izraisīt nefrīna un podocīna, divu ļoti svarīgu glomerulārās filtrācijas diafragmas komponentu, pārveidošanos un pilnīgu zudumu. Taču, neraugoties uz ilgstošām zinātnieku pūlēm, joprojām līdz galam nav izpētīta "cirkulējošo permeabilitātes faktoru" bioķīmiskā struktūra, kā arī nav izstrādātas atbilstošas ķīmiskās vai imunoloģiskās metodes to identifikācijai.

Joprojām nav veikti nejaušināti kliniski pētījumi par optimālu primāras FSGS recidīva ārstēšanu pacientiem pēc nieres transplantācijas. Tādēļ arī FSGS recidīva un nefrotiskā sindroma ārstēšana pacientiem pēc nieres transplantācijas ir ļoti grūta, strīdīga un neviena no mūsu dienās lietotām ārstēšanas shēmām nav uzskatāma par prioritāru.

Visplašāk lietotā ārstēšanas metode ir plazmaferēze (PA) vai imūnadsorbēcija (IA) ar proteīnu A, kad, iespējams, tiek eliminēti "cirkulējošie faktori", kas veicina olbaltumu glomerulāro permeabilitāti. Svarīgi ārstēšanu sākt nekavējoties, pēc FSGS recidīva diagnosticēšanas. Nereti proteinūrija recidīvā un PA/IA terapijas kursu nākas periodiski atkārtot. Pastāv hipotētisks pieņēmums, ka, mazinot proteinūriju, iespējams aizkavēt transplantāta funkcijas zudumu, taču, kā jau iepriekš minēts, joprojām trūkst kontrolētu, prospektīvu, daudzcentru pētījumu. Nav arī zinātniski pamatots PA vai IA terapijas kursa ilgums, efektīvai proteinūrijas mazināšanai. Vidējais terapijas kursa ilgums ir 9 seansi, pēc kura iespējams gūt proteinūrijas remisiju. Atsevišķi autori iesaka veikt profilaktiskus PA seansus pirms NT pacientiem ar primāru FSGS, taču rezultāti ir nepārliciecināmi.

Vairākos pētījumos pierādīts lielu *i/v* ciklosporīna (CS) devu efekts proteinūrijas mazināšanā. Ciklosporīna antiproteinūriskais efekts saistāms ar T šūnu supresiju, citokīnu sintēzes mazināšanu un kalcineirīna vadītas defosforilācijas inhibīciju sinaptopodīnā (olbaltums, kam ir nozīme aktīva citoskeleta stabilizācijā nierēs podocītos). Tādējādi CS un citiem kalcineirīna inhibitoriem (KNI) piemīt sistēmiskas imūnregulatoriskas, kā arī lokālas podocītus modulējošas darbības,

kam svarīga nozīme proteinūrijas mazināšanā pacientiem ar FSGS recidīvu. Jāuzsver, ka CS devām jābūt pietiekami lielām (>5 mg/kg/dn), jo FSGS recidīva gadījumā pacientiem nereti novēro augstu holesterīna līmeni serumā, bet lipoproteīniem piemīt tendence saistīt CS, tāpēc mazinās brīvā CS limenis asinīs.

Pēdējos gados publicēti atsevišķi klīniski pētījumi par rituksimaba (ar vai bez PA/IA) efektivitāti FSGS recidīva terapijā, taču ir arī daudz negatīvu ziņojumu. Šobrīd par optimālo terapijas shēmu pacientiem ar FSGS recidīvu uzskatāma PA/IA, kas kombinēta ar lielu KNI devu un ar rituksimabu vai bez tā. Pacientiem, kam nav nefrotiskas proteinūrijas vai PA/IA seansi terapeitisku efektu nav snieguši, ieteicami angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori (AKE-I) un/vai angiotensīna II receptora blokatori (ARB). Rezumējot iepriekš minēto, jāuzsver: (1) neraugoties uz augstu FSGS recidīva risku, pacientiem ar šo pamatslimību var lietot NT, (2) dzīva donora gadījumā recipientam un donoram rūpīgi jāizskaidro pamatslimības recidīva risks transplantētā nierē, un atsevišķos gadījumos var plānot preventīvu PA, (3) diagnosticējot proteinūriju, terapijai jābūt agrīnai un agresīvai.

IgA nefropātija

A imūnglobulīna nefropātija (IgAN) ir biežākā no visiem primāriem GN pasaulē. Parasti slimībai ir lēni progresējoša gaita, un 30–50% gadījumu vidēji 25 gadu laikā tā var izraisīt terminālu nieru mazspēju (TNM). IgAN recidīvu novēro vidēji 20–60% pacientu pēc nieres transplantācijas, un recidīva incidence lielā mērā atkarīga no transplantācijas centra aktivitātes protokola biopsijas veikšanā, kā arī no recipienta novērošanas ilguma. IgAN patofizioloģiskais mehānisms ir samērā neskaidrs, taču slimības recidivēšana pēc nieres transplantācijas liek domāt par sistēmisku un lokālu procesu iesaisti.

Patogēnēzes pamatā ir patoloģiski glikozilēta IgA vai IgA₁ sintēze un imūnkompleksu veidošana ar IgG autoantivielām pret patoloģiski glikozilēto IgA₁. Šādos mazinātas glikozilācijas apstākļos IgA molekulas veido lielus sakopojumus, bet cirkulējošie polimēriskie IgA var saistīties ar IgG, veidojot cirkulējošus imūnkompleksus, ierosinot komplementa aktivāciju un imūnās/iekaisuma reakcijas. Morfoloģiski IgAN raksturo mezangiāli proliferatīva glomerulopātija, jo GM redzama mezangija šūnu proliferācija un matricē paplašināšanās. Veicot IF izmeklēšanu, atrod dominantu IgA krāsošanos, kas nereti ir kopā ar C3 un IgG depoziātiem. Retos gadījumos IgAN var izpausties ar fokālu nekrozi un ekstrakapilāriem pusmēnešiem, kas parasti saistīti ar smagu slimības gaitu.

IgAN recidīvs var būt tikai "imūnpatoloģisks", kas diagnosticēts "protokola" biopsijā asimptomātiskam recipientam, vai "klīnisks", ko verificē ar urīna analīzēm un/vai nieru funkcijas vājināšanos, kā dēļ veikta nieres transplantāta biopsija. Visbiežāk IgAN recidīvu diagnosticē apmēram trīs gadus pēc nieres transplantācijas ar klasiskām klīniskām izpausmēm — hematūriju un nelielu proteinūriju, taču ir arī aprakstīti gadījumi, kad IgAN recidivē agrīni, pirmo trīs mēnešu laikā pēc operācijas.

Samērā pretrunīgi ir ziņojumi par IgAN recidīva ietekmi uz nierēs transplantāta dzīvildzi. Vairumā gadījumu autori norāda uz samērā lēno IgAN progresēšanu un spēju izraisīt transplantāta zudumu tikai ilglaikā. Salīdzinot 10 gadu nierēs transplantātu zudumu dažādu GN recidīvu gadījumā, Austrālijas zinātnieki atklājuši, ka IgAN recidīva gadījumā transplantātu zudums ir viens no mazākajiem — tikai 9,7%, kamēr MPGN — 14,4%, bet FSGS — 12,7%. Slimības recidīva incidence un transplantāta funkcijas zudums īsākā vai ilgākā periodā cieši saistīts ar histoloģiskām pārmaiņām nieru kamoliņos (labāka prognoze ir recipientiem ar lēni progresējošiem mezangiāliem bojājumiem, salīdzinot ar ekstrakapilārā GN formu). Augstāka recidīva incidence pierādīta gados jaunākiem pacientiem, kā arī tiem, kam bijusi strauja pamatslimības progresēšana anamnēzē.

De novo IgAN diagnostika ir ļoti apgrūtināta, jo nereti latenti IgA depozīti atrodami donora nierēs, īpaši reģionos ar augstu IgAN prevalenci (piemēram, Japānā).

Joprojām nav atklāta efektīva ārstēšanas shēma IgAN recidīva gadījumā. ASV nieru datu sistēmas analizē sniegts pārskats par imūnsupresīvo medikamentu efektu nieru mazspējas aizkavēšanā pacientiem ar GN recidīvu. Pētījumā pierādīts, ka praktiski visiem biežāk lietotiem imūnsupresīviem medikamentiem (CS, takrolimam, azatioprīnam, mikofenolāta mofetilam, sirolimam un prednizolonam) piemīt spēja aizkavēt nieru funkciju zudumu jebkura GN recidīva gadījumā, ieskaitot IgAN recidīvu. Franču zinātnieki pierādījuši, ka IgAN recidīvi 10 gados daudz mazāk ir recipientiem, kas ievadterapijā saņēma antitimocitāro globulīnu (ATG), salīdzinot ar recipientiem, kas indukciju nesaņēma (9% vs 41%). Pastāv hipotēze, ka ATG protektīvais efekts saistīts ar spēju vairot T regulatorisko šūnu sintēzi.

