

Emil Kania<sup>1,2</sup>, Natalia Wiśniewska<sup>1</sup>, Agnieszka Kania<sup>2</sup>, Jerzy Głowiński<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku<sup>2</sup>Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Opóźniona funkcja przeszczepu po transplantacji nerki

## Delayed graft function after kidney transplantation

### ABSTRACT

One of the most important early complications after kidney transplantation is delayed graft function (DGF). The lack of an unambiguous definition of DGF, a multitude of factors related to the donor and the recipient of the organ, and those dependent on the transplantation procedure itself,

constitute a complex clinical problem. This article reviews the literature presenting the problem of early complications after kidney transplantation and their impact on further survival of the transplanted organ.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 3, 159–163

**Key words:** DGF, delayed graft function, renal transplantation

### WSTĘP

Zjawisko opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF, *delayed graft function*) jest objawem ostrego uszkodzenia nerki (AKI, *acute kidney injury*). To jedno z najczęstszych wczesnych powikłań związanych z transplantacją nerek. Może się objawiać wzrostem lub brakiem tendencji spadkowej stężenia kreatyniny w surowicy krwi, utrzymującą się proteinurią, a także brakiem lub niewielką ilością wytwarzanego moczu. Opóźnioną funkcję przeszczepu definiuje się jako konieczność wykonania co najmniej jednej sesji dializy w ciągu tygodnia od zabiegu przeszczepienia, choć w literaturze odnotowano do 18 różnych definicji DGF [1].

W analizie danych z *US Renal Data System* w latach 1998–2004 konieczność przeprowadzenia dializy w pierwszym tygodniu wystąpiła u 11 542 (23%) na wszystkich 50 246 biorców przeszczepu od zmarłego dawcy [2]. W kolejnych latach nasilająca się rozbieżność między zapotrzebowaniem na przeszczepy nerki a dostępnością narządów doprowadziła do

zainteresowania wykorzystaniem nerek dawców o rozszerzonych kryteriach (ECD, *extended criteria donors*) w celu zwiększenia puli dawców [3]. Spowodowało to wzrost częstości występowania DGF wśród biorców przeszczepu od zmarłego dawcy sięgający 30,8% po wprowadzeniu nowego systemu alokacji nerek w 2014 roku [4], a nawet 45,1–55,3%, jeśli weźmie się pod uwagę jedynie nerki od dawców po śmierci sercowej (DCD, *donors after cardiac death*) [5].

### CZYNNIKI PROWADZĄCE DO OPÓŹNIONEJ FUNKCJI GRAFTU

Na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepionej nerki może wpływać wiele czynników — od momentu przygotowywania dawcy, przez pobranie, sposób przechowywania i transportu narządu, do implantacji i reperfuzji narządu w organizmie biorcy. Najczęstszym bezpośrednim czynnikiem sprawczym opóźnionej funkcji przeszczepu jest ostra martwica cewek nerkowych (ATN, *acute tubular necro-*

▶▶ Na wystąpienie DGF może wpływać wiele czynników — od momentu przygotowywania dawcy, przez pobranie, sposób przechowywania i transportu narządu, do implantacji i reperfuzji narządu w organizmie biorcy ◀◀

#### Adres do korespondencji:

Ilek. Emil Kania  
Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A  
15–276 Białystok  
tel.: 22 85 831 82 77  
e-mail: emil.kania@gmail.com

▶▶Wystąpienie DGF ma długotrwały, ujemny wpływ na przeżycie biorcy i funkcję przeszczepionej nerki◀◀

sis). Występowanie ATN koreluje istotnie statystycznie ze zwiększoną masą ciała biorcy oraz występowaniem miażdżycy zarówno u dawcy, jak i biorcy przeszczepu, implantacją prawej nerki, perfuzją graftu w roztworze *Eurocollins* i niekiedy zimnego niedokrwienia [6].

Wystąpienie DGF ma długotrwały, ujemny wpływ na przeżycie biorcy i funkcję przeszczepionej nerki, szczególnie wtedy, gdy opóźnienie funkcji przeszczepu trwa dłużej niż 2 tygodnie [7]. Stwierdzono, że w porównaniu z pacjentami bez DGF chorzy, u których wystąpiło DGF, częściej umierają z wciąż funkcjonującą przeszczepioną nerką [2].

