

Univerzita Komenského v Bratislave

MUDr. Ivana Dedinská, PhD.

MUDr. Juraj Miklušica, PhD.

**ZÁKLADY PRE ODBER ORGÁNOV A
TRANSPLANTÁCIE OBLIČIEK**

Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine

MUDr. Ivana Dedinská, PhD.

MUDr. Juraj Miklušica, PhD.

ZÁKLADY PRE ODBER ORGÁNOV A TRANSPLANTÁCIE OBLIČIEK

Vysokoškolské skriptá

2014

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

Obsah

ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV	6
PREDSLOV	9
1 HISTÓRIA TRANSPLANTÁCIÍ A IMUNOSUPRESIE.....	10
2 LEGISLATÍVA ODBEROV ORGÁNOV A TKANÍV	11
3 ETIKA ODBEROV A TRANSPLANTÁCIÍ.....	19
4 DARCOVSKÝ PROGRAM	23
4.1 ŽIVÝ DARCA OBLIČKY	23
4.1.1 <i>Algoritmus vyšetrovania potenciálneho žijúceho darcu.....</i>	<i>24</i>
5 MŔTVY DARCA ORGÁNOV A TKANÍV	33
5.1 DETEKCIA ORGÁNOVÉHO DARCU	33
5.2 DARCA S BIJÚCIM SRDCOM (HEART-BEATING DONOR, HBD).....	34
5.3 DARCA S NEBIJÚCIM SRDCOM (NON-HEART BEATING DONOR, NHBD, RESP. DONOR AFTER CARDIAC DETH DCD)	34
5.4 DARCA S ROZŠÍRENÝMI KRITÉRIAMI (EXTENDED CRITERIA DONOR - ECD)	35
5.5 ROZŠÍRENÉ KRITÉRIÁ DARCOVSTVA – OBLIČKY	36
6 MOŽNOSTI OVPLYVNENIA KVANTITY A KVALITY ORGÁNOV	39
6.1 ENDOKRINNÉ ZMENY PO MOZGOVEJ SMRTI.....	40
6.2 ZÁPALOVÁ ODPOVEĎ PO MOZGOVEJ SMRTI	40
7 MANAŽMENT MULTIORGÁNOVÉHO DARCU	42
7.1 VZŤAH SYSTÉMOVEJ ARTERIÁLNEJ HYPERTENZIE A INTRAKRANIÁLNEHO TLAKU.....	42
7.2 KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM - MONITORING A HEMODYNAMICKÁ PODPORA	43
7.3 HORMONÁLNA SUBSTITÚCIA	45
7.4 STAROSTLIVOSŤ O OBLIČKY	45
8 ISCHEMICKO - REPERFÚZNE POŠKODENIE	47
9 TECHNIKA ODBERU ORGÁNOV OD MŔTVYCH DARCOV S MOZGOVOU SMRŤOU	49
9.1 PRÍPRAVA	49
9.2 TECHNIKA ODBERU	49
9.3 ODBER ORGÁNOV S PREPARÁCIOU PO PRERUŠENÍ OBEHU	50
9.3.1 <i>Incízia</i>	<i>50</i>
9.3.2 <i>Explorácia</i>	<i>50</i>
9.3.3 <i>Kanylácia a príprava orgánov k odberu.....</i>	<i>50</i>
9.3.4 <i>Preparácia hrudnej a brušnej aorty.....</i>	<i>51</i>
9.3.5 <i>Kanylácia</i>	<i>52</i>
9.3.6 <i>Perfúzia.....</i>	<i>52</i>
9.3.7 <i>„En bloc“ odber pečene a pankreasu.....</i>	<i>53</i>
9.3.8 <i>En bloc odber obličiek.....</i>	<i>53</i>
9.3.9 <i>Odber bedrových tepien a žíl.....</i>	<i>54</i>

9.3.10	Rozdelenie pečene a pankreasu.....	54
9.4	ODBER ORGÁNOV S PREPARÁCIOU PRED PRERUŠENÍM OBEHU	54
9.4.1	Odber pečene	55
9.4.2	Odber bedrových tepien a žíl.....	56
9.4.3	Back - table preparácia.....	56
9.5	IZOLOVANÝ ODBER OBLIČIEK	56
9.5.1	Príprava	56
9.5.2	Technika odberu	56
9.5.2.1	Incízia	56
9.5.2.2	Explorácia	57
9.5.2.3	Kanylácia a preparácia	57
9.5.2.4	Kanylácia	57
9.5.2.5	Perfúzia.....	57
9.5.3	Odber obličiek.....	58
9.5.4	„En block“ odber obličiek.....	59
9.5.5	Kontrola obličky darcu a jej príprava na transplantáciu (back-table preparation)	59
10	ZARADENIE PACIENTA NA ČAKACIU LISTINU NA TRANSPLANTÁCIU OBLIČKY	61
10.1	PREEMPTÍVNA TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY.....	61
10.2	PRÍPRAVA PRÍJEMCU NA TRANSPLANTÁCIU OBLIČKY.....	62
10.3	KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV	63
10.4	CIEVNE KOMPLIKÁCIE POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV	63
10.5	UROLOGICKÉ KOMPLIKÁCIE POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV	63
10.6	CHRONICKÉ INFEKcie POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV	64
10.7	OBEZITA U POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV.....	64
10.8	MALÍGNE OCHORENIA POTENCIÁLNYCH PRÍJEMCOV.....	64
11	ALOKÁCIA OBLIČIEK	65
11.1	PRAVIDLÁ PRE ALOKÁCIU OBLIČIEK V SLOVENSKEJ REPUBLIKE.....	65
11.2	KONTRAINDIKÁCIE ZARADENIA PACIENTA NA ČAKACIU LISTINU NA TRANSPLANTÁCIU OBLIČKY.....	66
12	TRANSPLANTAČNÁ IMUNOBIOLÓGIA	67
12.1	ANTIGÉNNÉ A IMUNOKOMPETENTNÉ ELEMENTY DARCU A PRÍJEMCU	67
12.2	ANTIGÉNNÉ A IMUNOGÉNNÉ BUNKY DARCU	68
12.3	INICIÁLNA FÁZA IMUNITNEJ ODPOVEDE PROTI ALOTRANSPLANTÁTU	69
12.4	HLAVNÉ MECHANIZMY ROZPOZNÁVANIA HLA ANTIGÉNOV	70
12.5	AKTIVÁCIA T-LYMFOCYTU	72
13	VYŠETRENIE HISTOKOMPATIBILITY	74
14	IMUNOSUPRESÍVNA LIEČBA	75
14.1	KLASIFIKÁCIA A MECHANIZMUS ÚČINKU IMUNOSUPRESÍVNYCH PREPARÁTOV	75
14.2	KORTIKOSTEROIDY.....	75

14.3	INHIBÍTOY KALCINEURÍNU	77
14.4	MYKOFENOLÁT MOFETIL, MYKOFENOLÁT SODNÝ	78
14.5	INHIBÍTOY MTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)	78
14.6	AZATIOPRIN	80
14.7	BIOLOGICKÁ LIEČBA	81
14.8	POLYKLONÁLNE PROTILÁTKY	83
15	IMUNOSUPRESÍVNE PROTOKOLY	84
15.1	INDUKČNÁ IMUNOSUPRESIA	84
15.2	UDRŽIAVACIA IMUNOSUPRESIA	85
15.3	KLINICKÉ OTÁZKY K IMUNOSUPRESÍVNEJ LIEČBE	86
16	METABOLICKÉ ÚČINKY IMUNOSUPRESÍVNEJ LIEČBY	89
16.1	KORTIKOSTEROIDY	89
16.2	INHIBÍTOY KALCINEURÍNU A NODAT	90
16.3	MTOR A NODAT	91
16.4	BASILIXIMAB A NODAT	91
16.5	HYPERGLYKÉMIA PO TRANSPLANTÁCII	92
16.6	OBEZITA	92
17	TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY - TECHNIKA	95
18	CHIRURGICKÉ KOMPLIKÁCIE PRI ODBERE A TRANSPLANTÁCII OBLIČIEK	98
19	REJEKCIA TRANSPLANTOVANEJ OBLIČKY	101
19.1	HYPERAKÚTNÁ REJEKCIA	101
19.2	AKÚTNÁ REJEKCIA	102
19.2.1	<i>Klinické prejavy akútnej rejekcie</i>	<i>102</i>
19.3	CHRONICKÁ REJEKCIA	103
19.4	DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA REJEKCIE	104
19.4.1	<i>Sonografické vyšetrenie</i>	<i>104</i>
19.4.2	<i>Biopsia transplantovanej obličky a histologická klasifikácia bioptických nálezov</i>	<i>105</i>
20	ZÁVER	109
	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	110
	ZOZNAM TABULIEK A SCHÉM	128
	ZOZNAM ILUSTRÁCIÍ	129

ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV

2D ECHO	dvojdimenziomálna echokardiografia
AA	aorta abdominalis
ABB	astrup
ACA	arteria cerebri anterior
ACIA	arteria cerebelli inferior anterior
ACIP	arteria cerebelli inferior posterior
ACM	arteria cerebri media
ADH	antidiuretický hormón
ADP	adenozíndifosfát
AGD	arteria gastroduodenalis
AIC	arteria iliaca comunis
AMI	arteria mesenterica inferior
AMS	arteria mesenterica superior
ATG	antitymocytárny globulín
ATN	akútna tubulárna nekróza
ATP	Adenozíntrifosfát
ATP	adenozín trifosfátu
BMI	body mass index
CM	crossmatch test
CMV	cytomegalovírus
CNI	inhibítory kalcineurínu
CNS	centrálny nervový systém
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
CVT	centrálny venózný tlak
DCD	„donor after cardiac death“
DI	diabetes incipidus
DKT	dual kidney transplantation
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DSA	donor špecifických protilátok
EBV	Epsteinov – Barrovej vírus

ECD	extended criteria donor
ECD	extended criteria donors
ED	efektívny darca
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EÚ	Európska únia
FH	funkčná hmotnosť obličky
FKBP-sirolimus	imunofilný komplex
GF	glomelurálna filtrácia
HAV	vírus hepatitídy A
HBD	„heart-beating donor“
HBsAg	antigén hepatitídy B
HBV	vírus hepatitídy B
HCG	choriongonadotropín
HCV	vírus hepatitídy C
HIV	„Human Immunodeficiency Virus“
HLA	ľudský leukocytárny antigén
HTLV	„human T-lymphotropic virus“
ICAM-1	„intracellular adhesion molecule-1“
IgA	imunoglobulin A
IgM	imunoglobulin M
IL	interleukín
INF γ	interferon- interferon- γ
IRP	ischemicko-reperfúzne poškodenie
JIS	jednotka intenzívnej starostlivosti
KDIGO	„Kidney disease improving global outcomes“
KPCR	kardio-pulmo-cerebrálna resuscitácia
KVS	kardiovaskulárny systém
MD	multiorgánový darca
MDRD	„Modification of Diet in Renal Disease“
MHC	„major histocompatibility complex“
mHC	„minor histocompatibility complex“
Mig	„monokine induced by interferon“

MM	močový mechúr
MMF	mykofenolátmofetil
mTOR	„mammalian target of rapamycin“
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NaCl	fyziologický roztok
NHBD	„non-heart beating donor“
NODAT	novovzniknutý diabetes mellitus po transplantácii
NR	Národná rada
NYHA	„New York Heart Association“
OAIM	oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
PAC	katetrizácia pulmonálnej artérie
PCR	polymérazová reťazová reakcia
PMN	polymorfonukleárne bunky
POD	potencionálny orgánový darca
PRA	panel reaktívne protilátky
PSA	prostatický špecifický antigén
PTC	peritubulárne kapiláry
RTG	röntgen
SR	Slovenská republika
SVR	systémová cievna rezistencia
TAC	takrolimus
TCR	T – bunkový receptor
TK	tlak krvi
TSH	tyreostimulačný hormón
UNOS	„United Network for Organ Sharing“
VCAM-1	„vascular adhesion molecule-1“
VCI	vena cava inferior
VIC	venae iliacae communis
VMI	vena mesenterica inferior
Z. z.	Zbierka zákonov

PREDSLOV

Transplantácia obličky je typickým príkladom medziodborovej problematiky, ktorá využíva súčasné poznatky z nefrológie, urológie, chirurgie, imunológie a patológie. Predstavuje jednu z možností liečby pacientov so zlyhaním obličiek a je spojená s dlhším prežívaním pacientov v porovnaní s dialyzačnými metódami. Zmyslom transplantácie obličky je plná rehabilitácia pacientov a ich návrat do plnohodnotného života.

Na Slovensku sa ročne uskutoční približne 160 – 170 transplantácií obličiek. Ak uvážime zlepšenú kvalitu zdravotnej starostlivosti, dokonalejšie imunosupresívne protokoly, chirurgické techniky a predovšetkým dobre fungujúci darcovský program, je zrejmé, že počty pacientov s transplantovanou obličkou sa budú zvyšovať.

Transplantácia obličky vyžaduje spoluprácu viacerých špecialistov – ide o multidisciplinárny problém. Priebeh transplantácie ovplyvňuje anesteziológ, imunológ, chirurg resp. urológ a nefrológ. Publikácia obsahuje komplexne spracovanú problematiku transplantácie obličiek z pohľadu chirurga, ale zároveň sa venuje problematike transplantácií obličiek aj z pohľadu nefrológa.

Ivana Dedinská

Juraj Miklušica

1 HISTÓRIA TRANSPLANTÁCIÍ A IMUNOSUPRESIE

Transplantácie orgánov majú za sebou dlhú históriu. Ľudia vlastne už odpradáвна premýšľali, ako nahradiť poškodené alebo chýbajúce časti ľudského tela – orgány, tkanivá či kosti. Prvú experimentálnu transplantáciu obličky uskutočnili na psovi v roku 1902. Až o päťdesiatdva rokov neskôr uskutočnil Joseph Murray v Bostone prvú úspešnú transplantáciu medzi jednovaječnými dvojčatami. Prijemca žil ďalších deväť rokov.

Na území bývalého Československa sa o výmenu obličky pokúsili v roku 1961 v Hradci Králové. Šestnásťročná ročná pacientka, ktorá transplantáciu obličky podstúpila však po 2 týždňoch od operácie zomrela. Systematický program transplantácie obličiek v bývalom Československu začali a prvú úspešnú transplantáciu obličky uskutočnili 21. marca 1966 v Ústave klinickej a experimentálnej chirurgie v Prahe.

V Slovenskej republike došlo k prvej transplantácii obličky 16. júna 1972 v Nemocnici s poliklinikou akademika Ladislava Dérera na bratislavských Kramároch a uskutočnil ju transplantačný tím Urologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave.

Významným objavom v oblasti imunológie bol fenomén získanej imunologickej tolerance, ktorý popísal Medawar v roku 1944. Imunologická tolerancia je definovaná ako chýbanie imunitnej odpovede na aloantigén. K porovnateľným záverom sa nezávisle dopracoval v rovnakom čase aj Milan Hašek s experimentmi s embryonálnou parabiózou kurčiat prepojením krvného obehu kuracích embryí. V tomto čase neboli o imunitnej povahe rejekcie transplantátu žiadne pochybnosti, imunitná funkcia lymfocytov však nebola ešte známa. Za účelom potlačenia imunitnej odpovede sa v tejto dobe využívalo subletálne celotelové ožiarenie, niekedy s následnou infúziou darcovskej kostnej drene. Pre závažné nežiaduce účinky sa od tohto postupu rýchlo upustilo.

Začiatkom šesťdesiatych rokov 20. storočia sa začali transplantácie obličiek realizovať čoraz častejšie v postupne sa rozrastajúcich transplantačných centrách. V tomto období bola vypracovaná metóda typizácie HLA (Human Leucocyte Antigen) a pomocou tejto metódy a optimálnej zhody v HLA antigénoch sa začal realizovať výber príjemcov obličiek k transplantácii. V roku 1967 bol založený Eurotransplant ako nadnárodná organizácia, ktorá si kladie za cieľ rozšírenie čakacej listiny s vyššou pravdepodobnosťou optimálneho výberu príjemcu.

Chirurgický problém transplantácie obličiek bol vyriešený pomocou Carrelovej techniky našitia ciev transplantátu na cievny príjemcu, stále ostala nevyriešená otázka prekonania biologického procesu, ktorý viedol k odmietnutiu transplantátu.