Nesen Austrālijas zinātnieki pierādījuši, ka imūnsupresīvās terapijas protokoli, kas satur glikokortikoidus, pasargā nierēs transplantātu no IgAN recidīva izraisīta transplantāta zuduma. Japāņu autori savukārt ieteic veikt tonsilektomiju recipientiem, kam biopsijā apstiprināts IgAN recidīvs. Krieta proteinūrijas mazināšanās pēc tonsilektomijas novērota pacientiem ar vieglām mezangiālām pārmaiņām nierēs transplantāta biopsijā. Daudzi autori ieteic arī AKE-I/ARB, jo tie ir efektīvi proteinūrijas un hipertensijas mazināšanai, taču jāatceras arī, ka tie tikpat efektīvi var mazināt GFĀ un hematokritu. Savukārt samērā reta IgAN varianta gadījumā, kas izpaužas ar ātri progresējošu gaitu un ekstrakapilāriem "pusmēnešiem" nierēs biopsijas materiālā, neefektīva ir IS terapijas shēma ar steroīdu "pulsa" devām, ciklofosfamīdu un PA.

Hēnoha–Šēnleina purpuras nefropātija

Hēnoha–Šēnleina purpura (HSP) ir biežākais akūta vaskulīta veids bērniem, kas izpaužas ar purpuru, artrītu, vēdersāpēm un granulāriem IgA depozītiem mezangijā un atsevišķos gadījumos var izraisīt TNM. Hēnoha–Šēnleina nefrīta recidīvs diagnosticēts vidēji 15,4% pacientu 10 gadus pēc NT. Atbilstoši lielumam

amerikāņu pētījumam, transplantāta zudums HSP recidīva dēļ atklāts vidēji 13,6% gadījumu, bet 10 gadu transplantāta dzīvildze pacientiem ar HSP un IgAN būtiski neatšķirās (58,4% un 59,3%, attiecīgi). Nelielā pētījumu skaita dēļ līdz šim nav izdevies identificēt HSN recidīva riska faktorus.

Membranozā nefropātija

Idiopātiskā MN ir viens no biežākiem nefrotiskā sindroma cēloņiem pieaugušiem un vidēji 40% gadījumu var izraisīt TNM ilglaikā. Slimības recidīvs nierēs transplantātā ir 25–44%, atbilstoši dažādu autoru ziņojumiem. Vairumā gadījumu (60–65%) MN recidīvs izpaužas ar nieru funkciju zudumu 4 gadus pēc slimības diagnostikas, taču ir arī daudz pētījumu, kuros uzsvērts, ka recipientu 5 gadu dzīvildze, seruma kreatinīns un transplantāta zudums slimības recidīva gadījumā līdzinās gadījumiem bez slimības recidīva transplantātā. Tipiski MN recidīvu diagnosticē 2–3 gadus pēc operācijas. Līdz šim nav identificēti kliniski vai histoloģiski faktori, kas korelē ar augstāku MN recidīva risku pēc nierēs transplantācijas.

Histoloģiski MN raksturīga nierēs kamoliņu kapilāru sabiezēšana, ko radījuši GBM subepiteliāli imūnkompleksu depozīti. Izmeklējot ar IF, tie ir granulāri imūnglobulīni (galvenokārt IgG) un komplements. Lai gan agrāk uzskatīja, ka nepastāv histoloģiski atšķirīgas pārmaiņas MN recidīva un *de novo* slimības gadījumā, tomēr pēdējos gados aprakstītas samērā raksturīgas patoloģiskas pārmaiņas transplantāta biopsijas materiālā. Vērtējot IgG apakšklašu depozītus kapilāru cilpās ar IF metodi, tika pierādīts, ka MN recidīva gadījumā dominē vai kodominē IgG4 apakšklases depozīti, bet *de novo* slimības gadījumā prevalē IgG1 apakšklases depozīti, kā arī bieži vērojama asociācija ar antivielu vadītas transplantāta tremes iezīmēm: peritubulāru kapilarītu, C4d depozītiem peritubulāros kapilāros. Histoloģiskās pārmaiņas *de novo* MN gadījumā parasti veidojas ilgākā periodā nekā šās slimības recidīva gadījumā.

Joprojām MN recidīva patoģenētiskais mehānisms ir neskaidrs. Taču mūsdienu teorija par specifiskām antivielām, kas vērstas pret noteiktiem viscerālā epitēlija (podocītu) proteīniem un kam ir galvenā nozīme idiopātiskās MN palaidējmehānismā, ļauj daudz labāk izprast arī MN recidīva un *de novo* patoģenēzi. Pirms vairākiem gadiem aprakstīts pirmais antigēns — neitrālā endopeptidāze (NEP), kam nozīme jaundzimušo MN izraisīšanā. Bērni bija dzimuši mātēm ar NEP — specifisko cirkulējošo antivielu deficītu. Šāds aloimūnreakcijas mehānisms varētu būt piemērs *de novo* MN attīstībai pēc nierēs transplantācijas.

Pēdējos gados atklāta virkne cirkulējošo autoantivielu arī pret citiem podocītu enzīmiem, piemēram, pret M-tipa fosfolipāzes-2 receptoriem, aldolāzes reduktāzi, superoksīda dismutāzi un un alfa enolāzi. Tiek uzskatīts, ka šīs antivielas atrodamas tikai pacientiem ar idiopātisko MN un tās nav raksturīgas sekundārai MN. Mūsu dienās MN recidīva patoģenēzē galvenā nozīme tiek piešķirta tieši

M tipa fosfolipāzes-2 receptoru cirkulējošām autoantivielām, kas reaģē ar atbilstošiem epitopiem, kas ir eksponēti vai ģenētiski determinēti donora nierē.

MN recidīva klīniskā manifestācija sākumā var būt viegla vai vispār neizpausties. Nereti to diagnosticē tikai protokola biopsijā. Taču vairumā gadījumu raksturīga progresējoša proteinūrija un izvērsts nefrotiskais sindroms. Spontāna izveseļošanās vērojama tikai retos gadījumos.

MN recidīva terapijā liela nozīme ir simptomātiskai nefrotiskā sindroma ārstēšanai ar diurētiskām, ACE-I/ARB, hipolipidemizējošiem līdzekļiem un antikoagulantiem. Savukārt patoģenētiskā ārstēšanā nav pierādītas GKS, citostatiku vai citu IS medikamentu priekšrocības. Ļoti cerīgi rezultāti iegūti, ārstējot idiopātisku MN natīvās nierēs ar rituksimabu, taču par šā medikamenta efektivitāti MN recidīva gadījumā ziņojumi ir ļoti nepārliciecināmi, jo veikti ar mazu pacientu skaitu. Lietojot rituksimabu 375 mg/m² nedēļā 4 nedēļas pēc kārtas, vairumā gadījumu tika panākta krietna proteinūrijas mazināšanās un kreatinīna līmeņa stabilizācija serumā.

De novo MN ir daudz retāka komplikācija pēc NT, salīdzinot ar MN recidīvu, un ar ikdienišķām diagnostikas metodēm nav diferencējama no pēdējās. Iepriekš jau minētas dažas histoloģiskas iezīmes, kas varētu apstiprināt *de novo* MN iespējamību. Tādēļ no klīniskā viedokļa ļoti svarīgi zināt slimības un sindromus, kas var izraisīt *de novo* MN. Visbiežāk *de novo* MN izraisa B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV), taču vairumā gadījumu iemesls netiek atklāts.

Sporādiski *de novo* MN gadījumi pēc transplantācijas aprakstīti pacientiem ar nieres infarktu, Olporta sindromu, urīnvažu obstrukciju, nieru policistozī, IgA nefropātijas recidīvu, malignitāti, kā arī pēc ciklosporīna nomaigšanas ar sirolīmu. *De novo* MN parasti rodas ilgākā periodā pēc nieres transplantācijas, salīdzinot ar slimības recidīva formu, taču klīniskā aina ir identiska — no asimptomātiskas līdz nefrotiskai proteinūrijai (>3,5 g/dn) ar izvērstu nefrotisko sindromu. Šobrīd nepastāv optimāla ārstēšanas shēma *de novo* MN gadījumā. Imūnsupresīvās terapijas intensificēšana vai indukcija ar citostatiskiem medikamentiem nav sniegusi vēlamo efektu, bet pieredze ar rituksimabu ir pārāk maza, lai izdarītu slēdzienu par medikamenta lietderību konkrētās slimības ārstēšanā.