### CZYNNIKI ZWIĄZANE Z DAWCĄ

Nerki do zabiegu przeszczepienia mogą zostać pozyskane zarówno od dawców zmarłych, jak i żywych, co wiąże się z odmiennymi procedurami i różnymi implikacjami dla długoterminowej funkcji tych narządów. W celu zwiększenia puli dostępnych narządów do transplantacji od zmarłych dawców w 2002 roku w Stanach Zjednoczonych wprowadzono pojęcie dawcy o rozszerzonych kryteriach (ECD, *expanded criteria donors*). Jako dawców zaczęto kwalifikować zmarłych powyżej 60. roku życia, zmarłych między 50. a 59. rokiem życia z wywiadem nadciśnienia tętniczego, wywiadem zgonu z powodu incydentu naczyniowo-mózgowego lub takich, u których stężenie kreatyniny przekraczało 1,5 mg/dl. Nerki od ECD charakteryzują się 1,7 razy wyższym długoterminowym ryzykiem utraty funkcji [8].

Opóźniona funkcja przeszczepu częściej występuje w przypadku przeszczepienia nerki pobranej ze zwłok (30–40%) niż w przypadku transplantacji od żywego dawcy (< 5%) [8, 9]. Wśród nerek od dawcy zmarłego DGF stwierdzano częściej, gdy przeszczepiona nerka została pozyskana od ECD, a także od DCD w porównaniu z nerką od dawcy zmarłego po stwierdzonej śmierci mózgowej (DBD, *donation after brain death*) przy utrzymanej cyrkulacji krwi i wentylacji mechanicznej [10]. Mimo różnic w zakresie częstości występowania DGF pomiędzy nerkami od dawców DCD oraz DBD, długoterminowe przeżycie i funkcja przeszczepionej nerki nie różniły się znacząco w ciągu 5 lat po transplantacji w przypadku pierwszorazowego przeszczepienia. Z tego powodu nerki od DCD, odpowiednio przygotowanego do pobrania narządów, uważa się za równorzędne z nerkami pochodzącymi od DBD [11].

Starszy wiek dawcy (> 60. rż.) wiąże się z mniejszą rezerwą funkcjonalną nefronów, częstszym występowaniem waskulopatii czy 2-krotnie wyższym ryzykiem niewydolności przeszczepionej nerki niż w przypadku dawców poniżej 40. roku życia [11].

### CZYNNIKI ZWIĄZANE Z BIORCĄ

Częstość występowania DGF wiąże się z czasem dializoterapii biorcy przed przeszczepieniem nerki oraz liczbą transfuzji krwi przed transplantacją, natomiast brak zgodności antygenowej w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) nie wpływa istotnie statystycznie na częstość DGF [12]. Dopasowanie immunologiczne w zakresie układów HLA biorcy i dawcy nie powinno być priorytetowym czynnikiem w alokacji organów dla starszych biorców, ale w przypadku osób młodych powinno się unikać transplantacji niedopasowanych immunologicznie narządów, zapobiegając w ten sposób uczulaniu na obce antygeny układu HLA, co mogłoby w przyszłości ograniczyć możliwość i powodzenie kolejnego przeszczepienia [11].

Zależność między metodą dializy zastosowanej przed transplantacją a wystąpieniem DGF pozostaje niejednoznaczna. Stwierdzono brak różnic pod względem częstości występowania epizodów ostrego odrzucania niezależnie od metody dializoterapii, natomiast zauważono częstsze występowanie DGF u pacjentów hemodializowanych w porównaniu z dializowanymi otrzewnowo [13], jednak w innych badaniach nie potwierdza się istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi metodami dializoterapii [12].

Ponadto wykazano, że nadciśnienie tętnicze i otyłość u biorcy przeszczepu są czynnikami predysponującymi do DGF [14], natomiast niskie rozkurczowe ciśnienie tętnicze biorcy (< 70 mm Hg) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [15].