Ako prvý sa v imunosupresii začal používať 6 – merkaptopurín, ktorý bol však toxický pre dlhodobé užívanie, takže bol rýchlo nahradený menej toxickým, ale rovnako účinným imidazolovým derivátom – azatioprinom. Azatioprin sa stal v kombinácii s kortikosteroidmi na dlhé roky základom pre profylaktickú imunosupresívnu liečbu. V antirejekčnej liečbe boli používané aj aktinomycin C a perorálne vysoké dávky kortikosteroidov spolu s lokálnym ožiarením štep. Potom, ako bola objavená úloha lymfocytov v imunitnej odpovedi, bola snaha o ich depléciu (napr. metódou drenáže do ductus thoracicus). Takto získané lymfocyty boli využité pri imunizácii laboratórnych zvierat a k získaniu antilymfocytárneho séra – používaného v antirejekčnej liečbe. V 70. rokoch 20. storočia sa imunosupresia výrazne nemenila. Vysoké dávky profylakticky užívaných kortikosteroidov mali za následok časté krvácanie do gastrointestinálneho traktu, preto sa ich dávky postupne znižovali, avšak bez zaznamenania vyššieho výskytu rejekcií. Perorálne kortikosteroidy boli nahradené venózne podávanými kortikosteroidmi. Postupne sa upúšťalo od liečby rejekcie pomocou aktinomycinu C a lokálneho ožarovania štep. Antilymfocytárne sérum bolo purifikované až na čisté antilymfocytárne a antitymocytárne globulíny.

Objav cyklosporínu A bol významným míľnikom vo vývoji imunosupresie. Ako prvý cyklosporín A v klinickej praxi použil Calne v roku 1979. Cyklosporín sa potom stal pomerne rýchlo štandardnou súčasťou imunosupresívnych režimov a významne zlepšil výsledky transplantácií obličiek predovšetkým znížením akútnych rejekcií v prvom roku po transplantácii (z 80 % na 50 %). Použitie cyklosporínu A zlepšilo aj výsledky jednoročného prežívania štep. Cyklosporín A umožnil rozvoj transplantácií aj iných orgánov.

V polovici 80. rokov 20. storočia sa paleta imunosupresív rozšírila aj o monoklonálnu protilátku OTK3 (anti-CD3), ktorá sa používala tak v indukcií ako aj v antirejekčnej liečbe. Deväťdesiate roky 20. storočia boli bohaté na imunosupresíva – do profylaktických režimov sa dostal mykofenolát mofetil a takrolimus, neskôr sirolimus, z protilátok to boli basiliximab a daclizumab indikované pre indukčnú liečbu. S používaním nových imunosupresív a imunosupresívnych režimov sa znížila incidencia akútnych rejekcií na 10 – 15 %. Tento vývoj však priniesol aj zvýšené riziká oportúnnych infekcií, výskyt nových infekcií (BK vírus) a malignít (tabuľka 1).

2 LEGISLATÍVA ODBEROV ORGÁNOV A TKANÍV

Transplantácie orgánov, tkanív a buniek sú činnosťou multidisciplinárneho charakteru, ktorá sa zaoberá ich prenosom z tela živého alebo mŕtveho darcu do tela príjemcu za účelom záchrany alebo podstatného zlepšenia kvality jeho života, zníženia morbidity a skrátenia doby liečenia.

Uvedené multidisciplinárne liečebné postupy sú spojené požiadavkou na efektívne vyhľadávanie darcov, diagnostiku a odber orgánov, tkanív a buniek za účelom ekonomicky efektívneho a legislatívne nespochybniteľného použitia u príjemcov. V Slovenskej republike sa vykonávajú transplantácie orgánov, tkanív a buniek od mŕtvych a živých darcov.

Transplantačný program využíva poznatky mnohých medicínskych a technických odborov a spätne ich obohacuje vlastnou výskumnou činnosťou. Orgánovými transplantáciami sú transplantácie obličiek, pankreasu, pečene, srdca, pľúc a tenkého čreva. Sú uznané ako liečebné metódy pri definitívnom zlyhaní týchto orgánov. Z tkanív sa transplantujú koža, spojivové tkanivá, očné tkanivá, cievy, srdcové chlopne a konduity a tkanivá embryonálneho pôvodu.

Odbery a transplantácie orgánov, tkanív a buniek majú spoločné etické, právne normy a podobné medicínske kritériá. Môžu ich vykonávať jedine pracovníci odborne vyškolení pre túto činnosť a to za podmienok, ktoré sú stanovené pre jednotlivé druhy orgánov, tkanív a buniek. Odbery a transplantácie sa uskutočňujú v zdravotníckych zariadeniach, určených Ministerstvom zdravotníctva SR, ktoré udeľuje povolenie k týmto činnostiam na odporúčanie Transplantologickej spoločnosti.

V súčasnosti sú na Slovensku definované nasledovné priority a ciele transplantačného programu:

- aktívne vyhľadávanie darcov orgánov, tkanív a buniek,
- odber orgánov a tkanív z tel živých a mŕtvych darcov a zaistenie porovnateľnej kvality a bezpečnosti transplantátov vo všetkých regiónoch Slovenskej republiky,
- zabezpečenie systému kontroly bezpečnostných opatrení a kvality vyšetrení na zabránenie prenosu infekčných a nádorových ochorení z darcu na príjemcu a implementácia Direktívy EÚ 23/2004 do legislatívy a praxe v SR,
- výber najvhodnejšieho príjemcu pre odobratý orgán podľa stanovených medicínskych kritérií,

- transplantácia orgánov a tkanív s komplexnou predoperačnou, peroperačnou a pooperačnou starostlivosťou o príjemcu.

Stratégia na dosiahnutie vytýčených cieľov musí byť zameraná v prvej fáze na dosiahnutie legislatívnych podmienok na ich realizáciu a až v druhej fáze na ich zavedenie do klinickej praxe. V súčasnosti je prvá, legislatívna fáza, z veľkej časti realizovaná a došlo už k implementácii legislatívy EÚ, úprave a doplneniu našej legislatívy, týkajúcej sa odberov a transplantácií orgánov, tkanív a buniek:

- bola vykonaná novelizácia zákona č. 576/ 2004 ozdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov,
- bolo vydané Odborné usmernenie MZ SR o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcuč. 28610/2006 – OZSO.

V nasledujúcich častiach priblížime súčasnú platnú legislatívu odberov a transplantácií.

Zákon NR SR č. 576/ 2004 Z.z. z 22. septembra 2004 ozdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov nadobudol účinnosť 1.1.2005. Dopĺňa ho zákon 282/ 2006, v ktorom bola implementovaná smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/23/ES z 31. marca 2004, ustanovujúca normy kvality a bezpečnosti pri darovaní, odoberaní, testovaní, spracovávaní, konzervovaní, skladovaní a distribúcii ľudských tkanív a buniek.

V zákone č. 576 /2004 sú transplantačné paragrafy uvedené v časti Odoberanie, uchovávanie a prenos orgánov, tkanív a buniek. V skratke uvádzame obsah jednotlivých paragrafov, ktorých presné znenie je uvedené na webovej stránke ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Paragrafy tvoriace legislatívny rámec súčasného transplantačného programu sú:

§ 35 Všeobecné podmienky

§ 36 Odoberanie orgánov, tkanív a buniek z tiel živých darcov

§ 37 Odoberanie orgánov, tkanív a buniek z tiel mŕtvych darcov

§ 38 Prenos orgánov, tkanív a buniek príjemcovi

§ 43 Určovanie smrti

§ 35

Všeobecné podmienky :

- odoberanie, uchovávanie a prenos orgánov, tkanív a buniek na účely transplantácie a vedeckovýskumné ciele môžu vykonávať len poskytovatelia na základe povolenia vydaného MZ SR,
- poskytovateľ ústavnej starostlivosti je povinný oznamovať údaje o potenciálnych darcoch do registra darcov, ktorý vedie ministerstvo zdravotníctva,
- odobratie a prenos orgánov, tkanív a buniek s cieľom finančného zisku alebo iného majetkového prospechu je zakázaný.

§36

Odoberanie orgánov, tkanív a buniek z tel živých darcov:

- prospech pre príjemcu prevažuje nad ujmom darcu,
- darcom môže byť len osoba plne spôsobilá na právne úkony, vo výnimočných prípadoch ho môže dať jeho právny zástupca,
- darcom nesmie byť osoba, ktorá je vo väzbe alebo vo výkone trestu odňatia slobody,
- odber orgánov alebo tkaniva na účely prenosu do tela osoby vzdialene geneticky príbuznej s darcom alebo osoby geneticky nepříbuznej s darcom sa môže vykonať len po schválení konzíliom, ktoré na tieto účely určí ministerstvo zdravotníctva.

§37

Odoberanie orgánov, tkanív a buniek z tel mŕtvych darcov:

- mŕtvym darcom môže byť len osoba, u ktorej bola podľa tohto zákona určená smrť (§ 43),
- odobrať orgány, tkanivá alebo bunky z tel mŕtvych darcov možno iba vtedy, ak osoba počas svojho života neurobila písomné vyhlásenie, že s týmto zásahom do svojej telesnej integrity nesúhlasí. Za osobu nespôsobilú dať informovaný súhlas môže takéto písomné vyhlásenie urobiť počas jej života zákonný zástupca,
- vyhlásenie podľa odseku 2 s osvedčeným podpisom podľa osobitného predpisu sa zasiela do registra osôb, ktoré vyjadrili počas svojho života nesúhlas s odobratím orgánov, tkanív a buniek po smrti, ktorý vedie ministerstvo zdravotníctva.

§ 38

Prenos orgánov, tkanív a buniek príjemcovi:

- príjemca musí byť zdravotne spôsobilý na takýto zákrok; podmienkou jeho vykonania je písomný informovaný súhlas po predchádzajúcom poučení,
- zdravotnú spôsobilosť príjemcu posúdi ošetrojúci lekár a lekár transplantáčného centra,
- register čakaťov na transplantáciu vedie ministerstvo zdravotníctva, výber príjemcu sa riadi výlučne medicínskym hľadiskom.

§43

Určovanie smrti:

- lekár je povinný zisťovať smrť v súlade so súčasnými poznatkami vedy,
- ak sa dýchacie funkcie a obehové funkcie osoby udržiavajú pomocou prístrojov, smrť mozgu musí jednomyselne potvrdiť konzílium, ktoré sa skladá z 3 lekárov: ošetrojúceho lekára, neurológa a anesteziológa,
- po určení smrti mozgu konzíliom, je ošetrojúci lekár povinný upustiť od ďalšej resuscitácie okrem prípadu, ak konzílium navrhlo pokračovanie resuscitácie aj po určení smrti, ak ide o mŕtvu osobu, ktorej sa má odobrať orgán, tkanivo alebo bunky na účely transplantácie,
- určení smrti lekárom alebo konzíliom možno na mŕtvom tele vykonať len pitvu, zdravotné výkony potrebné na účely odoberania orgánov, tkanív a buniek a zdravotné výkony vedúce k pôrodu, ak ide o tehotnú ženu.

Odborné usmernenie, ktoré vyšlo vo vestníku MZ SR, čiastka 1 -5, ročník 55 z 25.1.2007, presnejšie definuje a usmerňuje odbery a transplantácie orgánov v rámci zákona č. 576/2004. Jeho presný názov je:

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcu.

Číslo: 28610/2006 - OZSO

Platnosť od 1.2.2007

Odborné usmernenie určuje:

1. Kritéria výberu živého a mŕtveho darcu v náväznosti na všeobecné kritériá na vylúčenie mŕtvych dospelých ale aj detských darcov a tiež kritéria na vylúčenie živých darcov:

U darcu orgánov sa uplatňujú všeobecne platné kritéria vylúčenia prenosných infekčných ochorení, malígnych ochorení a iných závažných systémových ochorení.

Odber orgánu môže byť uskutočnený len v prípade, že darcovi boli vyšetrené príslušné testy. Pre výber darcov ľudských orgánov platia kritériá výberu darcov, ktoré sa zakladajú na analýze rizík spojených s aplikáciou konkrétnych orgánov. Indikátory tohto rizika je potrebné identifikovať fyzikálnym vyšetrením, skúmaním lekárskej a behaviorálnej anamnézy, biologickým testovaním a iným vhodným vyšetrením, súčasná alebo minulé anamnéza zhubnej choroby okrem primárneho bazocelulárneho karcinómu, in situ karcinómu krčku maternice a niektorých primárnych malígnych nádorov centrálného nervového systému, ktoré sa musia hodnotiť na základe úrovne súčasného vedeckého poznania. Riziko prenosu chorôb zapríčinených príónmi, detskí mŕtvi darcovia sú vylúčení v prípade, ak sa narodili matkám nakazeným vírusom HIV, pokiaľ nebude možné vylúčiť riziko prenosu nákazy. Tiež sú vylúčené deti do 18 mesiacov, ktoré sa narodili matkám nakazeným vírusom HIV, hepatitídou B, hepatitídou C alebo HTLV alebo také, u ktorých existuje riziko takejto nákazy a ktoré boli dojčené matkami počas predchádzajúcich 12 mesiacov.

V prípade ak neboli dojčené matkami počas predchádzajúcich 12 mesiacov a ktorých analytické testy, fyzikálne vyšetrenie a posúdenie zdravotnej dokumentácie nedokazujú prítomnosť nákazy HIV, hepatitídy B, hepatitídy C alebo HTLV, môžu byť prijaté ako darcovia, živý darca sa vyberá na základe informácií o jeho zdraví lekárskej anamnézy poskytnutých na základe dotazníka a pohovoru s darcom vedeného povereným zdravotníckym pracovníkom so zodpovedajúcimi teoretickými vedomosťami a praktickými skúsenosťami v problematike darčovstva orgánov. V tomto hodnotení sú uvádzajú relevantné faktory, ktoré môžu pomôcť pri identifikácii a skríningu osôb, ktorých darčovstvo môže predstavovať riziko pre iných, ako je možnosť prenosu chorôb alebo zdravotné riziko pre nich samotných. Pri akomkoľvek darčovstve od živého darcu nesmie proces odberu narušiť alebo ohroziť zdravie alebo starostlivosť o darcu.

2. Podmienky a kritériá diagnostiky smrti :

Odoberať orgány na liečebné a vedecko-výskumné ciele z tiel mŕtvych je možné len pri dodržaní podmienok určených §§ 35,36, 37, 38 a 43 zákona NR SR č. 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti a to:

- ak odborné konzílium určilo mozgovú smrť podľa §43, ods. 3 a 4 zákona NR SR č.576 /2004 Z.z .,
- vyšetrenie musí byť vykonané dvakrát s časovým odstupom u detí do jedného roku života minimálne 24 hodín, u detí od jedného roku do 18 rokov minimálne 12 hodín, u dospelých nad 18 rokov minimálne 2 hodiny. O svojom zistení musia ihneď spísať zápisnicu (§ 43 ods. 7 zákona NR SR č. 576/ 2004 Z.z.).

3. Nevyhnutné kritéria na stanovenie mozgovej smrti :

- hlboké bezvedomie,
- stanovenie cerebrálnej areflexie nad spinálnym segmentom C1 a strata reaktivity na vonkajšie a vnútorné podnety, ktoré sprostredkuje mozog,
- neprítomnosť spontánneho dýchania,
- neprítomnosť dočasných alebo trvalých kontraindikácií pri akútnej intoxikácii, kombinácii miechovej lézie a intoxikácie, primárnej hypotermii, metabolickoma endokrinnom rozvrate.

4. Možnosti a podmienky potvrdenia mozgovej smrti:

V prípade nejednoznačného klinického vyšetrenia alebo v prípade nemožnosti vylúčiť prítomnosť kontraindikácií je potrebné potvrdiť diagnózu mozgovej smrti konfirmačným testom, a to:

- a) jedenkrát vykonanou sériografickou cerebrálnou panangiografiou alebo mozgovou perfúznou scintigrafiou ako dôkaz selektívneho zastavenia mozgovej cirkulácie,
- b) EEG vyšetrením alebo vyšetrením sluchových kmeňových evokovaných potenciálov.

U detí do jedného roku života treba povinne vykonať jeden z konfirmačných testov, uvedených v bode a).

Angiografické kritéria mozgovej smrti boli schválené výborom Slovenskej rádiologickej spoločnosti v Poprade dňa 22.11.2004. Angiograficky je smrť mozgu potvrdená, pokiaľ sa kontrastnou látkou naplní len najdistálnejší úsek A1 arteria cerebri anterior (ACA) a úsek M1 arteria cerebri media (ACM). U arteria vertebralis sa môže najdistálnejšie

kontrastne naplniť proximálny úsek arteria basilaris bez periférnej náplne arteria cerebelli inferior posterior (ACIP) a arteria cerebelli inferior anterior (ACIA).

5. Nevyhnutné laboratórne vyšetrenia:

Za správnosť postupov pri testovaní darcov a odobratých ľudských orgánov zodpovedá poskytovateľ, ktorý vykonáva testovanie darcov a odobratých ľudských orgánov. Testovanie darcu a odobratého ľudského orgánu sa vykonáva podľa písomne vypracovaných štandardných pracovných postupov v referenčnom laboratóriu. Každý darca musí mať vyšetrené:

- a) krvnú skupinu, podskupinu a Rh faktor
- b) testy na HIV 1 a HIV 2,
- c) test HBsAg, anti-HbcAg,
- d) test Anti-HCV,
- e) HLA typizácia pri obličkách.

V závislosti od cestovateľskej a expozičnej anamnézy a od charakteristík darovaného orgánu sa odporúčajú vyšetriť aj testy na vylúčenie syfilisu, vírusu ľudskej T-leukémie, toxoplazmózy, cytomegalovírusu (CMV), Epstein – Barrovej vírusu (EBV), herpes simplex, malárie a testy na zistenie hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a choriongonadotropínu (HCG).