MPGN

Membranoproliferatīvais glomerulonefrīts (MPGN) vairāk attiecas uz specifisku histoloģisku nieru kamoliņu bojājuma variantu nekā uz kādu konkrētu slimību. Mūsu dienās zināms ļoti plašs slimību loks, kas spēj izraisīt MPGN (autoimūnās slimības, HCV u. c.), un jāsaka, ka klasiskajā izpratnē primāro jeb idiopātisko MPGN skaitam ir tendence mazināties. Tomēr MPGN ir bieža recidivējoša GN forma pēc NT. Atbilstoši dažādu autoru ziņojumiem, MPGN recidīvs vidēji ir 27–65%.

Kopumā histoloģiskai aintai raksturīga nieru kamoliņu mezangija ekspansija uz matricē ekspansijas un hipercelularitātes rēķina, kā arī mezangiāli un subendoteliāli imūndepozīti ar dažādas pakāpes celulāru interpozīciju kapilāru sienā.

Veidojas jauna bazālā membrāna, kas dubulto vai sadala GBM ("tramvaja sliežu" fenomens). Atkarā no ultrastrukturālām pārmaiņām nierēs šķir vairākus MPGN apakštipus. Pirmajam tipam (1. tips) raksturīgi IgG, C3 vai izolēti C3 subendoteliāli depozīti. Otrajam tipam (2. tips), ko sauc arī par par blīvo depozītu slimību, raksturīgi elektronblīvi depozīti gar GBM *lamina densa*. Trešo tipu (3. tips), ko novēro samērā reti, raksturo subendoteliāli, mezangiāli un subepiteliāli IgG un C3 depozīti.

MPGN recidīvs NT vērojams jebkurā periodā pēc NT (sākot no vienas nedēļas līdz vairākiem gadiem), un kliniski tas manifestējas ar mikrohematūriju, proteinūriju un transplantāta funkcijas pasliktināšanos. Transplantāta dzīvildze ir daudz sliktāka MPGN recidīva gadījumā, salīdzinot ar NT recipientiem bez recidīva. Īpaši slikti rezultāti vērojami 2. tipa MPGN gadījumā, kad slimības recidīvs vērojams līdz pat 100% un ir ļoti augsta transplantātu zuduma incidence. Patoģenētiski šī GN forma saistīta ar alternatīvo komplementa aktivācijas ceļu un novirzēm komplementa kaskādes regulācijā (piemēram, H faktora deficīts). Daudziem pacientiem ar MPGN 2. tipu atrod mazinātu C3 līmeni, un apmēram 70–80% identificē cirkulējošās autoantiviēlas pret C3Bb, kas tiek uzskatīts par C3 nefrītisko faktoru. Tādējādi hipokomplementēmija un/vai izolēti C3 depozīti natīvās nierēs saistīti ar augstu 2. tipa MPGN recidīvu pēc NT. Papildu riska faktori MPGN recidīvam ir: (1) smagi histoloģiski bojājumi natīvās nierēs (ekstrakapilāri pūsmēneši), (2) HLA-B8DR3, (3) transplantācija no dzīva donora un (4) iepriekšējā transplantāta zudums GN recidīva dēļ.

Pirms terapijas ļoti svarīgi ir diferencēt MPGN recidīva cēlonību (idiopātisks vs sekundārs). Kopumā jāatzīst, ka idiopātiskā MPGN recidīva ārstēšana ir samērā nesekmīga. IS terapijas kāpināšana saistīta tikai ar augstu infekciju risku un būtiski nemazina slimības recidīvu. Atsevišķos, mazos pētījumos tiek ziņots par ciklofosfamīda, lielu mikofenolāta mofetila devu un PA pozitīvo efektu, ārstējot 1. tipa MPGN recidīvu NT. Īpaši problemātiska ir 2. tipa MPGN recidīva ārstēšana, kur svarīgi ir izziņāt slimības pamatīemeslus. Pacientiem ar komplementa disregulāciju (H faktora deficītu) un netipisku hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), kas saistīts ar ģenētiskām H faktora mutācijām, nepieciešama aizstājterapija ar svaigi saldētu plazmu. Savukārt pacientiem ar neitralizējošām autoantiviēlām pret H faktoru labi rezultāti gūti, lietojot PA un/vai rituksimabu. Pēdējos gados ļoti cerīgi rezultāti gūti, lietojot ekulizumabu (monoklonāla antivielā pret C5a), taču medikamenta efektivitāte vēl jāapstiprina kontrolētos nejaušinātos pētījumos.

Sekundāri glomerulonefrīti

Sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV)

SSV recidīva biežums pēc NT variē 5–54% robežās, atbilstoši dažādu autoru ziņojumiem. Arī histoloģiskā bojājuma varianti nierēs ir ļoti atšķirīgi, taču pārsvarā dominē prognostiski labvēlīgas pārmaiņas (mezangiāli bojājumi), kas atbilst lupusa nefrīta I un II histoloģiskai klasei. Kliniski lupusa nefrīta recidīvs izpaužas

ar vieglu proteinūriju un mikrohematūriju. Nereti nieru simptomiem pievienojas ekstrarenālie simptomi, kas saistīti ar SSV klīnisko aktivitāti. Riska faktori, kas korelē ar lielāku recidīvu skaitu, ir melnās rases recipienti, sievietes pēc 33 gadu vecuma, kā arī transplantācija no dzīva donora. Pārsvārā lupusa nefrīta recidīvam ir labdabīga norise, un tas būtiski neietekmē transplantāta un/vai pacienta dzīvildzi. Analizējot ļoti lielas NT recipientu datubāzes, ASV pierādīts, ka no visiem transplantāta zuduma iemesliem tikai 7% gadījumu transplantāts zaudēts lupusa nefrīta recidīva dēļ.

Antifosfolipīdu sindroms (AFS)

AFS ir autoimūna slimība, kas izpaužas ar heterogēnisku antifosfolipīdu antivieli (AFA) klātieni, trombemboliskām komplikācijām venozā, arteriālā vai kapilāru tīklā un/vai augļa zudumu grūtniecības laikā. Ne visas antivielas korelē ar sliktāku klīnisko iznākumu. Antifosfatidilserīna/protrombīna antivielas, anti- β_2 -glikoproteīna I antivielas un lupusa antikoagulanta antivielas cieši korelē ar augstu trombozes risku, kamēr antikardiolipīnu antivielām ir daudz mazāka nozīme klīnisko notikumu prognozēšanā. Antifosfolipīdu sindroms ir biežs iegūtās trombofīlijas cēlonis, un tam raksturīgas specifiskas pārmaiņas nieru asinsvados: fibroza intimāla hiperplāzija, fokāla kortikāla atrofija un trombotiska mikroangiopātija. Šādas pārmaiņas nierēs sauc par AFS izraisītu nefropātiju, un tās nenovēršami progresē līdz TNM.

Tikai 1–5% pacientu ar AFA (pārsvārā antikardiolipīnu antivielām) var būt asimptomātiski un parasti ir ar hroniskām infekcijām, audzējiem vai hronisku hemodialīzi. Tā kā AFS pacientu skaits ir limitēts, arī pētījumu par šā sindroma recidīvu pēc NT ir maz. Nedaudzos ziņojumos, kas pieejami, uzsvērts, ka pacienti ar AFS ir predisponēti arteriālām un venozām trombozēm, kas pārsvārā skar transplantāta lielos asinsvadus. Bez augstā asinsvadu trombožu un perioperatīvās asiņošanas riska jāatzīmē divas smagākās komplikācijas, kas skar pacientus ar AFS: (1) ķirurģiskās iejaukšanās provocēts katastrofisks AFS (Ašerona sindroms) un (2) AFS — izraisīts nefropātijas recidīvs. Ņemot vērā šīs smagās komplikācijas, AFS recidīvs saistīts ar īsu transplantāta dzīvildzi un augstu pacientu mirstību. Tādēļ joprojām neskaidrs ir jautājums, vai pacientiem ar pozitīvām AFA būtu ieteicama NT.