Opóźniona funkcja przeszczepu częściej występuje u biorców płci żeńskiej [16]. Autorzy coraz większej liczby badań wskazują także na to, że występowanie cukrzycy u biorcy jest znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu oraz że hiperglikemia okołoperacyjna może pogłębiać uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne w przeszczepionej nerce poprzez nasilenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [17].

W ostatnich doniesieniach kładzie się nacisk również na wpływ sposobu nawodnie-

▶▶Opóźniona funkcja przeszczepu częściej występuje w przypadku przeszczepienia nerki pobranej ze zwłok (30–40%) niż w przypadku transplantacji od żywego dawcy (< 5%)◀◀

nia biorcy w okresie okołoperacyjnym na wyniki przeszczepienia nerki. Okazało się, że okołoperacyjna terapia ukierunkowana na cel (PGDT, *perioperative goal-directed fluid-therapy*) i optymalizacja hemodynamiczna wpływają na zmniejszenie częstości powikłań okołoperacyjnych, w szczególności sercowo-naczyniowych [18]. W grupie pacjentów PGDT zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości DGF, a także skrócenie czasu trwania epizodu opóźnienia funkcji nerki w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano konwencjonalną terapię płynową (CFT, *conventional fluid therapy*) [18].

## CZYNNIKI ZWIĄZANE Z PRZECHOWYWANIEM NARZĄDU I ZABIEGIEM

Opóźniona funkcja przeszczepu jest zwykle spowodowana uszkodzeniem niedokrwiennym graftu w okresie od pobrania do wszczepienia. Niedokrwienie może być dalej spotęgowane wystąpieniem uszkodzenia reperfuzyjnego oraz zjawisk immunologicznych po implantacji. Przechowywanie w hipotermii oraz ciągła perfuzja pobranego narządu z użyciem odpowiedniej aparatury i roztworu perfuzyjnego, umożliwiającą utrzymanie mikrokrażenia nerki, zapobiega zakrzepicy tętniczej oraz uszkodzeniu komórek graftu. Niedokładne położenie kaniuli, rozwarstwienie lub znaczne miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej mogą prowadzić do nieodpowiedniego rozprządzenia płynu perfuzyjnego w narządzie mimo zastosowania aparatury do perfuzji [8]. Wykazano, że perfuzja maszynowa zmniejsza częstość występowania DGF po transplantacji nerek zarówno od dawców ECD, jak i DCD, a także pozwala na funkcjonalną ocenę pobranego narządu jeszcze przed wszczepieniem [19].

W badaniu, w którym porównywano wyniki transplantacji nerek pochodzących od jednego dawcy, dowiedziono, że nerki przeszczepiane jako drugie, charakteryzujące się dłuższym czasem zimnego niedokrwienia, cechowały się gorszymi parametrami funkcji w 5. dobie po transplantacji, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ich funkcji w 30. i 90. dobie [20]. Wydłużony czas zimnego niedokrwienia uważa się za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia DGF, jednak nie wpływa on bezpośrednio na długotrwałe przeżycie przeszczepionej nerki [20, 21]. Istnieją jednak doniesienia, których autorzy wskazują, że dłuższy czas zimnego niedokrwie-

nia prowadzi do istotnego skrócenia przeżycia biorcy [22, 23].

Badano także różnice w obrębie wyników między przeszczepieniem nerki prawej i lewej, ze względu na odmienną anatomie ich naczyń. Krótka żyła i długa tętnica nerkowa prawej nerki sprawia dodatkowe trudności operacyjne. Konieczne są wydłużenie i rekonstrukcja prawej żyły nerkowej z użyciem fragmentu żyły głównej dolnej. Wszczepianie prawej nerki uważa się za znaczący czynnik ryzyka wystąpienia zakrzepicy w naczyniach graftu [24]. Ponadto częstość wystąpienia ATN była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów z przeszczepioną prawą nerką niż u biorców lewej nerki [24].