V ďalších článkoch sú uvedené výkony, ktoré je možné realizovať po stanovení smrti mozgu. V prípade podozrenia, že smrť bola spôsobená trestným činom, možno orgány odoberať iba, ak nebude zmarený účel pitvy. V tomto prípade sa vykonáva prehliadka odoberaného orgánu a miesta jeho odobratia tak, aby sa nález o obhliadke odoberaného orgánu a miesta jeho odobratia mohol stať súčasťou pitevného protokolu. Ďalej sú tu uvedené podmienky pre balenie a uloženie odobratých orgánov, podrobný popis dokumentácie súvisiacej s odberom a transplantáciou orgánov, ako aj postup pri nepoužití odobratého ľudského orgánu.

Právne uznávanie alebo neuznávanie mozgovej smrti ako smrti jedinca vymedzuje presné hranice a určuje smer, ktorým sa transplantačný program môže uberať. Ďalšie právne úrovne neovplyvňujú tak bezprostredne kvalitu transplantačného programu, ale môžu ho akcelerovať alebo brzdiť. Týka sa to predovšetkým súhlasu každého jedinca s odberom orgánov po smrti. V súčasnosti sa väčšina národných transplantačných spoločností v EU

prikláňa k názoru, že najvodnejšou právnou normou je predpokladaný súhlas darcu s odberom orgánov po smrti so súčasnou snahou čo najpodrobnejšie informovať verejnosť o týchto otázkach.

Uvedená legislatíva tvorí rámec, v ktorom môžeme vykonávať odbery a transplantácie v Slovenskej republike. Legislatíva sa bude neustále dopĺňať podľa európskych právnych noriem a nových vedeckých poznatkov.

3 ETIKA ODBEROV A TRANSPLANTÁCIÍ

Neustály progres v medicíne a v iných biologických vedách ako je napríklad genetika si vyžiadal vytvorenie etických pravidiel. Táto potreba vyústila v spojenie striktné technických hodnotení s odhadnutím „hodnoty“ (ľudskej, ekonomickej a sociálnej) pacienta; v tomto prípade darcu. Často sa vyskytujú problémy ako dôsledok náboženských a sociálno-kultúrnych konfliktov v procese darovania ľudských orgánov a tkanív. Tieto konflikty by mali byť posudzované s extrémnou opatrnosťou a rešpektom. Okrem iného otázky ako je mozgová smrť pri absencii biologickej smrti sú ťažké na pochopenie a v niektorých prípadoch komplikujú rozhodnutie o darcovstve.

V Španielsku takmer pred tromi desaťročiami začali s výchovou populácie. Tá sa týkala zvyšovania vedomostí ohľadom odberov a transplantácií. S prednáškami začali postupne od mladších vekových kategórií. Zhruba po 10 rokoch v r. 1998 bola v severnom Španielsku vykonaná telefonická štúdia na populácii o veľkosti 6.1 milióna. Boli zistené nasledujúce závery:

- takmer celá populácia počula o darcovskom a transplantačnom programe z médií, predovšetkým televízie,
- väčšina mladých ľudí a rodičov sa ochotne rozpráva o darcovstve a transplantáciách s blízkymi a deťmi,
- postoj smerom k darcovstvu a transplantáciám je postavený na vynikajúcich vedomostiach a cítení občanov podložených medicínskymi a právnymi znalosťami,
- spojitosť darcovstvo - transplantácie je postavené hlavne na solidarite vyplývajúcej z presvedčenia „pomôcť druhým a zachrániť život“,
- väčšina populácie 85% súhlasí s darcovstvom svojich orgánov po smrti a 75% populácie súhlasí s darcovstvom orgánov v prípade úmrtia blízkych príbuzných,
- až 91,5% populácie súhlasí aby sa so vzdelávaním ohľadom darcovstva a transplantácii začalo už počas strednej školy v období medzi 16-18 r. veku.

Momentálne Španielsko s počtom okolo 35 darcov na milión obyvateľov patrí dlhodobo medzi najlepšie krajiny na svete. Postupne v tejto krajine boli rozpracované štyri základné princípy, ktoré vychádzajú z predpokladu, že „*všetci ľudia sú si rovní a zaslúžia si rovnakú úctu a rešpekt*“ :

- princíp spravodlivosti – tento princíp uvádza, že benefit z transplantácie by mal byť pre všetkých rovnaký a každá osoba by mala mať nárok na akýkoľvek orgán resp. tkanivo, ktoré potrebuje a ktoré jej buď zachráni život alebo zlepši jeho kvalitu,
- princíp nepoškodenia – cieľom tohto princípu je aby pri žiadnom výkone spojenom s odberom alebo transplantáciou nedošlo k poškodeniu darcu, príjemcu alebo príbuzných,
- princíp prospešnosti – cieľom tohto princípu je aby všetky výkony spojené s darcovstvom sledovali prospech príjemcu a zachovávali integritu darcu,
- princíp autonómie – tento princíp je založený na tvrdení, že každá osoba je samostatná vo svojich rozhodnutiach, je sem zahrnuté právo každého pacienta súhlasiť alebo odmietnuť darcovstvo orgánov, resp. prijať alebo odmietnuť transplantáciu.

Tieto princípy boli rozdelené ešte na dva stupne hierarchie. Prvý stupeň je označovaný ako všeobecný a zahŕňa prvé dva princípy- spravodlivosti a nepoškodenia. Druhý stupeň je označovaný ako individuálny, týka sa súkromia a zahŕňa princípy prospešnosti a autonómie. Ak je konflikt medzi týmito stupňami, všeobecný stupeň má absolútnu prioritu. Inými slovami druhý stupeň je obligátny a nezasahuje do konfliktu s prvým stupňom princípov. Akceptovaním práva o autonómii pacienta zaisťuje, že pacient (alebo jeho rodina, resp. zákonný zástupca) má právo odmietnuť darcovstvo alebo príjem orgánov resp. tkanív. Informovaný súhlas je proces, v ktorom je pacient resp. darcova rodina informovaná transplantáčným koordinátorom alebo zodpovedným lekárom o celom procese darcovstva zahrňujúc očakávané riziká a benefity.

Z etického hľadiska by mali byť dodržané nasledujúce kritériá:

ochrana pre darcu:

- rešpekt k ľudskému telu a snaha o čo najväčšie zachovanie ľudskej integrity,
- rešpekt pre darcovu autonómiu,
- ochrana osôb nespôsobilých dať súhlas,
- rešpekt k ľudskému životu.

ochrana pre príjemcu:

- rešpekt k príjemcovej autonómii,
- pravdivo informovať o benefitoch a rizikách po transplantácii,
- úspech transplantácie by mal byť zabezpečený predošlou verifikáciou kvality orgánu alebo tkaniva, ktoré má byť transplantované,

- príjemcovi by mali byť poskytnuté všetky momentálne dostupné terapeutické možnosti spojené s transplantáciou orgánov a tkanív,
- zachovávanie diskretnosti – identita príjemcu a darcu by nemala byť v žiadnom prípade odhalená,
- propagácia transplantácií a propagácia darcovstva orgánov a tkanív by mala byť prezentovaná zo všeobecnej, altruistickej, dobrovoľnej a nestrannej perspektívy, publicita darcovstva by nemala byť robená pre benefit špecifickej inštitúcie, osoby alebo tkanivovej banky,
- zodpovednosť – transplantčný koordinačný tím by si mal osvojiť zodpovednosť za organizáciu a koordináciu procesov spojených s odberom a transplantáciou. Tieto by mali zahŕňať:
 - správne vykonanie procesov súvisiacich s odberom orgánov, ich uskladnenie a následnú implantáciu
 - vytvoriť vhodné protokoly a procesy na stanovenie kritérií darcovstva, obsahujúce interné aj externé hodnotiace metódy
 - zabezpečiť vhodný technický tréning členov transplantčného tímu, poskytovať informácie na ponúknutých kurzoch, mítingoch, atď.
- uzákoniť vzťahy medzi jednotlivými pracoviskami spolupracujúcimi pri odberoch a transplantáciách,
- financovanie – darcovstvo a transplantácia orgánov je neziskový proces. To však neznamená, že práca spojená s odberovým a transplantčným programom by nemala byť ohodnotená. Ľudské orgány a tkanivá nemôžu byť ohodnotené peniazmi. Náklady spojené s procesom uskladnenia a transplantácií ľudských orgánov by mali byť financované z vonkajších zdrojov a následné zisky by mali byť použité na zlepšenie odberového programu a rozvoj bunkových bánk.
- distribúcia a klinické využitie orgánov – každý implantát by mal zodpovedať skutočnej terapeutickej potrebe a nemal by byť použitý na experiment alebo dosiahnutia osobného úspechu. Ak je plánovaná experimentálna transplantácia pre veľmi špecifické príčiny musí byť získaný súhlas a získavanie orgánov a tkanív musí byť vykonané kvalifikovaným odborníkom. Pridelenie orgánov a tkanív musí byť založené na selekčnom procese, ktorý má jasne stanovené kritériá. Tieto kritériá zahŕňujú faktory kompatibility, urgency, čas na čakacej listine, atď. Pri rovnakých

podmienkach a pozícii na čakacej listine transplantačný tím vytvorí selektívne kritériá v spolupráci s odberovým tímom.

4 DARCOVSKÝ PROGRAM

Nedostatok darcov je spojený s nedostatkom orgánov a tkanív vhodných na transplantáciu. Transplantácie zachraňujú, resp. zvyšujú kvalitu života tisícom ľudí. Mnoho ďalších však napriek tomu nemá to šťastie a umierajú, alebo sú odkázaní na iné metódy liečby, ktoré síce predlžujú život, ale zďaleka nemajú taký efekt na kvalitu života ako orgánová transplantácia. Záchrana života pacienta- príjemcu, keď už nie sme schopní zachrániť pacienta – darcu je hlavnou príčinou, ktorá núti hľadať rezervy v odberovej a transplantáčnej aktivite.

Cieľom by malo byť zaistenie optimálneho využitia orgánov, a to cestou zlepšenia transplantovaných štepov úzko spojenou s lepším potransplantačným prežívaním príjemcov. Následkom nekontrolovanej intrakraniálnej hypertenzie a herniácie je odlišná patofyziológia u darcov orgánov. Zmeny, ktoré nastávajú vo funkcii orgánov po diagnostike klinickej smrti mozgu vyžadujú flexibilitu v určení optimálneho času k realizovaniu odberu. Ako náhle dôjde k optimalizácii funkcie orgánov, mal by byť v čo najkratšom možnom čase zrealizovaný odber.

V období približne desiatich rokov sa podiel mŕtvych darcov starších ako 50 rokov zvýšil z 21 % na 30 %. Počas rovnakého obdobia došlo aj k nárastu cievnej mozgovej príhody ako príčiny smrti mozgu u darcov orgánov z 26 % na 41 %.

Základnou podmienkou pre transplantáciu obličky je darca. Prví darcovia obličiek boli príbuzní pacientov. Od začiatku sedemdesiatych rokov minulého storočia sa rozvíjal program darcov s mozgovou smrťou. Momentálne v Slovenskej republike dominuje program od mŕtvych darcov. Transplantácia obličiek od živých darcov predstavuje možnosť ako vyriešiť nesúlad medzi narastajúcim počtom pacientov na čakacej listine a nedostatkom vhodných darcov.

4.1 Živý darca obličky

V posledných rokoch došlo k veľkému rozvoju transplantácií obličiek od živých darcov. Hlavným dôvodom sú podstatne lepšie výsledky v prežívaní pacientov a štepu v prípade transplantácií od živých darcov.

Z etického hľadiska je dôležité, aby bol potenciálny darca obličky podrobne vyšetrený a aby boli zhodnotené všetky riziká darovania obličky. Stav potenciálneho darcu predstavuje najvyššiu hodnotu, ktorá musí byť posudzovaná bez ohľadu na potreby možného príjemcu.

Základnými predpokladmi darovania obličky sú: dobrovoľnosť a informovaný súhlas. Potenciálni darcovia musia byť informovaní o prípadnej bolesti a dyskomforte, ktoré sú spojené s operačným výkonom, o prípadných rizikách vyšetrení potrebných pred darovaním obličky. Úmrtie darcu v dôsledku nefrektómie je mimoriadne vzácné, závažnejšie perioperačné komplikácie nie sú časté a dlhodobé riziko nefrektómie je malé.

Živým darcom obličky môže byť príbuzný pacienta (rodičia, deti, súrodenci) alebo nepříbuzný darca (najčastejšie manžel, manželka, ale aj priateľ). Zakázaná je finančná motivácia darcovstva a v prípade nepříbuzenských transplantácií je potrebné vyjadrenie etickej komisie daného zdravotníckeho zariadenia, v ktorom sa transplantácia plánuje.

4.1.1 Algoritmus vyšetrovania potenciálneho žijúceho darcu

Hlavným cieľom vyšetrenia potenciálneho darcu je minimalizovať riziká darovania obličky a identifikovať kontraindikácie pre darcovstvo. Vyšetrovanie darcu by malo preto prebiehať v určitom logickom slede tak, aby bol vyšetrovaný chránený pred zbytočnými predovšetkým invazívnymi postupmi.

4.1.1.1 Anamnéza a klinické vyšetrenie

Dôkladne odobratá anamnéza je základom pre vyšetrovací algoritmus potenciálneho darcu obličky. V anamnéze je dôležité nevynechať informácie o prekonaných infekciách močových ciest, edémoch, metabolických ochoreniach, nefrolitiáze, artériovej hypertenzii, ischemickej chorobe srdca, tromboembolickej chorobe, prekonaných malignitách, infekčných ochoreniach (hepatitídy). Veľmi dôležité sú informácie o abúzoach: konzumácia alkoholu, užívanie drog, fajčenie. Rodinná anamnéza je zaujímavá z hľadiska onkologických ochorení, kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus. U potenciálneho darcu je vhodné zistiť aj cestovateľskú anamnézu, samozrejmosťou je alergická anamnéza, u žien gynekologická anamnéza.

4.1.1.2 Klinické vyšetrenie

Klinické vyšetrenie musí byť zrealizované u každého zvažovaného darcu, predovšetkým s ohľadom na kardiovaskulárny a respiračný systém. Ďalej je nutné vypočítať body mass index (BMI), odmerať obvod pása (cm) a vyšetriť krvný tlak. Vhodné je aj vyšetrenie transplantáčnym chirurgom. Každý vyšetrovaný potenciálny darca musí mať zrealizované EKG a RTG hrudníka. Podľa ďalších rizikových faktorov a komorbidít

doplňame echokardiografické event. aj ergometrické vyšetrenie. Laboratórne skriningové vyšetrenia potenciálneho darcu sú uvedené v tabuľke 2.

4.1.1.3 Vek potenciálneho darcu

Starší vek nie je kontraindikáciou pre darcovstvo, ale potenciálny darca nad 60 rokov by mal byť vyšetrený obzvlášť dôkladne s ohľadom na vyššie riziko peri a pooperačných komplikácií. Starší darcovia (50 a viac rokov) nemajú zvýšené riziko pooperačných komplikácií a predĺženie hospitalizácie v porovnaní s mladšími darcami. Otázkou ostáva, aké prežívanie bude mať oblička od staršieho darcu. Vzhľadom k poklesu renálnych funkcií s vekom majú aj obličky od starších darcov zníženú funkciu. Za dôležitejší parameter ako vek darcu sa však považuje glomerulárna filtrácia (GF) – ako najdôležitejší parameter budúcej funkcie transplantovanej obličky. Každý prípad staršieho žijúceho darcu je nutné posúdiť individuálne, starostlivo zhodnotiť zdravotný stav s dôrazom na kardiovaskulárny systém a v prípade, že potenciálny darca má normálne renálne funkcie a nemá závažné komorbidity (artérová hypertenzia, proteinúria, diabetes mellitus, obezita), neexistuje presvedčivý dôkaz na kontraindikáciu k darcovstvu.

Väčšina transplantčných centier neakceptuje žijúceho darcu vo veku do 18 rokov. Výnimku môžu tvoriť jednovaječné dvojčatá pre výnimočný vzťah medzi súrodencami s predpokladom výborného výsledku samotnej transplantácie. Tento názor je však veľmi kontroverzný a všeobecne sa neodporúča realizovať odber od žijúceho darcu mladšieho ako 18 rokov.

4.1.1.4 Psychologický status

Väčšina darcov svoje rozhodnutie po odbere neľutuje a vzťah medzi darcom a príjemcom sa po transplantácii zvyčajne ešte zlepší. Pred samotným odberom obličky je však nutné u darcu identifikovať už existujúcu alebo potenciálnu psychickú poruchu. Vhodné je taktiež zistiť úroveň podpory v rodine a okolí darcu. Komplexné psychologické resp. psychiatrické zhodnotenie by malo byť samozrejmosťou v prípade darcu s anamnézou psychiatrickej diagnózy, s anamnézou abúzu návykových látok, sebaopoškodzovania ale aj pri podozrení na dysfunkčný vzťah medzi darcom a príjemcom.