ANCA izraisīti vaskulīti

Granulomatoze ar poliangītu un mikroskopiskais poliangīts tiek saukti par antineitrofilo citoplazmatisko antivieli (ANCA) izraisītiem vaskulītiem, jo tiem raksturīgas autoantivielas pret proteināzi-3 vai mieloperoksidāzi. Modernās imūnsupresijas laikā vaskulītu recidīvi pēc NT krietni mazinājušies un veido vidēji 9%, neatstājot būtisku ietekmi uz transplantāta funkciju. Taču ir arī atsevišķu centru ziņojumi, kas norāda uz daudz augstāku recidīvu incidenci — līdz pat 36,8%. Nav identificēti arī pārliecinoši riska faktori, kas saistīti ar biežāku

ANCA vaskulītu recidīvu, taču agrīnāks un smagāks vaskulītu recidīvs tika atklāts pacientiem ar augstu ANCA titru pirms NT. Transplantāta 10 gadu dzīvildze pacientiem ar ANCA vaskulītu ir vidēji 70% un būtiski neatšķiras no citām nieru slimībām.

Jaunākajos pētījumos pierādīts, ka augsts ANCA titrs transplantācijas laikā statistiski ticami korelē ar asinsvadu bojājumiem, bet ne ar transplantāta zudumu. Savukārt daudz vairāk nāves gadījumu bija tiem pacientiem, kas transplantēti, nesagaidot vienu gadu pēc vaskulīta remisijas. Tādēļ NT ieteic veikt ne agrāk kā vienu gadu pēc pilnas vaskulīta remisijas. Vaskulīta recidīvu NT raksturo akūta vai subakūta transplantāta disfunkcija ar "pusmēnešu" nekrotizējošu GN biopsijas materiālā. Vaskulīta recidīva gadījumā par optimālo terapiju uzskatāma ciklofosfamīda un GKS kombinācija. Smagākos gadījumos terapijai var pievienot PA un *i/v* imūnglobulīnu. Pēdējos gados ir arī atsevišķi ziņojumi par rituksimaba pozitīvo efektu, ārstējot ANCA izraisīta vaskulīta recidīvu pēc NT.

Antiglomerulārās bazālās membrānas slimība

Recidīva risks anti-GBM slimības gadījumā ir ļoti zems pacientiem, kam anti-GBM antivielu titrs bijis zem detekcijas robežas vismaz 12 mēnešus pirms NT. Vidējais recidīva intervāls pēc NT var būt no 5 mēnešiem līdz 12 gadiem. Biopsijas materiāla histoloģiskā izmeklēšanā tipiskos gadījumos redzams "pusmēnešu" GN. Ārstēšanas protokols neatšķiras no anti-GBM slimības natīvās nierēs: PA, GKS pulsdevas un ciklofosfamīds. Svarīgi ir diferencēt anti-GBM slimības recidīvu no *de novo* anti-GBM slimības, kas aprakstīta pacientiem ar Olporta sindromu. Šai gadījumā lineāro anti-GBM antivielu veidošanās un deponēšanās saistīta ar ne-*o*antigēniem NT.

AA amiloidoze

Pacientiem ar AA amiloidozes izraisītu TNM nieres transplantācija uzskatāma par vispiemērotāko NAT veidu. Francijas daudzcentru pētījumā atklāts, ka AA amiloidozes recidīvs NT ir 14% gadījumu. Desmit gadu dzīvildze daudz zemāka bijusi AA amiloidozes slimniekiem nekā kontrolgrupā (61,7% vs 83,4%), taču ar pacientu nāvi saistīta transplantāta 10 gadu dzīvildze neatšķīrās (77,5% vs 71,3%). Savukārt nāves risks korelēja ar AA amiloidozes recidīvu un lielāku pacientu vecumu. Ir arī atsevišķi ziņojumi par kolhicīna preventīvo ietekmi uz amiloidozes recidīvu NT pacientiem ar ģimenes Vidusjūras drudzi. Nepieciešami plašāki pētījumi, kuros AA amiloidozes recidīvs būtu apstiprināts protokola biopsijā, kā arī vērtēta seruma amiloīda A sijājošās diagnostikas nozīme slimības recidīva prognozēšanā.

AL amiloidoze

AL amiloidoze ir daudzsistēmu slimība, kam raksturīgi imūnglobulīnu vieglo ķēžu depoziācija audos, kas veido nešķīstošas fibrillas un izraisa progresējošu vai-

rāku orgānu disfunkciju. Vēl pavisam nesen pacienti ar AL amiloidozes izraisītu TNM netika uzskatīti par potenciāliem recipientiem nierēs transplantācijai šādu apstākļu dēļ: (1) donoru orgānu trūkums, (2) medikamentu trūkums slimības ekstrarenālo komplikāciju novēršanai un (3) ļoti augsta recidīva incidence transplantātā. Pēdējo gadu sasniegumi AL amiloidozes ārstēšanā ļāvuši iekļaut šādus pacientus gaidītāju sarakstā.

ASV autori 2005. gadā demonstrēja veiksmīgas kombinētas dzīva donora nierēs un autoloģiskas cilmšūnu transplantācijas (ACŠT) pacientiem ar AL amiloidozes izraisītu TNM. Nedaudz vēlāk Lielbritānijas pētnieki ziņoja par 1 un 5 gadu transplantāta dzīvildzi 22 NT pacientiem ar AL amiloidozi, kas pirms operācijas saņēmuši ķīmijterapiju vai ACŠT. Viena gada dzīvildze šiem pacientiem bija 95%, bet 5 gadu dzīvildze — 67%, turklāt neviens transplantāts netika zaudēts AL amiloidozes recidīva dēļ 5 gadu laikā. Šie pētījumi pierāda iespēju veikt NT atsevišķiem AL amiloidozes slimniekiem ar ilgstošu un pilnīgu hematoloģisko traucējumu remisiju.

Monoklonālo imūnglobulīnu depozītu slimība (MIDS)

MIDS ir reta plazmas šūnu diskrāzija, kas izpaužas ar imūnglobulīnu ķēžu (pārsvarā vieglo ķēžu) depozītiem, kas izraisa pakāpenisku orgānu funkcijas izsīkumu. Nieru bojājums ir bieža MIDS komplikācija un parasti saistīta ar sliktu prognozi. Vieglo ķēžu depozītu slimības (VĶDS) gadījumā vērojama augsta recidīvu incidence — vidēji 71%, kā arī augsts transplantāta zuduma risks 2–45 mēnešu laikā. Šobrīd nav pieejams slimības recidīva ārstēšanas un/vai profilakses protokols. Tāpēc NT piemērojama pacientiem, kam panākta ilgstoša remisija, kontrolējot vieglo ķēžu producēšanu ar medikamentiem un/vai ACŠT. VĶDS recidīva profilaksē vai aizkavēšanā labi rezultāti panākti, lietojot rituksimabu. Pēdējos gados ziņots par bortezomību, reversibla proteosomu inhibitora, spēju ārstēt plazmas šūnu diskrāziju un agrīni novērst VĶDS recidīvu NT.

Fibrilārais GN

Fibrilārais GN ir reta glomerulāra slimība, kas izpaužas ar fibrilāru struktūru depozītiem nieru kamoliņos, izraisot nefrotisko sindromu un hronisku nieru funkcijas zudumu. Retos gadījumos slimība vērojama kontekstā ar ļaundabīgām slimībām un plazmas šūnu diskrāziju. Atsevišķos pētījumos fibrilāra GN recidīvs NT novērots līdz pat 43% gadījumu. Daži autori ziņo par biežāku fibrilāra GN recidīvu saistībā ar monoklonālo gammopātiju vidēji 3–87 mēnešus pēc NT. Daudz sliktāki pacienta un transplantāta dzīvildzes rezultāti ir gadījumā, kad fibrilārais GN saistīts ar plazmas šūnu diskrāziju. Līdzīgi kā AL amiloidozes un VĶDS gadījumā, NT pacientiem ar fibrilāru GN veicama tikai tad, kad iegūta pilna hematoloģisko traucējumu remisija.

Hemolītiski urēmiskais sindroms/trombotiska trombocitopēniska purpura (HUS/TTP)

HUS/TTP histopatoloģiski izpaužas ar asinsvada endotēlijsūnu proliferāciju, sienas sabiezēšanu, nekrozi, trombiem un glomerulāro, arteriolu vai interlobulāro artēriju lūmena sašaurināšanos. Slimības smagums variē no endotēlija tūskas līdz pilnai kortikālai nekrozei. Kliniskai manifestācijai raksturīga mikroangiopātiska hemolītiska anēmija un straujš nieru funkciju zudums ar citu orgānu iesaisti vai bez tās. HUS klasificē saistībā ar caurejas (D) esamību: D "+" HUS (tipiskais) un D "-" HUS (netipiskais) variants. HUS recidīvi pieaugušiem un bērniem biežāk raksturīgi D "-" HUS variantam. Idiopātiskā D "-" vai ģimenes HUS varianta gadījumā bērniem recidīvs vērojams 21–28%. Pacientiem ar faktora H vai I mutācijām recidīvs attīstās 80–100% gadījumu un saistīts ar neatgriezenisku transplantāta zudumu.