## ZAPOBIEGANIE DGF

Wśród interwencji służących obniżeniu ryzyka wystąpienia DGF można wyróżnić techniki związane z przechowywaniem. Zastosowanie urządzeń do perfuzji maszynowej *ex vivo* umożliwia znaczne wydłużenie czasu zimnego niedokrwienia w porównaniu z przechowywaniem w prostej hipotermii, przy czym utrzymane są podobne wyniki w odniesieniu do częstości występowania DGF i śródoperacyjnej funkcji przeszczepu [25].

Na wystąpienie DGF może także wpływać leczenie farmakologiczne biorcy — zastosowanie środków immunosupresyjnych, przeciwzapalnych, apoptotycznych oraz rozszerzających naczynia. Terapia indukcyjna jest wskazana u chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem immunologicznym [kolejne przeszczepienie, wysokie miano reaktywności przeciwciał (PRA, *panel reactive antibody*), duża niezgodność antygenów w zakresie układu HLA]. Stosuje się ją w celu zapobiegania wystąpieniu ostrego odrzucenia przeszczepionego narządu. Najczęściej wykorzystywanymi lekami są bazyliksymab oraz immunoglobulina przeciwko ludzkim tymocytom (ATG, *anti-thymocyte globulin*). Zauważono, że stosowanie ATG wiąże się z lepszymi krótkotrwałymi wynikami po transplantacji u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia DGF i ostrego odrzucenia, jednak nie wykazano różnic pomiędzy tymi preparatami w długoterminowej analizie [26].

## PODSUMOWANIE

Wystąpienie DGF powoduje pogorszenie wczesnej i późnej funkcji przeszczepionego

▶▶Opóźniona funkcja przeszczepu jest zwykle spowodowana uszkodzeniem niedokrwiennym graftu w okresie od pobrania do wszczepienia◀◀

**Tabela 1.** Czynniki wpływające na częstość opóźnionej funkcji przeszczepu

Związane z dawcą	Związane z biorcą	Związane z zabiegiem
Wiek Stężenie kreatyniny Dawca żywy/zmarły Kryteria doboru dawcy (ECD, DCD, DBD)	Płeć Czas i rodzaj dializoterapii przed transplantacją Transfuzje krwi Zgodność w zakresie HLA Ciśnienie tętnicze Cukrzyca Otyłość Leczenie immunosupresyjne Sposób nawodnienia biorcy	Sposób przechowywania narządu Czas zimnego niedokrwienia Nerka prawa/lewa (odmienna anatomia)

DBD (*donation after brain death*) — przeszczepienie od dawcy zmarłego po stwierdzonej śmierci mózgowej; DCD (*donor after cardiac death*) — dawca po śmierci sercowej; ECD (*extended criteria donor*) — dawca o rozszerzonych kryteriach; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne

narządu, zwiększenie częstotliwości występowania epizodów ostrego odrzucania oraz skrócenie przeżycia zarówno graftu, jak i biorcy przeszczepu. Zależność ta jest jeszcze wyraźniejsza, gdy opóźnienie funkcji przeszczepu trwa dłużej niż 2 tygodnie. Mnogość czynni-

ków prowadzących do wystąpienia DGF i ich wpływ na powodzenie przeszczepienia nerki sprawiają wiele trudności terapeutycznych i rodzą konieczność usprawnienia procedur okołotransplantacyjnych w celu skutecznego zapobiegania uszkodzeniu reperfuzyjnemu (tab. 1).

## STRESZCZENIE

Jednym z istotnych wczesnych powikłań po przeszczepieniu nerki jest opóźniona funkcja przeszczepu (DGF). Brak jednoznacznej definicji DGF, mnogość czynników związanych z dawcą i biorcą narządu, a także zależności od samego zabiegu transplantacji sprawiają, że jest to złożony pro-

blem kliniczny. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa opisującego problem wczesnych powikłań po transplantacji nerki i ich wpływ na dalsze przeżycie przeszczepionego narządu.

**Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 3, 159–163**

**Słowa kluczowe: DGF, opóźniona funkcja przeszczepu, transplantacja nerek**

## Piśmiennictwo

1. Yarlagadda S.G., Coca S.G., Formica R.N. i wsp. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1039–1047.
2. Tapiawala S.N., Tinkam K.J., Cardella C.J. i wsp. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 153–161.
3. Filiopoulos V., Boletis J.N. Renal transplantation with expanded criteria donors: which is the optimal immunosuppression? *World J. Transplant.* 2016; 6: 103–114.
4. Wang C.J., Wetmore J.B., Israni A.K. Old versus new: progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum. Immunol.* 2017; 78: 9–15.
5. Zens T.J., Danobeitia J.S., Levenson G. i wsp. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: a single-center analysis. *Clin. Transplant.* 2018; 32: e13190.
6. Lechevallier E., Dussol B., Luccioni A i wsp. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 984–991.
7. De Sandes-Freitas T.V., Felipe C.R., Aguiar W.F. i wsp. Prolonged delayed graft function is associated with inferior patient and kidney allograft survivals. *PLoS One* 2015; 10: e0144188.
8. Mirét Alomar E., Trilla Herrera E., Lorente Garcia D. i wsp. Systematic review of kidney transplantation functional predictors. *Actas Urol. Esp.* 2018; 42: 218–226.
9. Israni A.K., Skeans M.A., Gustafson S.K., Schnitzler M.A. OPTN/SRTR 2012 annual data report: pancreas. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (supl. 1): 45–68.
10. Ali S., Sheerin N.S. Biomarkers of acute injury: predicting the long-term outcome after transplantation. *Kidney Int.* 2013; 84: 1072–1074.
11. Summers D.M., Johnson R.J., Allen J. i wsp. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 1303–1311.
12. Salazar Meira F., Zemiacki J., Figueiredo A.E. i wsp. Factors associated with delayed graft function and their influence on outcomes of kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2016; 48: 2267–2271.
13. Joseph J.T., Jindal R.M. Influence of dialysis on post-transplant events. *Clin. Transplant.* 2002; 16: 18–23.
14. Miglinas M., Supranaviciene L., Mateikaite K. i wsp. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival. *Transplant. Proc.* 2013; 45: 1363–1367.
15. Holdaas H., Jardine A.G. BP targets in renal transplant recipients: too high or too. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 1371–1373.
16. Butler T., Hayde N. Impact of induction therapy on delayed graft function following kidney transplantation in mated kidneys. *Transplant. Proc.* 2017; 49: 1739–1742.

17. Parekh J., Roll G.R., Feng S. i wsp. Peri-operative hyperglycemia is associated with delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2013; 27: E424–E430.
18. Cavaleri M., Veroux M., Palermo F. i wsp. Perioperative goal-directed therapy during kidney transplantation: an impact evaluation on the major postoperative complications. *J. Clin. Med.* 2019; 8: E80.
19. Patel S.V.B., Sener A., Bhattacharjee R.N., Luke P.P.W. Machine preservation of donor kidneys in transplantation. *Transl. Androl. Urol.* 2019; 8: 118–125.
20. Pérez-Canga J.L., Penagos L.M., Diego R.B. i wsp. Effect of cold ischemia time on kidney graft function and survival: differences between paired kidney transplants from the same donor. *Transplant. Proc.* 2019; 51: 321–323.
21. Kayler L.K., Magliocca J., Zendejas I. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2647–2656.
22. Pérez Valdivia M.A., Gentil M.A., Toro M. i wsp. Impact of cold ischemia time on initial graft function and survival rates in renal transplants from deceased donors performed in Andalusia. *Transplant Proc.* 2011; 43: 2174–2176.
23. Ounissi M., Cherif M., Abdallah T. Ben. i wsp. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24: 243–246.
24. Bakir N., Sluiter W.J., Ploeg R.J. i wsp. Primary renal graft thrombosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 140–147.
25. Arlaban M., Barreda P., Ballesteros M.A. i wsp. Static cold storage vs ex vivo machine perfusion: results from a comparative study on renal transplant outcome in a controlled donation after circulatory death program. *Transplant. Proc.* 2019; 51: 311–313.
26. Chen G., Gu J., Qiu J. i wsp. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp. Clin. Transplant.* 2013; 11: 310–314.