4.1.1.5 Obličkové funkcie

Žijúci darca obličky s normálnou funkciou obličiek nemá riziko rozvoja terminálneho obličkového zlyhania v porovnaní so všeobecnou populáciou. Aby sme zabezpečili dobrú funkciu solitárnej obličky po nefrektómii, je nutné presné zhodnotenie funkcie obličiek pred odberom. Údaje z prierezových štúdií poukazujú na predvídateľný pokles GF po 40 roku života. Priemerná hodnota GF u dospelých do 40 rokov života je 1,72 ml/s/1,73 m² s ročným poklesom v priemere 0,015 ml/s/1,73 m². Zmena funkcie solitárnej obličky darcu je v priemere 0,007 – 0,013 ml/s/1,73 m² ročne.

Najpresnejšie stanovenie GF je pomocou klírensu inulínu, iohexolu alebo použitím rádioizotopov (51Cr-EDTA). Hodnoty vypočítané rovnicami (Modification of Diet in Renal Disease - MDRD, Cockcroft-Gault) môžu viesť k nadhodnoteniu GF. V praxi k stanoveniu GF používame MDRD a CKD-EPI rovnicu, ktorá má v porovnaní s MDRD lepší odhad GF u zdravých pacientov, čím sa znižuje chybná klasifikácia chronického ochorenia obličiek. Odber obličky u potenciálneho darcu sa neodporúča v prípade, že opakovane zistíme GF < 1,33 ml/s. V prípade rozdielnej veľkosti obličiek podľa ultrasonografie dopĺňame scintigrafické vyšetrenie obličiek. V prípade, že je prítomný rozdiel vo funkcii medzi jednotlivými obličkami o viac ako 10 %, na transplantáciu odoberáme obličku s horšou funkciou.

4.1.1.6 Artérová hypertenzia

Artérová hypertenzia potenciálneho darcu je najčastejšou príčinou kontraindikácie darovania obličky. Artérová hypertenzia predstavuje riziko perioperačných komplikácií s vyšším rizikom úmrtnosti v porovnaní s normotenznými darcami, ako aj rizikom zhoršenia už existujúcej artériovej hypertenzie po nefrektómii so zvýšením dlhodobého kardiovaskulárneho rizika. V literatúre od roku 2008 nachádzame 6 štúdií, ktoré zahŕňajú 115 žijúcich darcov obličky s artérovou hypertenziou liečenou pred odberom obličky. Celkovo možno povedať, že tieto údaje neposkytujú jasné informácie pre nejednoznačné definície pre artérovú hypertenziu pred odberom a líšia sa aj v spôsobe merania krvného tlaku. Všeobecne teda neexistujú presvedčivé údaje o tom, že jednostranná nefrektómia zvyšuje riziko vzniku artériovej hypertenzie a v prieskume iba 50 % transplantovaných odborníkov verí, že artérová hypertenzia sa vyvíja po nefrektómii. Samozrejme, hodnoty krvného tlaku po darovaní obličky sú ovplyvnené vekom darcu, hodnotou body mass indexu (BMI) a hodnotou krvného tlaku pred nefrektómiou. Existuje pomerne málo informácií o vplyve nefrektómie u pacientov

s už diagnostikovanou artériovou hypertenziou pred odberom obličky. Je však všeobecne známe, že potenciálni darcovia s poškodením cieľových orgánov (hypertrofia ľavej komory...), s nedostatočne kontrolovanými hodnotami krvného tlaku resp. s artériovou hypertenziou, ktorá vyžaduje viac ako 2 kombináciu hypotenzív sú kontraindikovaní k darcovstvu. Neboli zistené žiadne zvýšené riziká po nefrektómii pre žijúceho darcu obličky s artériovou hypertenziou diagnostikovanou ešte pred odberom (kontrolovaný krvný tlak 1 resp. 2 hypotenzívami) v zmysle zhoršenej funkcie obličiek, proteinúrie a vzostupu krvného tlaku. Potenciálni darcovia obličky s diagnostikovanou artériovou hypertenziou, ktorá je dobre kontrolovaná nefarmakologickými opatreniami resp. 1 – 2 hypotenzívami, bez poškodenia cieľových orgánov, nie sú kontraindikovaní k darcovstvu. Nutná je však opakovaná kontrola tlaku krvi (pri klinickom vyšetrení a self monitoring) resp. 24 hodinový monitoring krvného tlaku.

4.1.1.7 Kardiovaskulárne ochorenia

Vyšetrenie kardiovaskulárneho systému (KVS) potenciálneho darcu by malo byť zamerané na odhalenie subklinických ochorení srdca a ciev s identifikovaním rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Základným vyšetrením je EKG, ktoré musí mať zrealizované každý potenciálny darca. Pokyny a vyšetrovací algoritmus KVS pre zdanlivo asymptomatických pacientov neexistuje. Avšak odporúča sa realizovať ergometrické vyšetrenie a echokardiografické vyšetrenie u mužov starších ako 55 rokov a u pacientov s rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení (fajčiari, pozitívna rodinná anamnéza u prvostupňových príbuzných). Nedávne analýzy však naznačujú, že záťažové echokardiografické vyšetrenie resp. perfúzna scintigrafia myokardu majú podobnú špecifickosť a senzitivitu ako ergometria. Abnormálne výsledky uvedených vyšetrení by mal vždy zhodnotiť kardiológ a odporučiť ďalší postup prípadne koronarografické vyšetrenie. V prípade, že nie je prítomná kontraindikácia k darcovstvu v zmysle kardiálnych ochorení je nutné doplniť CT angiografické vyšetrenie abdominálnej aorty a iliackých artérií. Toto vyšetrenie je dôležité pre transplantáčného chirurga za účelom ozrejmenia si anatomických pomerov pred odberom obličky.

4.1.1.8 Obezita

Obezita darcu má vplyv na perioperačné komplikácie - predĺžený operačný čas o 20 minút u obézných pacientov s BMI > 30 kg/m² v porovnaní s pacientmi s BMI < 25 kg/m².

Riziko pooperačných komplikácií sa u obéznych darcov zvyšuje o 2 – 4 % a to predovšetkým infekčných komplikácií. Najväčšie riziko vzniku artériovej hypertenzie alebo závažného poklesu glomerulovej filtrácie (GF podľa MDRD) majú obézni afroamerickí žijúci darcovia. Všeobecne však môžeme povedať, že podiel veľmi obéznych pacientov – darcov obličiek je pomerne nízky a preto výsledky a dostupné dôkazy o bezpečnosti darovania obličky od obézneho darcu sú insuficientné.

Obezitu definovanú ako BMI 30 kg/m² môžeme považovať za relatívnu kontraindikáciu pre darovanie obličky. Ak potenciálny darca nemá iné komorbidity (artériová hypertenzia, porucha glukózovej tolerancie a iné), môže byť ako darca akceptovaný. Samozrejmosťou je edukácia o racionálnej životospráve, konzultácia s diétnou sestrou a podpora pri chudnutí a udržaní hmotnosti aj po darovaní obličky.

4.1.1.9 Diabetes mellitus

Každý potenciálny darca musí mať vyšetrenú plazmatickú hladinu glukózy nalačno (po 8 hodinovom hladovaní). Ak je táto hodnota > 7,0 mmol/l, ide o diabetes mellitus, čo je kontraindikácia pre darcovstvo. Hodnoty glykémie nalačno v rozmedzí 5,6 – 6,9 mmol/l znamenajú prediabetes. Vtedy je nutné doplniť orálny glukózový tolerančný test (oGTT) a od diferencovať poruchu glukózovej tolerancie a hyperglykémiu nalačno. Prediabetes v teréne pozitívnej rodinnej anamnézy pre diabetes mellitus 2. typu (súrodenci resp. rodičia) je spojený v 30 % s rizikom rozvoja diabetes mellitus v horizonte 5 rokov. V takomto prípade je potenciálny darca k darovaniu obličky vo väčšine transplantčných centier kontraindikovaný. Riziko vzniku diabetes mellitus majú však aj obézni pacienti (BMI > 30 kg/m²) s pozitívnou rodinnou anamnézou avšak s fyziologickými hodnotami glykémie nalačno a normálnym oGTT. Toto riziko klesá s poklesom hmotnosti.

4.1.1.10 Proteinúria

Proteinúria je rizikovým faktorom pre vznik chronického ochorenia obličiek a zároveň je rizikovým faktorom kardiovaskulárnej mortality a morbidita a to i u pacientov s normálnou glomerulárnou filtráciou. K stanoveniu proteinúrie a albuminúrie sa odporúča 24 – hodinový zber moču, kedy hodnoty 300 mg/24 hodín a viac sú považované za patologické. V prípade albuminúrie je patologická hodnota viac ako 30 mg/24 hodín. Súčasným štandardom je stanovenie pomeru albumín/kreatinín v moči. Hodnota pod 2,5 mg/mmol u mužov a menej

ako 3,5 mg/mmol u žien je fyziologická. Patologická proteinúria a albuminúria stanovená minimálne 2 x z 3 meraní je kontraindikáciou k darcovstvu.

4.1.1.11 Hematúria

Mikroskopická hematúria je bežný nález vo všeobecnej populácii s výskytom 1 – 21 % a prevalencia rastie s vekom. U potenciálneho darcu by mal byť nález mikroskopickej hematúrie starostlivo vyhodnotený a diagnostikovaný. Väčšina pacientov s uvedeným nálezom je bez klinických ťažkostí, bez proteinúrie a s normálnou funkciou obličiek. Trvalá mikroskopická hematúria sa trvale vyskytuje u 25 % a malígne ochorenie uropoetického systému sa vyskytuje v 3-5 % pacientov s pozitívnym prvým testom. U pacientov s mikroskopickou hematúriou a negatívnym urologickým nálezom je často krát pozitívny histologický nález z biopsie obličky. Až 46 % takýchto pacientov má určitý typ glomerulovej patológie (najčastejšie IgA nefropatiu). Všeobecne však platí, že izolovaná mikroskopická hematúria s normálnou funkciou obličiek, s vylúčením litiázy a malignity v uropoetickom systéme, nemusí byť kontraindikáciou k darcovstvu. V takomto prípade je indikovaná biopsia obličky.

4.1.1.12 Pyúria

Pyúria je definovaná ako prítomnosť 10 a viac leukocytov/mm³ v centrifugovanom moči. K pyúrii bez bakteriúrie môže dôjsť u pacientov, ktorí už užívajú antibiotickú liečbu alebo ide o infekciu atypickými organizmami (*Chlamydia trachomatis*). Ďalšími príčinami môžu byť akútna alebo chronická tubulointersticiálna nefritída, nefrolitiáza alebo uroepiteliálny tumor. Potenciálni darcovia s reverzibilnou pyúriou nie sú kontraindikovaní k darcovstvu.

4.1.1.13 Infekcie darcu

Aktívna hepatitída typu C (HCV) je kontraindikáciou k darcovstvu a to nielen pre riziko prenosu HAV na príjemcu, ale tiež z hľadiska rizika glomerulových ochorení u darcu. V prípade, že má potenciálny darca pozitívnu serológiu pre HCV (určenie protilátok), dovyšetrujeme PCR na HCV. V prípade positivity PCR HCV je darca kontraindikovaný k darcovstvu, ak je darca PCR negatívny, nemusí byť nutne vylúčený z darcovstva (ale len pre HCV pozitívneho darcu), pretože pravdepodobnosť prenosu HCV obličkou je malá, avšak ide o kontroverzný názor vzhľadom k renálnemu ochoreniu asociovanému s HCV infekciou.

Prítomnosť povrchového antigénu *hepatitídy B* (HBsAg) u potenciálneho darcu všeobecne kontraindikuje darcovstvo. Aj keď je HBsAg negatívny dopĺňame screening na protilátky proti jadrovému antigénu *hepatitídy typu B* (HBV) typu IgM a IgG. Ak sú prítomné protilátky typu IgM, odporúča sa odklad transplantácie k odsledovaniu, či HBV bude resp. nebude progredovať. Doplnujúcim vyšetrením je PCR HBV. V prípade negatívneho výsledku by transplantácia mala byť bezpečná v prípade pozitívnych IgG protilátok proti jadrovému antigénu HBV.

Cytomegalovírusová (CMV) infekcia je najčastejšou vírusovou infekciou u pacientov po transplantácii obličky. V prípade séronegatívneho príjemcu je nutná antivirotická profylaxia ak je darca séropozitívny. Viac ako 90 % potenciálnych darcov má pozitívne protilátky typu IgG proti CMV. V prípade pozitivity CMV IgM protilátok dopĺňame PCR CMV. Ak je PCR pozitívna, darovanie obličky je kontraindikované. Ak je naopak PCR negatívna, transplantácia je možná.

Pozitívny nález antigénu alebo protilátok proti *vírusu ľudskej imunodeficiencie* (HIV 1 a HIV 2) u potenciálneho darcu potvrdený neutralizačným testom a analýzou western-blott vylučuje darcovstvo obličky.

4.1.1.14 Nefrolitiáza

Prevalencia symptomatickej nefrolitiázy je 3-5 % a asymptomatickej nefrolitiázy je 5 %. Väčšina asymptomatických konkrementov je malých (priemerne do 5 mm). Na diagnostiku nefrolitiázy u potenciálneho darcu využívame CT vyšetrenie s určením počtu konkrementov, ich veľkosti a umiestnenia. Po identifikácii konkrementu nasleduje urologické vyšetrenie s odporúčením riešenia nefrolitiázy (invazívna resp. neinvazívna liečba), vyšetrenie metabolických porúch (množstvo vylúčeného vápnika, oxalátov, citrátu a kyseliny močovej v moči zo vzorky 24 – hodinového zberu, vyšetrenie pH z ranného moča). V prípade potvrdenia metabolickej poruchy u darcu je darovanie obličky kontraindikované. Anamnéza infekcie súvisiacej s nefrolitiázou je všeobecne považovaná za kontraindikáciu k darcovstvu. Potenciálnych darcov obličky, ktorí nemajú diagnostikovanú metabolickú poruchu, je potrebné posudzovať individuálne s ohľadom na počet a frekvenciu symptomatických atakov nefrolitiázy. Ak teda pristúpime k odberu obličky u pacienta s nefrolitiázou, k transplantácii vyberáme obličku s konkrementom. V prípade, že ide o malý konkrement, je možné odstrániť ho v priebehu odberu .

4.1.1.15 Malignity darcu

Starostlivo odobratá anamnéza, klinické vyšetrenie a ďalšie pomocné vyšetrenia potenciálneho darcu sú nevyhnutné za účelom vylúčenia prípadného malígneho ochorenia a to predovšetkým u potenciálnych darcov starších ako 50 rokov. Aktívne malígne ochorenie je absolútnou kontraindikáciou k darcovstvu. Riziko malignity stúpa s vekom a viac ako 75 % malígnych ochorení je diagnostikovaných u pacientov starších ako 65 rokov. Ak má potenciálny darca pozitívnu anamnézu na prekonané malígne ochorenie, je dôležité, o aký typ malignity ide. Z registrov vzťahujúcich sa na identifikáciu prenosu malígneho ochorenia z darcu na príjemcu vyplýva, že niektoré typy nádorov sú obzvlášť rizikové a potenciálni darcovia s anamnézou takejto malignity by mali byť kontraindikovaní (tabuľka 3). Samozrejme, anamnéza malígneho ochorenia nie je kontraindikáciou k darcovstvu len vtedy, ak ochorenie neznižuje obličkové funkcie a nezvyšuje riziko chronického ochorenia obličiek a predchádzajúce liečba malígneho ochorenia nezvyšuje riziko nefrektómie.

4.1.1.16 Vyšetrenie krvnej skupiny

V prípade, že darca a príjemca majú kompatibilnú krvnú skupinu – je to samozrejme preferovaná možnosť. Ak ide o AB0 inkompatibilný pár darca/príjemca a príjemca nemá AB0 kompatibilného iného žijúceho darcu, je možné uskutočniť párovú výmenu alebo AB0 inkompatibilnú transplantáciu s príslušnou prípravou.

4.1.1.17 Dlhodobé komplikácie darcov obličky

V súbore viac ako 400 darcov, ktorí mali v čase darcovstva normálne renálne funkcie, nebol pozorovaný akcelerovaný pokles renálnych funkcií. Renálne funkcie sa zhoršovali s vekom, podobne ako u zdravých „nedarcov“. Priemerná glomerulová filtrácia darcov vo veku 75 rokov a viac bola 0,67 ml/s. U 5 darcov bola glomerulárna filtrácia menej ako 0,5 ml/s, u 3 darcov sa rozvinulo chronické ochorenie obličiek a jeden z nich bol zaradený do pravidelného hemodialyzačného programu. Taktiež u darcov nebol pozorovaný nárast prevalencie artériovej hypertenzie v porovnaní s rovnakou vekovou skupinou „nedarcov“. Signifikantná proteinúria ($\geq 1,0$ g/l) bola prítomná v 3 % darcov a malá proteinúria ($< 1,0$ g/l) bola prítomná u 9 % darcov. Proteinúria bola spojená s artériovou hypertenziou a nižšou glomerulárnou filtráciou.