Savukārt pacientiem ar membrānas proteīna kofaktora mutācijām (MKP) HUS recidīvi nav raksturīgi, jo MKP eksprimēti nieru kamoliņu epitēlijšūnās un pēc NT tiek aizstātas ar donora nieri. HUS/TTP recidīvs vairumā gadījumu tiek diagnosticēts 4 nedēļu laikā pēc NT. Kliniski pacientiem ir mikroangiopātiska anēmija, trombocitopēnija un progresējoša transplantāta disfunkcija. Nereti straujo nieru funkcijas zudumu nepavada hematoloģiskā simptomātika. Pacientiem, kam TNM izraisījis HUS, regulāri jāmonitorē trombocītu skaits, īpaši ja vērojama transplantāta disfunkcija. Diagnosticējot trombocitopēniju, jāveic papildtesti: perifērisko asiņu iztriepe (lai identificētu fragmentētās šūnas — šistocītus), haptoglobīns un laktātdehidrogenāze.

Ārstēšanas shēma ietver PA, *i/v* imūnglobulīna un rituksimaba ievadišanu. Agresīva PA, lietojot lielu devu svaigi saldētas plazmas (40–80 ml/kg vienas procedūras laikā), paaugstina trūkstošo faktoru līmeni un nodrošina labus rezultātus arī faktora H un I mutāciju gadījumā. Savukārt nav pierādīts, ka izvairīšanās no KNI, sirolīma vai OKT3 (šiem medikamentiem piemīt spēja provocēt trombotisku mikroangiopātiju) lietošanas mazinātu HUS/TTP recidīva risku.

Primārā hiperoksalūrija

Primāro hiperoksalūriju izraisa aknu specifiskā peroksisomālā enzīma alanīn-glioksilāta aminotransferāzes (AGT) deficīts. Tāpēc pastiprināti top un ar urīnu izdalās oksalāti, veidojas recidivējoša kalcija oksalātu urolitiāze, neatgriezeniska nefrokalcinoze un HNS. Nešķīstošie oksalāti uzkrājas organismā, īpaši kaulos un artērijās. Tā kā enzīma defektu nevar korigēt, izolēti transplantējot nieri, oksalātu pārprodukcija persistē, izraisot oksalātu depozītu recidīvu NT līdz pat 90% gadījumu un eventuālu NT zudumu, ja vien trūkstošais enzīms netiek aizstāts ar vienlaicīgu aknu transplantāciju. Nereti augsts plazmas un urīna oksalātu līmenis var saglabāties ilgāku laiku pat pēc vienlaicīgas aknu un nieres transplantācijas.

Augsta urīna oksalātu koncentrācija vispirms veicina kalcija oksalātu kristālu precipitāciju distālos kanāliņos, veicinot transplantāta disfunkciju. Sekun-

dāri depozīti izgulsnējas transplantāta parenhīmā, radot transplantāta zudumu. Šādā situācijā NT zuduma risks krietni augstāks ir pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju. Lai mazinātu slimības recidīva risku, terapijas protokolā pēc NT iekļauta agrīna urīna dilūcija ar lielu šķidruma daudzumu, kā arī agrīna un bieža hemodialīze pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju. Labu efektu oksalātu ekskrēcijas palielināšanā un producēšanas mazināšanā var sniegt šādi pasākumi: diurēzes nodrošinājums $>3,0\text{--}3,5$ l/d, urīna alkalizācija ar nātrija vai kālija citrātu ($0,1\text{--}0,15$ g/kg), ierobežojot produktus ar īpaši augstu oksalātu līmeni un askorbīnskābi, piridoksīna lielu devu ($150\text{--}500$ mg/d) lietošana, īpaši pacientiem ar Gly170Arg mutāciju, kā arī ortofosfāta ($20\text{--}60$ mg/d) lietošana kopā ar piridoksīnu. Lai vērtētu terapijas efektivitāti, kā arī pacienta līdzestību ārstēšanai, jāmēri urīna pH un citrāta ekskrēcija urīnā.

Ieteikumi

- Recipientiem ar primāru FSGS jāveic proteinūrijas sijājošā diagnostika pēc nierēs transplantācijas (C pierādījumu līmenis):
 - pirmajā nedēļā: katru dienu (D pierādījumu līmenis);
 - pirmajā mēnesī: katru nedēļu (D pierādījumu līmenis);
 - pirmajā gadā: ik pēc ceturkšņa (D pierādījumu līmenis);
 - turpmāk: vismaz reizi gadā (D pierādījumu līmenis).
- Recipientiem ar potenciāli ārstējamu primārās nieru slimības (IgAN, MPGN, anti-GBM slimība, ANCA izraisīts vaskulīts) recidīvu transplantātā jāveic mikrohematūrijas sijājošā diagnostika (C pierādījumu līmenis):
 - pirmajā mēnesī: katru nedēļu (D pierādījumu līmenis);
 - pirmajā gadā: ik pēc ceturkšņa (D pierādījumu līmenis);
 - turpmāk: vismaz reizi gadā (D pierādījumu līmenis).
- Recipientiem ar ANCA izraisītu vaskulītu nierēs transplantāciju ieteic veikt ne agrāk kā 1 gadu pēc pilnas vaskulīta remisijas (C pierādījumu līmenis).
- Recipientiem ar primāru HUS, kam diagnosticēta nierēs transplantāta disfunkcija, ieteic veikt trombotiskas mikroangiopātijas sijājošo diagnostiku (trombocītu skaits, perifērisko asiņu iztriepe šūnu morfoloģijas noteikšanai, plazmas haptoglobīns un seruma laktātdehidrogenāze) (D pierādījumu līmenis).
- Visos gadījumos, kad recipienta izmeklēšanas laikā tiek diagnosticēts potenciāli ārstējams pamatslimības recidīvs un/vai *de novo* slimība nierēs transplantātā, tiek ieteikta transplantāta biopsija (C pierādījumu līmenis).
- Pamatslimības recidīva un/vai *de novo* slimības ārstēšana:
 - a) recipientiem ar primāru FSGS, kam nierēs transplantāta biopsijā diagnosticēts minimālo pārmaiņu GN vai FSGS, ieteic PA/IA, kas

kombinēta ar lielu KNI devu ar rituksimabu vai bez tā (**D** pierādījumu līmenis);

- b) recipientiem ar ANCA izraisīta vaskulīta vai anti-GBM slimības recidīvu nierēs transplantātā ieteic lielu ciklofosfamīda un glikokortikoīdu devu, ko smagos gadījumos kombinē ar PA vai *i/v* imūnglobulīnu (**D** pierādījumu līmenis);
- c) recipientiem ar glomerulonefrītu recidīvu un proteinūriju ieteic AKE-I/ARB terapiju (**C** pierādījumu līmenis);
- d) recipientiem ar primāro hiperoksalūriju ieteic profilaktisku terapiju, kamēr vēl plazmas un urīna oksalātu līmenis ir normāls, nepieļaujot oksalātu depozītu veidošanos (**C** pierādījumu līmenis). Šādas terapijas pamatkomponenti ir
 - piridoksīns;
 - diēta ar lielu kalciju, bet mazinātu oksalātu daudzumu;
 - palielināts uzņemtā šķidruma daudzums, lai veicinātu oksalātu dilūciju urīnā;
 - nātrija vai kālija citrāts urīna alkalizācijai;
 - ortofosfāts;
 - intensīva hemodialīze oksalātu aizvākšanai pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju.

Vēres

1. Canaud G., Audard V., Kofman T. et al. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl. Int.*, 2012; 25: 812–824.
2. Golgert W. A., Appel G. B., Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 800–807.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37.
4. Ponticelli C., Glassock R. J. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 2363–2372.
5. Vella J. P., Cohen D. J. Complications after kidney transplantation. *Nephrology Self-Assessment Program*, 2013; 12: 380–386.

Hemodialīze tieši pirms un pēc nieres transplantācijas

Pacientiem, kam pirms nieres transplantācijas kā nieru aizstājterapijas metode tiek veikta hemodialīze, svarīgi atcerēties par HD veikšanas īpatnībām tieši pirms un pēc operācijas. Atsevišķos pētījumos konstatēts, ka, veicot HD tieši pirms nieres transplantācijas, agrīnie pēctransplantācijas rezultāti ir sliktāki — HD paaugstina atliktas transplantāta funkcijas risku [1–3]. Hemodialīze tieši pirms transplantācijas var izraisīt arī krasas elektrolītu un šķidruma līdzsvara novirzes, kuru izlīdzināšana notiek vairāku stundu laikā. Teorētiski tas var paaugstināt pēkšņas nāves risku [3]. No dialīzes tieši pirms transplantācijas ļauj izvairīties arī tas, ka lielai daļai pacientu pēc operācijas novēro tūlītēju nieres transplantāta funkciju. Tāpēc pacientiem regulāro kārtējo hemodialīzes seansu, ja tas iespējams, vajadzētu veikt vismaz 24 h pirms nieres transplantācijas [4].

Tomēr atsevišķos gadījumos pacientiem hemodialīze jāveic tieši pirms nieres transplantācijas. Indikācijas akūtai HD pirms transplantācijas ir hiperkaliēmija un/vai stipra hiperhidratācija, ko nevar ārstēt konservatīvi un kas krasi paaugstina anestēzijas risku. Vieglu hiperkaliēmiju konstatē daudziem HNS slimniekiem. Ķirurģiska iejaukšanās var šo hiperkaliēmiju pastiprināt. Tāpēc pacientiem ar hiperkaliēmiju (K^+ serumā $>6,0$ mmol/l) jāveic akūta hemodialīze pirms operācijas.

Veicot akūtu hemodialīzi pirms transplantācijas, ja iespējams, jāizvairās no ultrafiltrācijas, jo tā izraisa īslaicīgus taču ļoti nozīmīgus šķidruma līdzsvara traucējumus, kas var paaugstināt atliktas transplantāta funkcijas risku. Tomēr atsevišķiem pacientiem, lai mazinātu stipru hiperhidratāciju, ultrafiltrācija ir nepieciešama. Tā jāveic lēni ($5\text{--}10$ ml/kg/h), lai nepieļautu intravaskulārā šķidruma apjoma krasu mazināšanos un hipotensiju.

Hemodialīzes seansa ilgumu nosaka HD indikācijas — hiperkaliēmijas korekcijai parasti nepieciešamas 2 h, taču pakāpeniska šķidruma izvade no pacienta organisma var ilgt arī 3–4 h.

Ja pacientam vajadzīga hemodialīze tieši pirms nieres transplantācijas, to veic bez heparīna antikoagulācijas.

Aptuveni 20% pacientu pēc nieres transplantācijas novēro atliktu transplantāta funkciju, un viņiem var būt nepieciešama dialīze tieši pēc operācijas. Indikācijas dialīzei agrīnā pēctransplantācijas periodā ir tādas pašas kā pacientiem bez transplantācijas, bet ar akūtu nieru mazspēju. Par piemērotāko dialīzes me-

todi agrīnā pēctransplantācijas periodā vairums nefrologu uzskata hemodialīzi, jo ir bažas par iespējamu vēderplēves bojājumu operācijas laikā un peritoneālā šķidruma iekļūšanu operācijas brūcē. Tomēr ir pētījumi par sekmīgu peritoneālās dialīzes izmantošanu agrīnā pēcoperācijas periodā [5]. Nepārtrauktās nieru aizstājterapijas metodes agrīnā pēctransplantācijas periodā parasti neizmanto. Veicot dialīzi agrīnā pēcoperācijas periodā, lai izvairītos no iespējama ishēmiska transplantāta bojājuma, rūpīgi jākontrolē ultrafiltrācija — tā nedrīkst būt pārmērīga (pacienta tiecammassa 1–2 kg virs t. s. sausās masas dialīzes terapijas laikā).

Ieteikumi

- Plānoto regulāro hemodialīzes seansu, ja iespējams, nevajadzētu veikt 24 h pirms nieres transplantācijas [6] (**C** pierādījumu līmenis).
- Indikācijas akūtai HD pirms transplantācijas ir hiperkaliēmija (K^+ serumā $>6,0$ mmol/l) un/vai stipra hiperhidratācija (**B** pierādījumu līmenis).
- Veicot akūtu hemodialīzi pirms transplantācijas, ja iespējams, jāvai-rās no ultrafiltrācijas. Ja ultrafiltrācija tomēr nepieciešama, tā jāveic lēni ($5\text{--}10$ ml/kg/h), lai nepieļautu intravaskulārā šķidruma apjoma krasu mazināšanos un hipotensiju (**D** pierādījumu līmenis).
- Ja pacientam vajadzīga hemodialīze tieši pirms nieres transplantācijas, to veic bez heparīna antikoagulācijas (**B** pierādījumu līmenis).
- Indikācijas dialīzei agrīnā pēctransplantācijas periodā ir tādas pašas kā pacientiem bez transplantācijas, bet ar akūtu nieru mazspēju (**D** pierādījumu līmenis).
- Piemērotākā dialīzes metode agrīnā pēctransplantācijas periodā ir he-modialīze (**C** pierādījumu līmenis).
- Veicot dialīzi agrīnā pēcoperācijas periodā, tās gaitā nedrīkst veikt pārmērīgu ultrafiltrāciju (**C** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. Van Loo A. A., Vanholder R. C., Bernaert P. R. et al. Pretransplantation hemo-dialysis strategy influences early renal graft function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 473.
2. Danovitch G. M. Handbook of kidney transplantation. Lippincott Wil-liams & Wilkins, Philadelphia 2010. 5th ed.
3. Kikić Z., Lorenz M., Sunder-Plassmann G. et al. Effect of hemodialysis be-fore transplant surgery on renal allograft function a pair of randomized controlled trials. *Transplantation*, 2009; 88: 1377.
4. Irish W. D., Ilesley J. N., Schnitzler M. A. et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2010; 10: 2279.
5. Thomson B. K., Moser M. A., Marek C. et al. Peritoneal dialysis versus he-modialysis in patients with delayed graft function. *Clin. Transplant.*, 2013; 27: E709.
6. Venkataraman V., Brennan D. C., Miller B. W. Dialysis issues prior to and after renal transplantation. In: UpToDate, Waltham, MA. Skatīts 02.09.2014.

Atkārtota nieres transplantācija

Retransplantācija jeb atkārtota (arī trešo un ceturto reizi) nieres transplantācija tiek veikta, zaudējot iepriekšējā transplantāta funkciju. Retransplantācija, salīdzinot ar dialīzi, mirstības risku mazina par 50%. Tas gan vairāk attiecas uz 18–59 gadu veciem recipientiem [3]. Par retransplantāciju jāsāk domāt, kad nieres transplantāta funkcija ir vāja, aprēķinātais GFĀ ir $<20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [4, 5]. Vairumā transplantācijas centru atkārtotas transplantācijas un retransplantācijas veido ap 20% nieres transplantāciju un gaidīšanas sarakstā ap 12–25% pacientu gaida atkārtotu transplantāciju [1].

LTC 2013. gadā 20% operāciju bija retransplantācijas un gaidīšanas sarakstā 21% pacientu gaidīja atkārtotu nieres transplantāciju. Vēlams veikt atkārtotu nieres transplantāciju preemtīvi, neatsākot dialīzi, jo tad gaidāmi labāki gan agrīnie, gan vēlīnie rezultāti [4]. Pētījumos konstatēts, ka, veicot atkārtotu transplantāciju preemtīvi, retāk novēro atliktu transplantāta funkciju un akūtu tremi [4]. Tomēr donororgānu trūkuma dēļ lielākai daļai pacientu ar transplantāta mazspēju jāatsāk dialīze.

Ja nākas atsākt dialīzi un tiek plānota atkārtota nieres transplantācija, imūnsupresīvo terapiju nevajag pārtraukt [2], jo pierādīts, ka tad vairāk veidojas anti-HLA antivielas un var attīstīties pat ļoti vāji apasiņota transplantāta akūta treme [8]. Indikācijas transplantektomijai ir pacientiem, kam nefunkcionējošais nieres transplantāts rada sūdzības (piemēram, sāpes transplantāta apvidū, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, pārmaiņas urīna sastāvā vai ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas laikā ir aizdomas par akūtu tremi), vai pacientiem, kam jāpārtrauc imūnsupresīvo medikamentu lietošana citu iemeslu dēļ, piemēram ļaundabīgs audzējs vai pancitopēnija. Pacientiem, kam veikta nefunkcionējošā transplantāta ekto-mija, vairāk veidojas anti-HLA antivielas [8, 10] un biežāk novēro akūtu tremi pēc atkārtotas transplantācijas [8, 9]. Lemjot, vai veikt atkārtotu transplantāciju vai atsākt dialīzi, jāņem vērā prognozējamā dzīvildze, pacienta vecums un blakusslimības.