4.1.1.18 Tehotenstvo po darovaní obličky

V súčasnosti neexistujú údaje, ktoré by podporovali, že by hyperfiltrácia, ktorá sa vyskytuje v kombinácii „unilaterálna nefrektómia a tehotenstvo“, viedla k signifikantnej artériovej hypertenzii a proteinúrii. Tehotenstvo je však odporúčané odložiť aspoň 2 mesiace po nefrektómii aby pred tehotenstvom bolo možné posúdiť obličkové funkcie a vyšetriť krvný tlak, glomerulárnu filtráciu a proteinúriu. Taktiež neexistujú žiadne dôkazy o neplodnosti u darcýň obličky v porovnaní s bežnou populáciou.

5 MŔTVY DARCA ORGÁNOV A TKANÍV

O ktoromkoľvek komatóznom pacientovi s ireverzibilným poškodením mozgu, u ktorého je predpoklad progresie do mozgovej smrti pred zlyhaním cirkulácie, sa musí uvažovať ako o potenciálneho orgánového darcu (POD) bez ohľadu na vek. Lekár zodpovedný za starostlivosť o pacienta- potenciálneho orgánového darcu- má kontaktovať odberový tím pre pomoc pri ďalšom manažmente darcu. Odporúča sa, aby každé odberové centrum v rámci svojho regiónu formulovalo svoje požiadavky, sledovalo efekt ich realizácie a zároveň sa usilovalo o akceptovanie POD bez riskovania neprijateľne slabých funkcií potencionálne transplantovateľného orgánu.

Mŕtvych darcov orgánov a tkanív môžeme rozdeliť do dvoch skupín:

1. Darca s bijúcim srdcom (heart-beating donor - HBD),
2. Darca s nebijúcim srdcom (non-heart beating donor - NHBD, resp. donor after cardiac death - DCD).

Ďalšou všeobecne uznávanou skupinou mŕtvych darcov sú tzv. darcovia s rozšírenými kritériami (extended criteria donors - ECD) v minulosti tiež nazývaní ako marginálni darcovia. Táto skupina darcov je vlastne podskupinou predchádzajúcich, ktorá spĺňa určité limitujúce kritériá.

5.1 Detekcia orgánového darcu

Detekcia POD je úvodným a najdôležitejším bodom v darcovsko-transplantačnom procese, ktorý sa začína identifikáciou POD a končí prenosom orgánov a tkanív do tela príjemcu. Proces detekcie POD sa začína uvedením si významného poškodenia mozgu pacienta, ktoré nie je zlučiteľné so životom. POD je každý komatózny pacient s ireverzibilným poškodením mozgu, ktorý pravdepodobne dospeje do mozgovej smrti pred zastavením srdca alebo terminálnym zlyhaním cirkulácie.

Za miesta detekcie POD môžu byť považované všetky oddelenia, kde sa vyskytujú kriticky chorí pacienti. Väčšina POD sa vyskytuje na oddeleniach akútnej a intenzívnej medicíny. Určité percento týchto darcov sa môže vyskytovať aj na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS), ktoré sú vybavené umelou pľúcnou ventiláciou (neurochirurgická, kardiologická, neurologická a traumatologická JIS). Práve tieto jednotky intenzívnej starostlivosti sú potenciálnym zdrojom neidentifikovaným POD, kde sa ako vhodné riešenie ukazuje funkcia nemocničného koordinátora s prístupom na tieto oddelenia..

Najdôležitejším faktorom v detekcii darcov s mozgovou smrťou je existencia „key donation person“, t.j. nemocničného koordinátora darcovského programu, ktorý je priamo zodpovedný za detekciu a sledovanie POD. Táto osoba musí byť proaktívna, tzn. musí aktívne vyhľadávať potenciálnych orgánových darcov na miestach uvedených vyššie. Tiež by mala zabezpečiť existenciu protokolov, ktoré urýchľujú detekciu a identifikáciu POD a zjednodušujú prácu. Cieľom nemocničného koordinátora by mala byť dokonalá spolupráca jednotlivých členov zdravotníckeho personálu, ktorí participujú na darcovskom procese. Musí psychologicky pôsobiť na ošetrojúci personál, aby nedošlo k pocitu konfliktu profesionálnych záujmov.

Podstatou práce nemocničného koordinátora je neagresívnou formou sledovať vývoj pacienta, realizovať vyšetrenia, ktoré neinterferujú s liečbou pacienta, napr. laboratórne vyšetrenia, USG vnútrobrušných orgánov, transkraniálny doppler. Dôvodom na takýto postup je včasné zistenie, že pacient v prípade diagnostikovania smrti mozgu nie je vhodný ako POD. V prípade vhodnosti pacienta ako POD, tieto vyšetrenia šetria čas, keď dôjde k diagnostike mozgovej smrti.

Výsledkom detekcie POD je:

1. efektívny darca (ED) – potenciálny darca, u ktorého bol odobratý aspoň jeden vaskularizovaný orgán (alebo tkanivo) pre transplantačné účely
2. multiorgánový darca (MD) – potenciálny darca, u ktorého bol odobratý aspoň jeden solídny orgán s výnimkou obličiek pre transplantačné účely.

5.2 Darca s bijúcim srdcom (heart-beating donor, HBD)

Je to pacient, u ktorého je splnená základná podmienka a tou je stanovenie smrti mozgu, ktorá je právne uznaná ako smrť jedinca. U darcu s bijúcim srdcom sa srdcová akcia udržiava medikamentózne a okysličovanie krvi a orgánov je zabezpečené napojením pacienta na umelú pľúcnu ventiláciu. Momentálne je to najrozšírenejšia skupina darcov orgánov (obličky, srdce, pečeň, pankreas, tenké črevo) a tkanív (rohovky, koža, kostné štepy, srdcové chlopne, ligamentá, šľachy, cievne štepy).

5.3 Darca s nebijúcim srdcom (non-heart beating donor, NHBD, resp. donor after cardiac death DCD)

Je to typ darcu, u ktorého došlo k zastaveniu srdca, resp. u ktorého bola z aspektu obnovenia srdcovej činnosti neúspešne realizovaná kardiopulmonálna resuscitácia. Pri tomto

type darcov je v porovnaní s prvým typom darcov s bijúcim srdcom popisovaná doba teplej ischémie, čo je čas od konca resuscitácie do zabezpečenia perfúzie orgánov.

Darcovia s nebijúcim srdcom sú v poslednej dobe v krajinách s vyspelou odberovou a transplantačnou aktivitou akceptovaní ako rovnocenní zdroj orgánov v porovnaní s darcami s bijúcim srdcom. Za vhodných potenciálnych NHBD sú považovaní mladí ľudia, ktorých príčinou náhleho úmrtia je trauma. Prvé skúsenosti s týmto typom transplantácií boli v Európe v Holandsku, mimo Európy v Japonsku t.j. v krajinách, kde nebola zákonom uznaná smrť mozgu. Prvotné povzbudzujúce výsledky, boli dôvodom ich akceptácie aj v iných krajinách sveta.

V roku 1995 počas Maastrichtského workshopu boli definované štyri kategórie NHBD:

Kategória 1.- privezený mŕtvy (úmrtie mimo nemocnice bez začatia kardio-pulmo-cerebrálnej resuscitácie - KPCR)

Kategória 2.- neúspešná resuscitácia (KPCR začatá mimo nemocnice a pokračujúca na anestéziológii a intenzívnej medicíne)

Kategória 3.- očakávaná zástava srdca (pacienti zomierajúci na lôžkach intenzívnej starostlivosti po vyčerpaní možnosti liečby na diagnózu, ktorá nevedie k smrti mozgu)

Kategória 4.- zastavenie srdca počas stanovenia diagnózy mozgovej smrti (pacienti pred, počas alebo po dg. mozgovej smrti v prípade zastavenia srdca)

NHBD sú vhodnými darcami obličiek a pečene a v poslednom čase je stále viac informácií o úspešných transplantáciách pľúc od tohto typu darcov. Na Slovensku sa NHBD program nerealizuje, ale pracuje sa na spustení tohto programu. Takého získavanie orgánov je veľmi náročné na organizáciu a edukáciu personálu, zvýšené finančné náklady, ako aj na získavanie pozitívneho postoja laickej verejnosti.

5.4 Darca s rozšírenými kritériami (extended criteria donor - ECD)

Darcovia s rozšírenými kritériami, v minulosti tiež označovaní ako tzv. marginálni darcovia, sú možnosťou ako zvýšiť počet darovaných orgánov. Vhodnosť použitia orgánov od darcov s rozšírenými kritériami bola spochybnená na základe pochybností o dĺžke funkčnosti štep. Všetky snahy spojené so zvyšovaním počtu darcov orgánov musia brať ohľad na po transplantáčnej výsledky v zmysle prežívania príjemcov a funkčnosti transplantovaných orgánov. Dôležitou úlohou je nájsť prijateľnú mieru

rizika za účelom aby transplantácia orgánu prevyšovala riziko zo samostatného výkonu.

5.5 Rozšírené kritériá darcovstva–obličky

Transplantácia obličky znamená pre pacienta s chronickou renálnou insuficienciou podstatne vyššiu kvalitu života, či už z medicínskeho alebo sociálneho hľadiska. Nedostatok orgánov od mŕtvych darcov a neustále sa zvyšujúce počty pacientov na čakacej listine vedie k určitým kompenzačným a alternatívnym stratégiám. Odbery obličiek od ECD darcov s diagnostikovanou mozgovou smrťou sa preto v súčasnosti stávajú čoraz častejšou metódou na zvýšenie počtu transplantácií. Rozhodnutie o ich použití je však zložité, pretože existujú informácie o tom, že tieto obličky majú vyššie riziko oneskoreného nástupu funkcie štepu (DGF), rejekcie, ischemicko-reperfúzneho poškodenia, liekovej toxicity a hypertenzie pooperačne.

V súčasnosti nie sú presne definované kritériá ECD darcov obličiek. Za darcov s rozšírenými kritériami sa považujú tí, ktorí majú:

- 1) vek menej ako 5 rokov a nad 60 rokov,
- 2) pridružené ochorenia (vysoký krvný tlak, diabetes mellitus),
- 3) poruchu funkcie obličiek (zvýšený sérový kreatinín, znížený klírens kreatinínu),
- 4) lokálne diskvalifikujúce faktory (cievne anomálie, nefrolitiázu, dlhú studenú ischémiu).

Na základe retrospektívnej štúdie, ktorú realizovala organizácia United Network for Organ Sharing (UNOS) boli od 31. októbra 2002 definovaní darcovia s rozšírenými kritériami a špecifiká vyplývajúce z transplantácií orgánov od týchto darcov.

Tento skórovací systém umožňuje hlavne najvhodnejšiu alokáciu orgánov od ECD darcov.

Hodnotiace rizikové faktory:

- cerebrovaskulárna príčina exitu,
- hypertenzia v anamnéze,
- kreatinín viac ako 1,5 mg/ 100 ml (132 mmol/l),
- vek darcu medzi 50. a 60. rokom- prítomnosť aspoň dvoch rizikových faktorov,
- vek darcu vyšší ako 60 rokov.

Pokiaľ darca zodpovedá vyššie uvedeným kritériám, orgány sú použité v najbližšom transplantačnom centre, aby čas studenej ischémie bol čo najkratší, a tým sa obmedzilo poškodenie obličky na čo najmenšiu mieru. Následne na základe prospektívnej štúdie na 1021

pacientoch po transplantácii obličky bol zistený štatisticky signifikantný rozdiel v dĺžke studenej ischémie ($p = 0,004$), oproti obdobiu pred zavedení ECD darcov do praxe. Napriek výraznému zníženiu doby studenej ischémie však percento obličiek s oneskoreným nástupom funkcie zostalo vysoké (35 %). Autori dospeli k záveru, že je nutné ďalšie rozdelenie darcov s rozšírenými kritériami, ktoré by presnejšie definovalo využitie týchto orgánov.

V roku 2003 bol revidovaný bodovací systém navrhnutý Nybergom a kol., ktorý bol zameraný na vek darcu, hypertenziu v anamnéze, klírens kreatinínu, index kompatibility a príčinu smrti. Tento upravený systém bodovania bol potom spätne aplikovaný na veľkej skupine pacientov v registri UNOS. Bolo zistené, že darca so skóre nad 20 je spojený so zlými potransplantačnými výsledkami, a preto sa zaviedlo definovanie tzv. okrajových darcov.

Pre ďalšie riešenie tohto problému Mayo a kol. realizovali štúdiu, pri ktorej porovnávali výšku darcovského skóre s pulzatívnou perfúziou a rezistent indexom u darcov obličiek s rozšírenými kritériami. Aj keď všetky 3 premenné mali významný vplyv na priebeh transplantácie, darcovské skóre najvýznamnejšie vplývalo na krátkodobé aj dlhodobé výsledky. Pulzatívna perfúzia a rezistent index boli viac prediktívne faktory primárnej funkcie štepu.

V praxi sa pri hodnotení funkcie darcovských obličiek riadime predovšetkým monitorovaním hladiny sérového kreatinínu. Jeho hodnoty však vyjadrujú renálnu funkciu len veľmi hrubo a zvýšená hladina kreatinínu nad $130 \mu\text{mol/l}$ znamená pri inak dobre manažovanom darcovi už závažné porušenie funkcie. Preto klírens kreatinínu je považovaný za oveľa presnejší ukazovateľ funkcie obličiek. Pri hodnote nad 90 ml/min je funkcia dobrá, pri hodnote pod 50 ml/min nie je oblička vhodná na transplantáciu. Hodnoty medzi $50 - 90 \text{ ml/min}$ znamenajú stredne ťažkú poruchu funkcie, ktorú treba hodnotiť spolu s ďalšími renálnymi parametrami, hlavne však s vekom a bioptickým vyšetrením obličky.

Pred transplantačné bioptické vyšetrenie obličky je základnou podmienkou pre definitívne rozhodnutie či môžeme obličku od ECD darcu úspešne transplantovať. Hodnotíme pri ňom stupeň glomerulosklerózy, teda percentuálne vyjadrenie pomeru sklerotizovaných, nefunkčných glomerulov a funkčných glomerulov. Podľa toho sa rozhodujeme pre izolovanú, duálnu transplantáciu alebo obličky zhodnotíme ako nevhodné a nepoužijeme ich na transplantáciu.

Histologické kritériá hodnotenia ECD obličky:

- stupeň glomerulosklerózy (počet sklerotických glomerulov v percentách):

- do 15 % - transplantácia jednej obličky
- 15 – 50 % - transplantácia dvoch obličiek
- nad 50 % - netransplantovať

Presnejší hodnotiaci systém bol publikovaný Univerzitnou nemocnicou v Muensteri v Nemecku, na základe vyhodnotenia 57 marginálnych darcov. Hodnotili tzv. funkčnú hmotnosť obličiek a podľa toho sa rozhodovali pre transplantáciu jednej obličky alebo obidvoch obličiek jednému pacientovi, alebo klasifikovali obličky ako nevhodné na transplantáciu. Na základe tohto hodnotenia vykonali v 36 prípadoch transplantáciu dvoch obličiek jednému pacientovi, ostatné obličky od ECD darcov boli použité na transplantáciu jednej obličky, alebo boli klasifikované ako nevhodné na transplantáciu.

Muensterské kritériá pre hodnotenie ECD obličiek, tzv . funkčná hmotnosť obličiek (FH):

$$FH = \frac{\text{Hmotnosť obličky} \times (100 - \% \text{ glomerulosklerózy})}{100}$$

Hodnotenie:

- viac ako 150 g - transplantácia jednej obličky
- menej ako 150 g - transplantácia dvoch obličiek
- menej ako 150 g - oboch obličiek- netransplantovať

Kumuláciou rizikových faktorov od darcu s rozšírenými kritériami s rizikovými faktormi u príjemcu (polymorbidita, vysoký index kompatibility) vedie k výraznému nárastu komplikácií po transplantácii. Preto je vhodnejšie obličky od darcov s rozšírenými kritériami transplantovať pacientom s nízkym rizikom.

6 MOŽNOSTI OVPLYVNENIA KVANTITY A KVALITY ORGÁNOV

Veľa štúdií dokázalo silné asociácie medzi iniciálnym poškodením štep a jeho zhoršenou dlhodobou funkciou. Následkom smrti mozgu a ischemicko – reperfúzneho poškodenia sú procesy vyvolané nešpecifickými imunoaktivačnými dejmi, ktoré redukujú funkciu štep a zároveň potencujú imunitnú odpoveď príjemcu. Tieto procesy sú významné hlavne pre štepy s redukovanou odolnosťou na nešpecifické poškodenie.

Nešpecifické imunoaktivačné procesy ako dôsledok smrti mozgu a ischemicko-reperfúzneho poškodenia môžu zvýšiť imunogenicitu v súvislosti s kvalitou štep. Manažment mŕtveho darcu je veľmi dôležitý a je považovaný za najviac zanedbávanú oblasť transplantácie medicíny. Po pozorovaní, že štepy od nepríbuzenských žijúcich darcov fungujú lepšie ako HLA kompatibilné štepy od mŕtvych darcov sa začalo viac pozornosti venovať antigénne nezávislým faktorom. V dnešnej dobe je 25 % z nahlásených potenciálnych darcov považovaných za nevhodných. Z dôvodu neustáleho zvyšovania sa rozdielu medzi dopytom a požiadavkou boli zavedené už vyššie spomenuté rozšírené kritériá darcovstva. Momentálne štepy od darcov s rozšírenými kritériami tvoria 12 % z celkového počtu. Tieto orgány majú zníženú funkčnú rezervu a zvýšenú náchylnosť k ischemii, čo spätne zvyšuje imunogenicitu, predispozíciu k oneskorenej funkcii štep a tiež počet akútnych a chronických rejekcií. Zvyšujúce sa využitie štepov s rozšírenými kritériami kladie väčší dôraz na starostlivosť o darcu, a to predovšetkým na opatrenia, ktoré zabraňujú rezistencii štep voči zápalovým poškodeniam.

Smrť mozgu je proces, ktorý dramaticky mení fyziologické a biochemické funkcie všetkých orgánových systémov. Tieto zmeny môžu výrazne ovplyvniť výsledky transplantácii orgánov od mŕtvych darcov. Starostlivosť po potvrdení smrti mozgu sa zameriava na elimináciu tzv. „autonómnej búrky“, zabezpečenie dostatočnej oxygenácie, hemodynamickej stability a rovnováhy vnútorného prostredia, lebo inak môže dôjsť k zlyhaniu transplantovaného orgánu alebo jeho nedostatočnému fungovaniu v tele príjemcu.

Minimalizovanie počiatočného bunkového stresu a poškodenia asociovaného so zápalovou imunitnou odpoveďou môže mať vplyv na celkovú spotrebu imunosupresív po transplantácii, čím sa zvýši dostupnosť orgánov na transplantáciu. Terapia darcov by mala byť špecificky zameraná na štepy od darcov s rozšírenými kritériami, ktoré sú menej schopné vysporiadať sa s bunkovým stresom. Experimentálne štúdie demonštrovali, že liečba darcov s

rozšírenými kritériami prostredníctvom imunosupresívnej terapie signifikantne zvýšia dlhodobé prežívanie štepú.

V prípade mozgovej smrti stráca mozog schopnosť autoregulácie. Zanikajú funkcie mezencefála a mozgového kmeňa, ktoré regulujú základne vitálne funkcie (dýchanie, teplotu organizmu, periférnu cievnu rezistenciu a hospodárenie s vodou a minerálami). Herniácia mozgového kmeňa môže viesť k centrálnemu zlyhaniu cievnej rezistencie v kapilárnom riečisku. Zlyháva vazomotorické centrum v predĺženej mieche, je znížená perfúzia orgánov a následne môžeme pozorovať zvýšený výskyt ischemického poškodenia životne dôležitých orgánov. V štádiu mozgovej smrti sa mení aeróbny metabolizmus na anaeróbny, nastáva zlyhávanie srdcovej funkcie so zvýšením centrálného venózneho tlaku (CVT), objavia sa abnormality na EKG a je zvýšená spotreba inotropne pôsobiacich látok. Zastavenie činnosti srdca nastáva približne do 48 až 72 hodín po mozgovej smrti.

6.1 Endokrinné zmeny po mozgovej smrti

Po počiatočnom vyplavení katecholamínov pri mozgovej smrti dochádza k ich rýchlemu návratu na normálne hodnoty a postupne až k poklesu pod normu. Hladina kortizolu sa zvyšuje do 5 minút a postupne klesá až pod normálne hodnoty. Plazmatická hladina voľného trijódtyronínu a voľného tyroxínu poklesne na 50% 1 hodinu po mozgovej smrti a stáva sa detekovateľnou po 9 – 16 hodinách, ale hladina tyreotropného hormónu (TSH) nevykazuje signifikantné zmeny. Hladina inzulínu klesá na 50% počas 3 hodín a na 20% po 13 hodinách. Antidiuretický hormón (ADH) sa nedá detegovať po 6 hodinách od mozgovej smrti.

6.2 Zápalová odpoveď po mozgovej smrti

Krátko po hemodynamických a endokrinných zmenách, ktoré sa vyskytujú po mozgovej smrti bol pozorovaný výskyt cirkulujúcich zápalových mediátorov, ako sú cytokíny interleukín 1 β , interleukín – 6 (IL-6) a tumor necrosis factor – α (TNF- α) a adhezívne molekuly E-selektín, „intracellular adhesion molecule-1“ (ICAM-1) a „vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) u ľudí i experimentálnych zvierat. Tieto zápalové faktory neboli pozorované u ľudí i experimentálnych zvierat bez mozgovej smrti. Prítomnosť cytokínov a adhezívnych molekúl má súvislosť s akcelerovanou rejekciou štepu a je tu možná súvislosť s akútnou cievnu rejekciou u príjemcov.

U darcov srdca s diagnostikovanou mozgovou smrťou sa vyskytovali zvýšené hladiny zápalových cytokínov TNF, IL-6 v myokarde a sére. TNF- α bol 1,6x vyšší a IL-6 2,4x vyšší u nepoužitých ako u použitých darcovských srdc. Obidva uvedené faktory sú zvýšené pri kongestívnom zlyhaní srdca. Experimentálne bolo dokázané, že TNF- α spôsobuje zníženie myokardiálnej funkcie. Taktiež bolo dokázané, že špecifický TNF- α antagonista (etanercept) pri intravenóznom podaní u pacientov s NYHA III spôsobil signifikantné zlepšenie ejekčnej frakcie a výraznú redukciu cirkulujúcej hladiny TNF- α a IL-6. Po jednorazovom intravenóznom podaní etanerceptu dochádza k uvedenej výraznej redukcii TNF- α a IL-6 už po 6 hodinách, a taktiež k najvyššiemu zlepšeniu ejekčnej frakcie (12% nad základnú hodnotu). Nie je však známe klinické použitie etanerceptu u darcov orgánov

Úlohou intenzívnej starostlivosti o darcu je spomaliť, prípadne zamedziť rozvoj týchto procesov do obdobia odberu tak, aby nedošlo k poškodeniu orgánov určených pre transplantácie.

7 MANAŽMENT MULTIORGÁNOVÉHO DARCU

Súčasný princípy starostlivosti o darcu orgánov momentálne spočívajú v monitorovaní funkcií jednotlivých orgánov a podávaní infúznej terapie, resp. v prípade nutnosti vazopresorickej podpory.

Čas strávený na Oddeleniach anesteziológie a intenzívnej medicíny (OAIM) je však nevyhnutné využiť na optimalizáciu multiorgánových funkcií, a to za účelom zlepšenia transplantčných výsledkov. Reverzibilné orgánové dysfunkcie môžu byť napravené medikamentóznou resuscitáciou. Ošetrovací čas by mal byť sprevádzaný opakovaným prehodnocovaním aktuálneho stavu so snahou o zlepšenie orgánových funkcií smerom k predefinovaným cieľom. Ak sú orgánové funkcie optimalizované, odber orgánov by mal byť uskutočnený čo najskôr.

Existujúce schémy starostlivosti o potenciálneho darcu orgánov by mali mať cieľ dosiahnuť čo možno najväčší efekt medikamentózne liečby. Rozdiely medzi jednotlivými schémami vyplývajú z prítomnosti niektorej z nasledujúcich situácií:

- kardiovaskulárna alebo myokardiálna dysfunkcia
- zhoršenie oxygenácie vo vzťahu k potencióálne reverzibilnému poškodeniu pľúc
- bakteriálna infekcia
- hypernatriémia
- hladina ALT a AST
- hladina kreatinínu
- ostatné medikamentózne ovplyvniteľné situácie

Všeobecné odporúčania zhrnuli mnohé spoločnosti pre anesteziológiu a intenzívnu medicínu do formy guidelines, ktorých prehľad uvádzame. Nie je jednoznačne akceptovaná problematika ischemicko-reperfúzneho poškodenia, o ktorej sa bližšie zmiňujeme v kapitole 8.

Možné predĺženie starostlivosti o darcu na OAIM za účelom optimalizácie funkcie orgánov by malo byť spomenuté v rozhovore s rodinou a malo by byť v súlade s ich práním.

7.1 Vzťah systémovej arteriálnej hypertenzie a intrakraniálneho tlaku

Odporúčané prahové hodnoty v liečbe arteriálnej hypertenzie po stanovení klinickej smrti mozgu sú:

- systolický TK > 160 mmHg a/alebo
- stredný arteriálny tlak > 90 mmHg.

Odporúčaná terapia:

- Nitroprusid v dávke 0.5-5.0 µg/kg/min a/alebo
- Esmolol 100-500 µg/kg ako bolus nasledovaný dávkou 100-300 µg/kg/min.

Dávka vyššie uvedených liečiv by mala byť titrovaná pokiaľ nedosiahneme požadovaný klinický efekt. Je potrebné rozoznať akútny intrakraniálny tlak spôsobený autonómnou búrkou a arteriálnou hypertenziou, ktorá môže nastať počas herniácie, ale ešte pred klinickou smrťou mozgu. Pre stále sa rozvíjajúce zmeny u darcov orgánov a riziko náhleho zhoršenia kardiovaskulárnych funkcií po klinickej smrti mozgu sú v liečbe preferované krátko účinkujúce látky.

Alternatívou v liečbe arteriálnej hypertenzie u darcov sú:

- Nitroglycerín (redukuje potenciálne riziko koronárnej hypoperfúzie v porovnaní s nitroprusidom),
- Labetolol (je lepšie dostupný a využívaný ako Esmolol v klinickej praxi, jeho nevýhodou je však predĺžený biologický polčas 4-6 hod.).

7.2 Kardiovaskulárny systém - monitoring a hemodynamická podpora

Zhoršovanie kardiovaskulárnych funkcií je spojené s intrakraniálnou hypertenziou charakterizovanou sympatikovou búrkou vyúsťujúcou do myokardiálnej dysfunkcie a intenzívnej vazokonstrikcie, ktorá je nasledovaná sympatikovou depléciou a vazodilatáciou.

Tá sa mení v závislosti od :

- prudkého vzostupu intrakraniálneho tlaku
- času od herniácie
- etiológie poškodenia mozgu (v spojitosti s traumatickým poškodením myokardu, ischémiou po zástave srdca alebo šoku, hypoxémiou)

Pri zahájení vazopresorickej podpory sa u darcu orgánov predpokladá obnovenie normovolémie. Vyhodnocovanie aktuálneho stavu cirkulácie vyžaduje odhad mnohých variácií. Kardiovaskulárna podpora by mala byť indikovaná racionálne. Čisté vazopresory ako sú vazopresín, fenylefrín by mali byť odlišované od vazopresorov s beta-mimetickou inotropnou aktivitou (norepinefrin, epinefrin). Beta- mimetická terapia by mala byť používaná opatrne u potenciálnych darcov srdca, vzhľadom na depléciu adenosín trifosfátu (ATP)

a down-regulácie β -receptorov. Ak je srdce vhodné pre darcovstvo, Dopamín alebo jeho ekvivalent by nemal byť podávaný v dávke vyššej ako 10 $\mu\text{g/kg/min}$.

Súčasťou štandardného monitoringu potenciálneho darcu je zaistenie arteriálnej linky, centrálnej venóznej kanyly a 12- zvodového elektrokardiogramu.

Hemodynamické kritériá charakterizujúce dobrý manažment darcu orgánov sú:

- stredný arteriálny tlak $\geq 70 \text{ mmHg}$
- systolický tlak krvi $\geq 100 \text{ mmHg}$
- srdcová frekvencia 60-120 pulzov / min
- centrálny venózný tlak 6-10 mmHg (normovolémia)

V tabuľke 4. a 5 sú zhrnuté základné klinické a laboratórne parametre potrebné k zaisteniu vyhovujúceho monitoringu u darcu orgánov.

Štandardná inotropná podpora zahŕňa Dopamín $\leq 10\mu\text{g/kg/min}$ (alebo jeho ekvivalent).

Monitoring zmiešanej venóznej saturácie kyslíka je indikovaný u pacientov s pokračujúcou hemodynamickou instabilitou. Terapia by mala viesť k dosiahnutiu viac ako 60% saturácie.

Pravidelné meranie laktátu je odporúčané u všetkých potenciálnych darcov orgánov. V prípade zvýšených alebo stúpajúcich hladín laktátu sa odporúča sledovanie za účelom zistenia etiológie. Zníženie hladín laktátu odráža zlepšenie dodávky kyslíka.

Hemodynamický monitoring a liečba (tabuľka 6)

Hemodynamické ciele PAC sú: tlak v zaklivení je 6-10 mmHg, srdcový index $> 2,4\text{L/min} - \text{m}^2$, systémová cievna rezistencia (SVR) 800 -1200 dynes/s-cm⁵, index tepovej práce ľavej komory (LVSWI) $> 15 \text{ g/kg/min}$.

Indikácie katetrizácie pulmonálnej artérie (PAC) (tabuľka 7)

Vazopresorická podpora darcu:

V prípade nutnosti vazopresorickej podpory je liekom prvej voľby vazopresín, ktorého maximálna dávka by mala byť 2,4 U/h (0,04U/min.). Vazopresín je vhodným liekom v liečbe darcov orgánov vzhľadom na jeho multisystémové účinky – hemodynamická vazopresorická podpora, liečba diabetes insipidus a hormonálna terapia (tabuľka 8). Liekmi druhej voľby v prípade nutnosti hemodynamickej podpory sú noradrenalín, adrenalín podávané samostatne alebo v kombinácii s fenylefrinom. Dávkovanie týchto liekov nie je ohraničené hornou hranicou dávky, ale titrujú sa podľa klinického efektu. Zvyšovanie dávok katecholamínov by

malo byť kontrolované podľa hodnôt PAC. Dávky ktoréhokoľvek vazopresoru nad 0,2 µg/kg/min je potrebné podávať s opatrnosťou.

7.3 Hormonálna substitúcia

Ako najdôležitejšie kritériá na prežívania štep boli definované vek darcu, smrť mozgu a ischemicko - reperfúzne poškodenie. Počiatočné poškodenie iniciuje rejekciu štepu aktiváciou komplementu a koagulačných dráh doplnené zápalovými bunkami. Iniciálne poškodenie štepu asociované so smrťou mozgu, odberovými procedúrami a následkami ischemicko – reperfúzneho poškodenia ešte viac limituje funkciu štepu s rozšírenými kritériami.

Hormonálna terapia by mala byť používaná u darcov s ejekčnou frakciou < 40 % zistenou na 2D ECHO vyšetrení alebo pri hemodynamickej instabilite (tabuľka 9). Jej podávanie by malo byť zvážené u všetkých darcov. Štúdie uverejnené v Spojených štátoch amerických poukazujú na podstatnú výhodu trojitej hormonálnej terapie s minimálnym rizikom. Multivariantné regresné analýzy na 18726 darcov s potvrdenou mozgovou smrťou poukázali na signifikantné zvýšenie využitia pečene, obličiek a srdca od darcov dostávajúcich trihormonálnu terapiu. Taktiež bolo poukázané na zlepšenie jednoročného prežívania obličkových štepov a pacientov s transplantovaným srdcom. Prospektívna randomizovaná štúdia však zatiaľ nebola realizovaná.

7.4 Starostlivosť o obličky

Obličky sú párový orgán s exkretčnou funkciou, ktorý veľmi citlivo reaguje na zmeny perfúzneho tlaku a na zmenu efektívneho cirkulujúceho objemu.

Ideálna diuréza u darcu je nad 1 ml/kg/hod. V intenzívnej starostlivosti o darcu orgánov sa môžeme stretnúť s dvoma krajnými prípadmi: anúriou a polyúriou. Môžu viesť k funkčnému aj štrukturálnemu poškodeniu obličiek a iných vitálne dôležitých orgánov.

U darcu vedíme presnú bilanciu tekutín a sledujeme hodinovú diurézu. Hodinové diurézy by nemali klesnúť pod 1 ml/kg/hod.

Zníženie diurézy je spôsobené najčastejšie dehydratáciou, ktorá môže vzniknúť:

- zvýšenou osmotickou diurézou následkom hyperglykémie s glykozúriou,
- poškodením vazomotorického centra následkom odumretia mozgového kmeňa s postupnou vazodilatáciou a zníženou periférnou rezistenciou,
- zvýšenými vodnými stratami na podklade vzniku diabetes insipidus,

- agresívnou proti edémovou liečbou pri mozgovom edéme.