Pacienti, kam veic atkārtotu nieres transplantāciju, tiek uzskatīti par augsta riska pacientiem. Sagatavojot pacientu operācijai, īpaša uzmanība jāpievērš ļaundabīgo audzēju sijājošai diagnostikai un sirds un asinsvadu sistēmas vērtēšanai [2]. Zinot, ka iepriekšējais transplantāts paaugstina pacienta imunoloģisko risku, īpaša uzmanība jāpievērš

nība jāpievērš donora-recipienta pāra veidošanai. Ja tiek konstatētas PRA, aktuālais *cross-match* tests jāveic ar svaigu potenciālā recipienta serumu [2]. Ievadimūnsupresijai ieteicams izvēlēties poliklonālās antivielas, ATG [6, 7]. Balstimūnsupresijā ieteicams izvēlēties takrolima/MMF/steroidu kombināciju. Pacientu un transplantātu dzīvildze pēc atkārtotas vai pirmreizējas transplantācijas neatšķiras [11, 12].

Ieteikumi

- Atkārtota nieres transplantācija tiek ieteikta pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem un kam pēc pirmās nieres transplantācijas attīstījusies hroniska transplantāta mazspēja (**C** pierādījumu līmenis).
- Vairumam pacientu ieteicama preemtīva atkārtota nieres transplantācija (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem, kam pēc pirmās nieres transplantācijas transplantāta mazspēja attīstījusies strauji (pirmajā pēctransplantācijas gadā), atkārtotu transplantāciju vēlams veikt pēc īslaicīgas dialīzes terapijas (**D** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem, kam tiek plānota atkārtota transplantācija, balstimūnsupresija jāreducē, bet pārtraukt to nedrīkst (**B** pierādījumu līmenis).
- Pirms atkārtotas transplantācijas nefunkcionējoša transplantāta ekтомija netiek ieteikta (**C** pierādījumu līmenis).
- Pacientiem atkārtotas nieres transplantācijas gadījumā jāvairās no pirmā un otrā donora HLA antigēnu sakritības (**C** pierādījumu līmenis).
- Veicot atkārtotu nieres transplantāciju, ievadimūnsupresijai jālieto poliklonālās antivielas (**C** pierādījumu līmenis).
- Pēc dialīzes terapijas atsākšanas pacientiem, kam netiek plānota atkārtota transplantācija un reziduālā transplantāta funkcija ir vāja ar urīna izdali <500 ml/dn, pakāpeniski jāreducē imūnsupresija, jo dialīzes laikā tā saistīta ar lielāku komplikāciju risku (**C** pierādījumu līmenis).

Vēres

1. OPTN/SRTR 2011 annual data report: Kidney. Available at: Accessed January 12, 2014.
2. European Renal Best Practice Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. NDT, 2013; 28 (Suppl. 2): ii2-ii71.
3. Rao P. S., Schaubel D. E., Wei G. et al. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. Transplantation, 2006; 82: 669–674.
4. Johnston O., Rose C. L., Gill J. S. et al. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. Transplantation, 2013; 95: 705–710.
5. Meier-Kriesche H., Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplantation outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation, 2002; 74: 1377–1381.

6. Ott U., Busch M., Steiner T. et al. Renal retransplantation: a retrospective monocentric study. *Transpl. Proc.*, 2008; 40: 1345–1348.

7. Brennan D. C., Daller J. A., Lake K. D. et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal retransplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1967–1977.

8. Scheicher C., Wolters H., Kebschull L. et al. Impact of failed allograft nephrectomy on initial function and graft survival after kidney transplantation. *Transpl. Int.*, 2011; 24: 284–291.

9. Ahmad N., Ahmed K., Mamode N. Does nephrectomy of failed allograft influence graft survival after retransplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 639–642.

10. Marri M., Duquesnoy R. J. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl. Immunol.*, 2010; 22: 105–109.

11. Ingsathit A., Kantachuvesesiri S., Rattanasiri S. et al. Long-term outcome of kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation: a report from the Thai Transplantation Registry. *Transplant. Proc.*, 2013; 45: 1427–1430.

12. Barrocci S., Valente U., Fontana I. et al. Long-term outcome on kidney retransplantation: a review of 100 cases from a single center. *Transplant. Proc.*, 2009; 41: 1156–1158.

Pielikumi

Nieres transplantāciju nodrošina multidisciplināra komanda, kas veic operācijas un rūpējas par recipientiem, balstoties uz aktuālo informāciju un jaunākajiem zinātniskajiem sasniegumiem.

LTC vadītājs profesors Rafails Rozentāls

POTENCIĀLĀ DZĪVĀ ORGĀNU DONORA APLIECINĀJUMS PAR INFORMĀCIJAS SAŅEMŠANU UN PIEKRIŠANU DONORORGĀNA IZNEMŠANAS OPERĀCIJAI

Es, _____ /vārds, uzvārds/ _____ /personas kods/

esmu informēta(s) par visu, man veikto izmeklējumu rezultātiem, iespējamās operācijas plānu un apjomu, par iespējamiem riskiem un komplikācijām operācijas laikā un vēlāk.

Saprotu to un vēlos labprātīgi ziedot savu _____ /donora orgāna nosaukums/

pacienta _____ /vārds, uzvārds/ _____ /radniecības pakāpe/

ārstēšanai, izdarot transplantāciju.

Pēc operācijas vēlos palikt Latvijas Transplantācijas centra ambulatorā uzraudzībā.

Par savu lēmumu esmu informējusi(is) piederīgos.

Ārsts skaidri atbildēja uz maniem jautājumiem par orgānu ziedošanu, tās riskiem, apdraudējumiem un komplikāciju iespējamību. Man bija pietiekoši laika uzdot visus mani interesējošos jautājumus.

Ar atbildēm esmu apmierināta/-s.

Manu piekrišanu procedūrai/-ām ir iespējams atsaukt jebkurā laikā līdz operācijas sākumam gan rakstiski, gan mutiski, gan pēc ārsta ieteikuma.

Orgāna ziedošanu un iespējamos risku man paskaidroja:

Ārsts: _____ Datums: _____
/Ārsta vārds, uzvārds, personīgais spiedogs/ /paraksts/ /dd.mm.gggg/

Potenciālais donors: _____ Datums: _____
/vārds, uzvārds/ /paraksts/ /dd.mm.gggg/

INFORMĀCIJA PAR IEKĻAUŠANU TRANSPLANTĀCIJAS GAIDĪTĀJU (RECIPIENTU) SARAKSTĀ UN RECIPIENTA PIEKRIŠANA TRANSPLANTĀCIJAI

Es, _____
/vārds, uzvārds/ _____ /personas kods/

esmu informēts(a) par savu slimību, visu man veikto izmeklējumu rezultātiem, ārstēšanas iespējām un metodēm, par iespējamiem riskiem un komplikācijām.

Esmu informēts(a), ka ārstēšanā var izdarīt donororgāna transplantāciju. Man ir zināma un saprotama tās nepieciešamība, priekšrocības, iespējamās problēmas.

Zinu, ka imūnsupresīvā terapija pēc orgāna transplantācijas ir obligāta, saprotu tās nozīmi pārstādītā orgāna funkciju saglabāšanā. Medikamentu precīza lietošana neizslēdz iespējamās blakusparādības, pat transplantāta atgrūšanu.

Esmu informēts, kā ārstēšanas procesā (operācijas laikā un vēlāk) var būt nepieciešama asiņu vai asins preparātu pārļiešanas un tam piekrišana.

Piekrišana donororgāna transplantācijai atbilstoši medicīniskām indikācijām. Par operāciju esmu informējis(usi) savus piederīgos.

Piekrišana, ka mani personas dati tiks ievadīti Latvijas Transplantācijas centra datu reģistrā.

Uz jautājumiem par orgānu transplantācijas procesu, tā riskiem, apdraudējumiem un komplikāciju iespējamību esmu saņēmis skaidras un saprotamas atbildes. Man bija pietiekami laika visu to saprast un pārdomāt.

Zinu, ka šo piekrišanu iespējams atsaukt katrā laikā gan rakstveidā, gan mutvārdos, gan pēc ārsta ieteikuma.