Výskumy potvrdili, že opakované systémové hypotenzie výrazné zhoršujú perfúziu. Straty močom sa hradia hypotonickým roztokom NaCl (polovičný fyziologický roztok) so súčasným hradením ďalších minerálov, pretože sa môže objaviť aj pokles sérových hladín magnézia, kália, kalcia a fosforu. Ťažký stupeň dehydratácie pri neliečenom diabetes insipidus (DI) môže spôsobiť intracelulárny edém vo všetkých orgánových systémoch. Z týchto dôvodov kontrolujeme pravidelne centrálny venózný tlak (CVT), ionogram, sérovú osmolalitu a Astrup (ABB).

8 ISCHEMICKO - REPERFÚZNE POŠKODENIE

Vzniká po obnovení prietoku krvi ischemickým tkanivom. Miera poškodenia pri ischémii závisí od kapacity kolaterálneho riečiska, t. j. stupňa zásobovania kyslíkom a živinami, teploty, časového trvania a druhu tkaniva. V oblasti energetického metabolizmu dochádza vplyvom nedostatku kyslíka k prechodu získavania energie z oxidačnej fosforylácie na anaeróbnou glykolýzu v mitochondriách, čo vedie k vyčerpaniu zásob ATP a kreatínfosfátu. Reakcie citrátového cyklu sú atakované, pričom sa pyruvát redukuje na laktát. Hromadenie laktátu vedie k poklesu pH a metabolickej acidóze.

Už dávnejšie je známe, že mierny stupeň acidózy v ischemickom tkanive má protektívny efekt. Mierna acidóza má šetriaci vplyv na vyčerpanie zásob ATP, a to vďaka udržaniu funkčnosti membránových transportných systémov, ktoré pri hodnotách pH blížiacich sa k 7 udržiavajú dostatočný transmembránový protónový gradient. V stave prehlbenej metabolickej acidózy a poruchy bunkových transportných systémov dochádza k masívnemu vyplaveniu draslíka do extracelulárneho priestoru výmenou za influx kationov sodíka. Z cytoplazmatického retikula sa uvoľňuje kalcium, ktoré sa hromadí v cytozóle bunky. Nadmerné hromadenie vápnika v intracelulárnom kompartmente vedie k aktivácii kalcium dependentných proteináz, ktoré za hypoxických podmienok konvertujú xantíndehydrogenázu na xantínoxidázu.

Pri reperfúzii (za aeróbných podmienok) dochádza k masívnej tvorbe voľných kyslíkových radikálov pri konverzii hypoxantínu (produkt degradácie energetického ATP) na kyselinu močovú. Voľné kyslíkové radikály, ktoré sa tvoria vo zvýšenej miere v mitochondriách sú inaktivované antioxidačným systémom bunky, ktorý tvorí najmä superoxiddismutáza, glutatión peroxidáza, kataláza a skupina –SH látok, najmä redukovaný glutatión, čo má kľúčový význam pre prežitie bunky. Pri postischemickej reperfúzii dochádza k obnoveniu dodávky kyslíka a oxidačnej fosforylácie v bunkových organelách. Dochádza k tzv. kyslíkovému paradoxu t.j. tvorbe reaktívnych foriem kyslíka, ktoré prehlbujú poškodenie biomembrán. Pri reperfúzii sa postupne obnovujú funkcie membrán, dochádza k reaktivácii Na/K pumpy, Na/Ca pumpy, pričom hromadenie kalcia v cytozóle bunky môže mať za následok jej smrť. Ďalším mimoriadne dôležitým atribútom, ktorý má vplyv na stupeň poškodenia tkaniva je stav metabolicky aktívnej časti cievneho riečiska t. j. kapilár. Pri závažnej ischémii dochádza k edému endotelu, poruche syntézy NO a agregácii trombocytov. Bolo experimentálne dokázané, že plazma pri reperfúzii obsahuje solubilný faktor, ktorý

stimuluje tvorbu voľných kyslíkových radikálov, ide o de novo produkciu tromboxánu, aktiváciu a akumuláciu polymorfonukleárných buniek (PMN) a zvyšovanie permeability kapilár a edému endotelu. Na endotele sa v čase reperfúzie môžu exprimovať tzv. adhezívne molekuly označované ako ICAM-1 a E-selectin, ktoré zabezpečujú atrakciu PMN k endotelu . Pri reperfúzii dochádza k nadmernému hromadeniu PMN v ischemizovanom tkanive, ich predčasnej aktivácii a zvýšenej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka, čo vo zvýšenej miere zamestnáva už aj tak čiastočne vyčerpané antioxidantné mechanizmy. Antioxidantný efekt bol dokázaný aj u niektorých liekov, ktoré sa rutinne používajú v klinickej praxi, napr. epinefrine, dopamín, acetyl-karnitine, atď. Pre elimináciu týchto radikálov hrá mimoriadne dôležitú úlohu redukovaný glutatión.

Kľúčovým faktorom pri vplyve ischemicko-reperfúzne poškodenie (IRP) na mikrocirkuláciu je pokles perfúzneho tlaku. Stupeň poklesu tlaku determinuje aj ďalší rozsah poškodenia tkanív. Redukcia prietoku vedie k vazodilatácii. Zvyšuje sa tranzitný čas prechodu krvných elementov kapilármi, a tým aj intenzita interakcií medzi krvou a endotelom. Relatívnym vzostupom krvnej viskozity, zvýšeným obsahom fibrinogénu a zníženou plasticitou erytrocytov sa vytvárajú vhodné podmienky pre vznik mikrotrombov. Vďaka hypoxickému poškodeniu erytrocytov dochádza k uvoľneniu ADP, ktorý aktivuje trombocyty. Aktivované krvné doštičky reagujú s endotelom, pričom sa uvoľňuje tromboxán A₂ a 5HT, ktoré spôsobujú vazokonstrikciu. Vďaka predčasnej aktivácii polymorfonukleárných leukocytov a deštruktívnemu pôsobeniu ich enzymatickej výbavy (napr. elastáza, kolagenáza atď.) dochádza k prehĺbeniu poškodenia mikrocirkulácie. Zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov dochádza k dezintegrácii membrán. Cieľovou štruktúrou všetkých vyššie spomenutých dejov je cievny endotel. Dochádza k edému endotelu, zvýšenej permeabilite a následkom je redukcia lúmenu a zhoršená difúzia živín. Bludný kruh je uzavretý zhoršením ischemie.

Z pohľadu transplantácie obličky je IRP histopatologicky charakterizované zápalovou reakciou, tubulárnou nekrózou a fibrózou. Môže byť príčinou resp. podstatou akútneho renálneho zlyhania štetu, a súčasne je významným rizikovým faktorom chronického renálneho zlyhania štetu. Klinické štúdie dokázali vplyv IRP na akútnu rejekciu.

9 TECHNIKA ODBERU ORGÁNOV OD MŔTVÝCH DARCOV S MOZGOVOU SMRŤOU

9.1 Príprava

Pred začatím samotného odberu orgánov by mal chirurg skontrolovať:

- zázpisnicu o vyšetrení mozgovej smrti,
- krvnú skupinu,
- sérológiu,
- laboratórne parametre pre jednotlivé orgány,
- hemodynamickú stabilitu u darcu- nutnosť podávania vazopresorov,
- dĺžku pobytu na oddelení anestéziológie a intenzívnej medicíny,
- dávkovanie inzulínu,
- anamnézu,
- pokožku darcu- možnosť tumorov,
- vyšetrenie per rectum (u mužov vrátane prostaty),
- ak je k dispozícii realizovať peroperačný ultrazvuk pečene.

9.2 Technika odberu

V zásade existujú tri rôzne techniky odberu orgánov.

1. Odber orgánov s preparáciou za po prúšení

Využíva sa u nestabilných darcov. Táto technika minimalizuje dĺžku operačného času.

2. Odber orgánov s preparáciou za pred preruším obehu

Príprava orgánov k odberu sa realizuje pred kanyláciou a perfúziou. Existujú dôkazy, že tento typ preparácie spôsobuje vazospazmus ciev a dochádza k nedokrveniu brušných orgánov (predovšetkým pečene). Čas potrebný na obnovenie pôvodného stavu je od 30 do 60 min. Je to približne čas, ktorý potrebuje hrudníkový odberový tím pre preparáciu pľúc, resp. srdca. V prípade, že srdce aj pľúca sú kontraindikované k odberu a darca orgánov je stabilizovaný je odporúčané počkať vyššie uvedený čas.

3. Izolovaný odber obličiek

9.3 Odber orgánov s preparáciou po prerušení obehu

9.3.1 Incízia

Najlepší prístup pre odber orgánov (aj v prípade kontraindikácie srdca a pľúc) získame strednou torako-laparotómiou. Rez vedieme od jugula až po symfýzu. V prípade nestability darcu torakotómiu môžeme realizovať až po zahájení perfúzie. Pre čo najlepšiu hemostázu sa odporúča vykonať všetky incízie vrátane kožnej pomocou elektrokoagulácie.

- **Sternotómia a laparotómia**

Postup:

- 1) Tupá disekcia od jugulárnej jamky pod sternom až do subxyfoidálnej prekardiálnej oblasti.
- 2) Prerušenie retrojugulárneho ligamenta elektrokoaguláciou.
- 3) Sternotómia.
- 4) Hemostáza krvácania z hrudnej kosti pomocou kostného vosku.
- 5) Naloženie hrudného a brušného retraktora.
- 6) V prípade súhlasu odberového tímu pre srdce vykonáme otvorenie perikardu pozdĺžne od hrotu srdca až po vena anonyma.
- 7) Fixácia perikardu suprasternálne na kožu silónovým vláknom na oboch stranách.

9.3.2 Explorácia

Palpačná a vizuálna revízia hrudnej a brušnej dutiny za účelom vylúčenia patológie (najmä nádory / malignita, infekcie a zranenia).

9.3.3 Kanylácia a príprava orgánov k odberu

Expozícia aorta abdominalis (AA) /venae iliacae communis (VIC) a vena cava inferior (VCI).

- 1) prerušenie peritoneálnej duplikatúry distálneho ilea a céka,
- 2) kompletne odpreparovanie retroperitonea po mobilizácii pravého hemicolon a realizácii Kocherovho manévru,
- 3) kompletne obpreparovanie subhepatálnej VCI a aortálnej bifurkácie po horný okraj ľavej a pravej renálnej žily,
- 4) identifikácia bifurkácie aorty a proximálneho konca VIC.

CAVE: v 1-3 % môže dolná pólová vetva renálnej tepny vpravo odstupovať z a. iliaca comunis (AIC). V takomto prípade zavádzame kanylu do pravej AIC pod jej odstupom. Pod ľavú AIC podvlečíme silónové vlákno a dáme na pean za účelom neskoršieho ligovania, aby sa zabránilo strate perfúzneho roztoku do oblasti ľavej dolnej končatiny. Ligovanie ľavej AIC a následná kanylácia pravej AIC by mala byť realizovaná 3 minúty po podaní heparínu (dávkovanie 25 000 IU alebo 300 mg / kg telesnej hmotnosti).

5) obídenie aorty a prevlečenie dvoch silónových vlákien za účelom neskoršej fixácie perfúznej kanyly. V prípade nutnosti zachovania vena mesenterica inferior (VMI) - pri detskej a splitovej transplantácii pečene ju tiež obchádzame silónovým vláknom a počas odberu sa odoberá spoločne s aortálnym terčíkom, obídenie VCI a prevlečenie silónového vlákna (za účelom zabránenia spätnému toku krvi z dolných končatín pri perfúzii).

CAVE: V prípade ťažkej aterosklerózy v mieste tesne nad bifurkáciou aorty a AIC sa perfúzna kanyla zavádza do oblasti distálnej aorty. Ak však nie je použiteľná ani tá (ateroskleróza, aneurizma) je nutné zvážiť perfúziu cez hrudnú aortu za účelom prevencie tromboembólie alebo zlej kanylácie a tým aj perfúzie.

9.3.4 Preparácia hrudnej a brušnej aorty

V prípade samostatnej perfúzie hrudníkových a brušných orgánov (pri odbere srdca a pľúc) si musíme odpreparovať aortu tesne pod bránicou. Pred preparáciou tokakoabdominálnej časti aorty je nutné jemné palpačné vyšetrenie anatómie hepatálnej artérie.

Mobilizácia ľavého laloku pečene

Po kompletnom prerušení ľavého lig. triangulare hepatis spojeného s úplnou mobilizáciou ľavého laloku pečene pod bránicou dochádza k obnaženiu suprahepatickej VCI.

V tejto fáze operácie je nutné si overiť možný odstup ľavej akcesórnej hepatálnej artérie odstupujúcej z art. gastrica sinistra.

Mobilizácia aorty

Za účelom obnaženia aorty podbránične je nutné prerušenie hiatus diafragmaticus. Následne po odtiahnutí ezofágu doľava sa nám obnaží aorta. Incíziou periaortickej serózy

a tupou preparáciou obchádzame aortu a podvlečíme pevným silónovým vláknom za účelom neskoršieho kompletného klemovania pri prerušení obehu (cross-clamping). Počas preparácie podbráničnej aorty je nutné brať ohľad na možný odstup lumbálnych artérií. Pred zavedením perfúzných kanýl prichádza k operačnému stolu hrudníkový tím. Pri stole ostáva jeden chirurg ako asistent. Brušné orgány počas preparácie v hrudnej dutine sú chránené teplými vlhkými rúškami. Akonáhle je hrudníkový tím pripravený sa podá 25 000 IU (alebo 300 IU / kg telesnej hmotnosti) heparínu – najmenej však 3 min. pred kanyláciou.

9.3.5 Kanylácia

Prvým krokom je ligatúra VCI alebo distálnej aorty. Podviažeme ľavé spoločné bedrové tepny. Následne zavádzame perfúznú kanylu do oblasti aorty alebo pravej AIC- fixujeme ju pripraveným silónovým vláknom. Kanyla pred zavedením musí byť prepláchnutá perfúznym roztokom, odvzdušnená a jej distálny koniec klemovaný peanom.

Obrázok 1 Vypreparovanie vena cava inferior a brušnej aorty s identifikáciou cievneho zásobenia brušných orgánov a kanylácia distálnej aorty a vena cava inferior

9.3.6 Perfúzia

Po dohode s hrudníkovým tímom uvažujeme ligatúru na aorte podbránične, čím prerušujeme obeh. Súčasne púšťa klem z perfúznej kanyly zavedenej do distálnej aorty alebo pravej AIC. Následne priečne otvárame tesne nad bránicou suprahepatálnu VCI. Osobitná perfúzia pečene cez portálne žilové riečisko sa ukázala ako nebezpečná pri odbere pankreasu a tenkého čreva a súčasne nemá klinický prínos pre pečeň. V prípade ak transplantačné centrum pre pečeň trvá na perfúzii zavádzame kanylu do portálnej žily nad duodenom . V prípade odberu pankreasu a pečene je najvhodnejšie úplné prerušenie portálnej vény tesne pod kanylou aby sa zabránilo prípadnej obštrukcii pri odtoku krvi. So začiatkom perfúzie, je doporučené okamžité lokálne ochladenie všetkých brušných orgánov s chladným fyziologickým roztokom a / alebo jemnou ľadovou drťou. Počas perfúzie si identifikujeme ductus cysticus a ligujeme za účelom prevencie vytečenia žlče do žlčového stromu. Následne v prípade ak ešte odoberá hrudníkový tím otvárame ductus choledochus nad duodenom a pod tlakom prepláchneme viac ako 100 ml chladeného 0,9 % roztoku lidokaínu a následne ešte perfúznym roztokom. Preplach žlčových ciest je potrebný zopakovať na back table pred zabalením pečene.

9.3.7 „En bloc“ odber pečene a pankreasu

„En bloc“ odber pečene a pankreasu zahŕňa:

- incíziu bránice vľavo po ezofagus, vpravo po nadobličku- potrebné si je dávať pozor na možné poranenie kapsuly pravého laloku pečene
- ligovanie a prerušenie pravej gastroepiploickej a gastrickej artérie,
- prerušenie proximálneho duodena distálne v oblasti pyloru s použitím staplera, na prerušené konce dávame betadínové rúšky,
- ligatúru ľavej gastrickej artérie a vény,
- ligatúru a prerušenie inframezenterickej žily na distálnom okraji pankreasu, preparáciu a prerušenie supramezenterickej artérie a vény v oblasti D3 duodena pri spodnej časti hlavy pankreasu. Prerušenie mezenteriálneho kmeňa môžeme vykonať aj pomocou staplera. Distálna časť staplera by po naložení nemala byť príliš blízko spodnej časti processus uncinatus, aby sa zabránilo náhodnému poškodeniu resp. prerušeniu art. pankreatico-duodenalis.
- prerušenie proximálneho jejuna pomocou staplera distálne od ligamentum Treitz, betadínové rúšky na resekčné línie,
- prerušenie spleno-kolického ligamenta za účelom využitia sleziny ako držiaka pri odbere pankreasu,
- mobilizáciu zadnej steny pankreasu pomocou elektrokoagulácie,
- preparácia aortálnej časti supramezenterickej tepny za vizualizácie ľavej a pravej renálnej tepny,
- uvoľnenie infrahepatálnej v.cava inferior (VCI), ozrejmienie pravej a ľavej renálnej žily a následné prerušenie VCI tesne nad renálnymi žilami,
- rozpreparovanie pravej paravertebrálnej svalovej vrstvy a oddelenie pravej nadobličky
- rozpreparovanie ľavej paravertebrálnej svalovej vrstvy a oddelenie ľavej nadobličky,
- uvoľnenie bloku pečene s pankreasom je kompletne po oddelení prevertebrálneho spojivového tkaniva a po oddelení a. mesenterica superior - AMS s proximálnou časťou aorty vrátane truncus coeliacus.