Par orgāna transplantāciju mani informēja:

Ārsts: _____ Datums: _____
/vārds, uzvārds, personiskais spiedogs/ /paraksts/ /dd.mm.gggg/

Recipients _____ Datums: _____
/vārds, uzvārds/ /paraksts/ /dd.mm.gggg/

RECIPIENTA KARTE

Stacionārās/ambulatorās pacienta kartes Nr.: _____ Datums: _____

Vārds, uzvārds: _____ Personas kods: _____ - _____

Dzīvesvietas adrese: _____ Tālrunis: _____

Ārstēšanās vieta: _____

B hepatīts: ☐ Ir ☐ Nav C hepatīts: ☐ Ir ☐ Nav CIV: ☐ Ir ☐ Nav Alerģija: ☐ Ir _____ ☐ Nav

Vakcinācija pret B hepatītu: ☐ Ir ☐ Nav Potēšanas pases kopija: ☐ Ir ☐ Nav

Dzimums: ☐ Vīrietis ☐ Sieviete Grūtniecības: _____ Dzemdības: _____
/skaits/ /skaits/

Asins grupa: _____ Rh faktors: _____ Augums: _____ cm Svars: _____ kg KMI: _____ kg/m²

Asins pārliešanas anamnēzē: _____ Pacienta piekrišana transplantācijai: ☐ Ir ☐ Nav
/datums/

Darbaspējīgs: ☐ Jā ☐ Nē Strādājošs: ☐ Jā ☐ Nē Invalida apliecības Nr.: _____

Darbavieta/mācību iestāde: _____

Pamatdiagnoze: _____

Pamatdiagnozes komplikācijas: _____

Blakus diagnozes /onkoloģisko anamnēzi ieskaitot/: _____

Iepriekšējās operācijas /iepriekšējās transplantācijas ieskaitot/: _____

Aizpilda Latvijas Transplantācijas centra ārsts:

Uzņemts/akceptēts transplantācijas gaidīšanas sarakstā: ☐ Jā ☐ Nē Datums: _____
/dd, mm, gggg/

Paskaidrojumi: _____

Kardioloģiskā stāvokļa novērtējums:

EKG:	_____
/1X3 mēnešos visiem pacientiem/	_____
Ehokardiogrāfija:	_____
/1x gadā visiem pacientiem, atkārtot pēc indikācijām/	_____
Veloergometrija:	_____
/iekļaujot sarakstā, atkārtot pēc indikācijām/	_____
Koronarogrāfija:	_____
/iekļaujot sarakstā pacientiem ar riska faktoriem*/	_____

***Riska faktori:**

- ☐ koronārās sirds slimības simptomi ☐ Cukura diabēts
☐ koronārā sirds slimība anamnēzē ☐ Asimptomātiski pacienti ar ≥3 faktoriem (>50 g. v.; smēķēšana; arteriālā hipertensija; dislipidēmija; kr. kamb. hipertrofija; KSS ģimenes anamnēzē, perifēro asinsvadu slimība; cerebrovaskulāra slimība; $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$; dialīze >1 gadu ilgi)

Elpošanas sistēmas novērtējums:

Krūškurvja Rtg:	_____
/1x gadā visiem pacientiem/	_____
Spirometrija:	_____
/slimniekiem ar hroniskām plaušu slimībām/	_____

Gastroenteroloģiskās sistēmas stāvokļa novērtējums:

USD vēdera dobumam:	_____
/1x gadā visiem pacientiem/	_____
FGS:	_____
/1x gadā visiem pacientiem/	_____
DT ar kontrastvielu:	_____
/aknu, vēdera dobuma orgānu izmeklēšana 1x gadā aknu transplantācijas recipientiem:	_____

Uroloģiskā stāvokļa novērtējums:

USS prostatai:	_____
/1x gadā visiem vīriešiem/	_____
Mikcijas cistogrāfija:	_____
/bērniem, pacientiem ar CD ar LPH/	_____

Ginekoloģiskā stāvokļa novērtējums:

USS:	_____
/1x gadā visām pacientēm/	_____
Uztriepes mikroflorai un onkocistoloģijai:	_____
/1x gadā visām pacientēm/	_____

Otorinolaringologa/LOR/novērtējums:

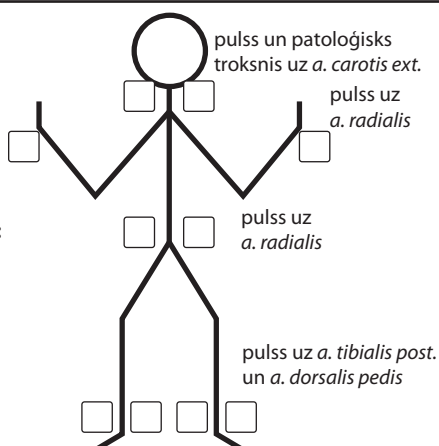
/1 x gadā visiem pacientiem/

Stomatologa novērtējums:

/1 x gadā visiem pacientiem/

Oftalmologa novērtējums:

/1 x gadā visiem pacientiem/

Neirologa novērtējums:/pacientiem pēc insulta un pēc
transitorām galvas smadzeņu
asinsrites traucējumu epizodēm/**Psihosociālais novērtējums:****Alkohola un nikotīna atkarība:****Medikamentu atkarība:****Psihisko traucējumu epizodes
un slimības:****Specifiski medicīniskie
traucējumi:****Nelīdzestība ārstēšanā:****Perifēriskās asinsrites novērtējums:****Ārstējošais ārsts:**

/Vārds, uzvārds/

/Paraksts, personiskais spiedogs/

Kontakttālrunis:

RECIPIENTA KARTES PIELIKUMS ATKĀRTOTAI PACIENTA APSKATEI

Stacionārās/ambulatorās pacienta kartes Nr.: _____ Datums: _____

Vārds, uzvārds: _____ Personas kods: _____ - _____

Dzīvesvietas adrese: _____ Tālrunis: _____

Ārstēšanās vieta: _____

Asins grupa: _____ Asins pārļiešana (pēdējo 3 mēnešu laikā) _____

Hemodialize /HD/		Peritoneālā dialīze	
☐ Pirmā HD:	_____	no:	līdz:
☐ HD biežums/reizes nedēļā/:	_____		
☐ HD ultrafiltrācija/vidējais/	_____		
☐ Atsāktās dialīzes:	no: _____ līdz: _____		
☐ Heparīns/MMH (deva)	_____		
Asinsspiediens: _____			

Augums /cm/: _____ Svārs /kg/: _____ Svārs pieaugums starp HD /g/: _____

ĶMI: _____

Laboratoriskie izmeklējumi/rezultāti:

Hematoloģiskie izmeklējumi	Rezultāti	Datums
☐ Eritrocīti		
☐ Hgb		
☐ Ht		
☐ Leikocīti		
☐ Trombocīti		
☐ Hb A1C/pacientiem ar CD/		

Koagulogramma:	Rezultāti	Datums
☐ INR		
☐ APTL		
☐ Fibrinogēns		
☐ Protrombīns		

Hormoni:	Rezultāti	Datums
☐ PTH		
☐ PSA/1Xgadā visiem vīriešiem pēc 40. g. v./		

Urīna analīze:	Rezultāti	Datums
☐ Olbaltums		
☐ Cukurs		
☐ Leikocīti		
☐ Eritrocīti		
☐ PTH		
☐ Bakterioloģija		

Biķīmiskie izmeklējumi	Rezultāti	Datums
☐ Kreatinīns/Kreat/		
☐ Urīnviela/Urea/		
☐ Kālijs/K/		
☐ Nātrijs/Na/		
☐ Kalcījs asins serumā/K/		
☐ Fosfors asins serumā/P/		
☐ Urīnskābe		
☐ Glikoze		
☐ Albumīns		
☐ Kopējais olbaltums		
☐ Kopējais bilirubīns		
☐ ALAT		
☐ AsAT		
☐ Kopējais holesterīns		
☐ Zema blīvuma holesterīns		
☐ Triglicerīdi		
☐ BNP/pacientiem ar HSM/		

Citi izmeklējumi:	Rezultāti	Datums
☐ Slēptās asinis fēcēs		
☐ Antitrombīns III*		
☐ Proteīna C aktivitāte*		
☐ Proteīna S aktivitāte*		
☐ Antivielas pret fosfolipīdiem*		

* pacientiem ar sistēmas sarkano vilkēdi, cukura diabētu, ĶMI >30 kg/m², AVF/transplantāta/dziļo vēnu trombozi vai spontāniem abortiem anamnēzē

EKG:	Piezīmes:
/1X3 mēnešos visiem pacientiem/	_____
Krūškurvja rentgenogrāfija:	_____
/1x gadā visiem pacientiem/	_____

Kardioloģiskais stāvoklis un terapija:

Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

/1X3 mēnešos visiem
pacientiem/

Elpošanas sistēma: Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

/1X3 mēnešos visiem
pacientiem/

***Gastroenteroloģiskā sistēma:**

Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

***Uroloģiskais stāvoklis:** Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

***Ginekoloģiskais stāvoklis:** Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

***Neirologa apskate:** Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

***Otorinolaringologa/LOR/ apskate:**

Izmaiņas: ☐ Nav ☐ Ir Iepriekšējās izvērtēšanas datums: _____

Izmaiņas dinamikā: _____

Ārstējošais ārsts: _____

/Ārds, uzvārds/

/Paraksts, personiskais spiedogs/

Kontakttālrunis: _____

***Novērtējums jāveic ne retāk kā vienu reizi gadā!**