9.3.8 En bloc odber obličiek

Bližšie popísaný v kapitole 9.5.9

9.3.9 Odber bedrových tepien a žíl

Odber iliackých vén a artérií pre potreby k transplantácii pečene, pankreasu a prípadne tenkého čreva sa realizuje až v 2. fáze po opracovaní pečene a pankreasu na pripravenom osobitnom inštrumentačnom stolíku. V prípade závažnej artériosklerózy sa dodatočne realizuje odber truncus brachiocephalicus.

Odber končí dôkladným a vodotesným uzatvorením torako-laparotómie s prelepením operačnej rany.

9.3.10 Rozdelenie pečene a pankreasu

Oddelenie pečene a pankreasu sa realizuje na osobitne pripravenom inštrumentačnom stolíku (back- table preparation) po explantácii obličiek.

Postup:

- oddelenie pečene a pankreasu začína rozdelením art. hepatica communis a art. mesenterica superior,
- ligatúra art. gastroduodenalis - AGD (k pankreasu) na hornom okraji hlavy pankreasu s následným prerušením AGD v mieste odstupe z art. hepatica communis,
- nasleduje prerušenie lienálnej artérie v blízkosti truncus coeliacus, distálny koniec si označíme prolénom,
- prerušenie portálnej žily nad sútokom lienálnej a supramezenterickej vény je dostatočné aj pre zachovanie portálnej vény pre pečeň aj pankreas,
- aberantná pravá hepatálna tepna môže odstupovať za portálnou vénou (v prípade ak aberantnú pravú hepatálnu tepnu ligujeme, a. mesenterica superior - AMS ponechávame s pankreasom),
- rozdelenie pečene a pankreasu končí podviazaním distálneho konca ductus choledochus a jeho prerušením. Odporúča sa opätovný preplach žlčových ciest perfúznym roztokom.

9.4 Odber orgánov s preparáciou pred prerušením obehu

Táto technika sa ukázala byť časovo náročnejšia. Spája sa s ňou vyššia miera rizika vyplývajúceho z poškodenia parenchýmu a ciev. Tiež je spájaná s nižšou funkciou pečene a pankreasu po transplantácii.

Postup pri tomto type odberu je zhodný s odberom pri „studenej“ preparácii do fázy obídienia podbráničnej časti aorty pevným silónovým vláknom.

Ďalší postup:

- preparácia hepatoduodenálneho ligameta (so zachovaním arteriálnej perfúzie distálnej časti žľčovodu) s identifikáciou gastroduodenálnej artérie a preparáciou art. hepatica communis proximálnym smerom,
- identifikácia art. gastrica sinistra a art. lienalis,
- ligatúra dct. cysticus (cholecystektómia sa vykonáva v transplantačnom centre),
- preparácia truncus coeliacus,
- preparácia proximálnej časti AMS.

Nasleduje hrudníkový tím a po ukončení ich prípravy sa aplikuje 25 000 IU heparínu (alebo 300 IU / kg telesnej hmotnosti) 3 min. pred zavedením perfúznej kanyly. Kanylu zavádzame do pravej AIC alebo distálnej aorty – distálnu časť klemujeme. Po dohode s hrudníkovým tímom zatiahnutie ligatúry subdiafragmatickej aorty, uvoľnenie klemu na perfúznej kanyle a spustenie perfúzie. V prípade, že sa nerealizuje odber tenkého čreva a / alebo pankreasu je možné realizovať perfúziu pečene aj cez portálnu venu.

CAVE: nízky perfúzny tlak, aby sa zabránilo poškodeniu pečeneých sinusov.

Za účelom uvoľnenia pečene spolu s pankreasom prerušujeme staplerom proximálne duodenum v tesnej blízkosti pyloru. Následne staplerom prerušujeme mezenterálny koreň smerujúci do čreva. Miesto prerušenia by nemalo byť príliš blízko processus uncinatus aby sa zabránilo náhodnému poškodeniu resp. prerušeniu pankreartiko-duodenálnej artérie. Staplerom prerušujeme aj proximálnu časť jejuna tesne pod lig. Treitz.

9.4.1 Odber pečene**Postup:**

- prerušenie AGD a označenie distálnej časti (smerom k pankreasu),
- prerušenie art. lienalis a označenie distálnej časti (smerom k pankreasu),
- excízia truncus coeliacus s aortálnym terčíkom / alebo proximálnou časťou aorty,
- prerušenie portálnej žily a označenie distálnej časti (smerom k pankreasu),
- prerušenie infrahepatálnej VCI tesne nad ľavou renálnou žilou,
- dokončenie odberu pečene s bránicou - odberová línia by mala ísť cez pravú nadobličku a okolo suprahepatálnej VCI.

Pečeň musí byť následne uskladnená v miske so studenou vodou a ľadovou drťou, zabalená v studenej rúške.

9.4.2 Odber bedrových tepien a žíl

Neodlišuje sa od odberu pri prerušenom obehu (kapitola 9.3.9). Realizuje sa až po explantácii a opracovaní všetkých orgánov určených k odberu.

9.4.3 Back- table preparácia

Všetky orgány sú po explantácii opätovne perfundované na osobitnom inštrumentačnom stolíku a prezreté za účelom vylúčenia poškodenia kapsuly, parenchýmu a cievneho zásobenia.

9.5 Izolovaný odber obličiek

9.5.1 Príprava

Pred začatím samotného odberu orgánov by mal chirurg skontrolovať:

- identifikáciu darcu (zabezpečuje transplantačný koordinátor),
- úmrtný list,
- zápisnicu o mozgovej smrti,
- potvrdenie z registra nedarcov (závislé od zákonov daného štátu),
- krvnú skupinu,
- sérológiu,
- laboratórne parametre,
- anamnézu,
- rádiologické vyšetrenia,
- liekovú anamnézu (predovšetkým použitie katecholamínov atď.),
- diurézu.

9.5.2 Technika odberu

9.5.2.1 Incízia

Najlepší prístup získame strednou laparotómiou, ktorú vedieme od processus xiphoideus po symfýzu. V prípade ak je pacient obézny doplníme torakotómiu.

9.5.2.2 Explorácia

Po prerušení lig. teres hepatis a lig. falciforme palpačne a vizuálne vyšetrujeme dutinu brušnú za účelom vylúčenia patológie (najmä nádory / malignita, infekcie a zranenia).

9.5.2.3 Kanylácia a preparácia

Začína expozíciou brušnej aorty a spoločných ilických tepien na oboch stranách.

Postup:

- 1) preklopenie pravého hemicolon doľava a postupné prerušenie zadného retroperitonea (avaskulárna zóna) v priebehu colon ascendens a transversum až k hilu pečene,
- 2) bezpečná identifikácia močovodu,
- 3) Kocherov manéver,
- 4) vypreparovanie VCI od bifurkácie až po renálne vény,
- 5) obídenie VCI hrubým silónovým vláknom nad odstupmi renálnych žíl,
- 6) vypreparovanie aortálnej bifurkácie a spoločných ilických tepien,

CAVE: až u 3 % darcov môže dolná pľúčková artéria obličky odstupovať z AIC.

Prednú stenu aorty uvoľňujeme až po odstup AMS. Pri preparácii si musíme dávať pozor na odstup ľavej renálnej vény z AIC, ktorá priebeha nad aortou.

- 7) obídenie AMS pevným silónovým vláknom a ligatúra a.mesenterica inferior (AMI),
- 8) obídenie AIC bilaterálne, na oboch stranách naloženie distálnej ligatúry, vpravo podvlečenie pevného silónového vlákna (za účelom neskoršej fixácie perfúzne kanyly).

9.5.2.4 Kanylácia

Pred zavedením perfúzne kanyly do AIC vpravo alebo distálnej aorty (pod odstupom AMI) musíme kanylu napojiť na perfúzny roztok, prepláchnuť a odvzdušniť. Pred kanyláciou je potrebné si overiť odstup dolných pľúčkových artérií obličiek. Distálnu časť kanyly klemujeme peňom aby sa zabránilo úniku krvi pred spustením perfúzie. Následne zavádzame kanylu, ktorú pevne fixujeme pripraveným silónovým vláknom.

9.5.2.5 Perfúzia

- 1) Obídenie aorty nad odstupom AMS, prevlečenie pevného silónového vlákna. Ligatúra AMS. Obídenie aorty za účelom jej klemovania môžeme vykonať aj pod bránicou:

mobilizujeme ľavý lalok pečene prerušením lig. triangulare hepatis (CAVE: prítomnosť aberantnej pečenej tepny), následne prerušíme hiatus diafragmaticus a po odtiahnutí ezofágu sa nám obnaží aorta. Incíziou periaortickej serózy a tupou preparáciou ju obchádzame a podvlečíme pevným silónovým vláknom. Počas preparácie podbráničnej aorty je nutné brať ohľad na možný odstup lumbálnych artérií.

- 2) podanie heparínu (300 IU / kg telesnej hmotnosti),
- 3) ligatúra a/alebo klem na aortu nad odstupom AMS, resp. podbránične,
- 4) ligatúra VCI v blízkosti bifurkácie,
- 5) spustenie perfúzie (teplota perfúzneho roztoku 4°C) cez perfúznú kanylu zavedenú do pravej AIC resp. distálnej aorty,
- 6) otvorenie VCI nad ligatúrou a aspirácia venózne krvi. Je možné aj zavedenie odvodnej kanyly- za účelom odvedenia krvi mimo dutinu.
- 7) okamžitá aplikácia ľadovej drte do dutiny brušnej za účelom chladenia orgánov s následnou kontrolou ich perfúzie.

9.5.3 Odber obličiek

- 1) po ukončení perfúzie otvárame aortu ventrálne od distálnej ligatúry až po renálne vény.

CAVE: prítomnosť atypicky prebiehajúcej ľavej renálnej artérie nad VCI.

- 2) prerušenie VCI nad odstupom renálnych vén,

Po identifikácii všetkých hlavných renálnych vén, pravú renálnu venu ponechávame aj s časťou VCI.

- 3) prerušenie ľavej renálnej vény pri odstupe z VCI,
- 4) lokalizácia ústia renálnych tepien.

Po odpreparovaní všetkých renálnych ciev môže realizovať aj spoločný odber obličiek – „en block“ (obrázok 2)

CAVE: odstup možných atypických renálnych artérií medzi odstupom AMS a lumbálnymi artériami.

- 5) prerušenie zadnej steny aorty medzi bedrovými tepnami,
- 6) odpreparovanie oboch renálnych artérií s časťou aorty laterálne,
- 7) explantácia obličky, vrátane tukového obalu, cievnych štruktúr a močovodu (močovod oddeľujeme v tesnej blízkosti MM). Každú obličku vkladáme do osobitnej nádoby s ľadovou drťou zabalenú v studenej rúške.

9.5.4 „En block“ odber obličiek

Po identifikácii všetkých renálnych vén pokračujeme v odbere odpreparovaním colon sigmoideum a ľavého mezocolon, ktoré dvíhame proximálne. Následne si odpreparujeme oba močovody a prerušujeme ich tesne nad močovým mechúrom. Oba močovody zdvíhame proximálne spolu s VCI a distálnou aortou. Následne disekciou retroperitoneálneho tkaniva postupne uvoľňujeme obe obličky. Oddelenie obličiek realizujeme na osobitnom inštrumentačnom stolíku („back table“ preparácia) oddelením ľavej renálnej vény s malou časťou VCI. Väčšiu časť VCI ponechávame s pravou renálnou vénou. Následne obličky otočíme a prerušíme zadnú stenu aorty medzi odstupmi lumbálnych artérií. Rozdelenie obličiek je ukončené prerušením prednej steny aorty za priamej vizuálnej kontroly odstupu renálnych artérií a prípadných aberantných artérií. Po oddelení obličiek je nutné skontrolovať perfúziu a prípadné poranenie cievnych štruktúr.

V prípade darcov do 5 rokov by mali obličky byť odobraté "en block", vrátane brušnej aorty a dolnej dutej žily a bez ich následnej separácie.

9.5.5 Kontrola obličky darcu a jej príprava na transplantáciu (back-table preparation)

Preparácia obličky od mŕtveho darcu je dôležitá z pohľadu minimalizácie pooperačných komplikácií. Kontrolu a prípravu obličky na transplantáciu robíme za sterilných podmienok na operačnej sále ešte pred vlastným zákrokom. Obličku ponechávame ponorenú do ľadovej drte a pracujeme na osobitne pripravenom inštrumentačnom stolíku:

1. Identifikujeme cievne štruktúry v hile obličky.
2. Odstránime nadbytočný tuk z prednej a zadnej plochy obličky a zvyšky nadobličky z oblasti horného pólu. Tuk v oblasti „zlatého trojuholníka“, čo je oblasť medzi dolným pólom, močovodom a hilom obličky, nechávame intaktný (obrázok 3). Tu odstupujú z renálnych ciev artérie a vény, zásobujúce ureter a panvičku. Porušenie týchto ciev má za následok urologické komplikácie po transplantácii.
3. Obličku otočíme tak, že sa pozeráme na jej zadnú plochu a očistíme renálnu artériu od

odstupu z aorty smerom do hilu. Upravíme aortálny terčik tak, aby tvoril 1 – 3 mm široký lem okolo otvoru renálnej artérie. Vždy skontrolujeme celistvosť intimy artérie a prítomnosť akcesórnych artérií, ktoré by vyžadovali rekonštrukciu. Pokiaľ sú akcesórne artérie nepoškodené a nie sú príliš ďaleko od ústia hlavnej artérie, môžeme ich ponechať na spoločnom terčíku. Ak je vzdialenosť príliš veľká, nechávame ich samostatne na terčíkoch z aorty. Ak sú akcesórne artérie porušené alebo oddelené od aortálneho terčika, môžeme ich našiť do hlavnej artérie end to side, alebo ich rekonštruujeme pomocou autotransplantátu arteria epigastrica inferior alebo vena saphena magna (obrázok 4). Rekonštruujeme aj malé artérie, pretože v obličke sú renálne artérie konečné. Ligatúra takejto artérie vedie k nekróze príslušnej časti parenchýmu obličky, čo má za následok masívnu hematúriu a často až stratu transplantovanej obličky.

4. Obličku otočíme tak, aby sme sa pozerali na jej prednú plochu a skontrolujeme spoľahlivosť ligatúr, nepoškodenosť steny renálnej vény a prítomnosť anomálnych vén. Anomálie venózneho systému sú podstatne zriedkavejšie ako arteriálneho a vyskytujú sa častejšie na pravej obličke. Problémom je často krátka renálna vena vpravo. Najmä u mužov a u obéznych pacientov sú technické problémy pri našívaní venóznej anastomózy aj napriek uvoľneniu v. iliaca externa a ligatúre v. iliaca interna. V takýchto prípadoch, pokiaľ pri odbere bola ponechaná časť v. cava inferior, môžeme z nej vytvoriť pomocný venózny konduit. Takto môžeme bezpečne a bez ťahu našiť venóznú anastomózu pri akýchkoľvek anatomických pomeroch u príjemcu (obrázok 5).

5. Ak nebola robená biopsia obličky počas odberu, urobíme ju teraz. Urobíme klinovú excíziu na konvexite obličky a ranu suturujeme monofilamentným vláknom s atraumatickou ihlou. Vzorky môžeme odobrať aj bioptickou ihlou, ktorá sa bežne používa pri perkutánných biopsiách obličiek. Ureter nepreparujeme, aj keď je okolo neho viac tuku, aby sa nepoškodilo jeho krvné zásobenie. Lepšie je nadbytočný tuk odstrániť až počas transplantácie po definitívnom overení prekrvenia močovodu.

Takto ošetrované a pripravené obličky uložíme naspäť do roztoku s ľadovou drťou až do transplantácie.

10 ZARADENIE PACIENTA NA ČAKACIU LISTINU NA TRANSPLANTÁCIU OBLIČKY

Čakateľom na obličku sa stáva ten pacient s chronickým zlyhaním obličiek, ktorý s transplantáciou súhlasí, a u ktorého je transplantácia medicínsky možná. Podmienkou je zdravotný stav, ktorý umožňuje aby pacient zvládol transplantáciu a potransplantačné obdobie. Je potrebné vylúčiť závažnejšie postihnutie srdca a pľúc, práve prebiehajúce závažné infekčné alebo nádorové ochorenie, u diabetických pacientov syndróm diabetickej nohy, a psychiatrické ochorenie, ktoré by ohrozovalo dodržiavanie liečebného režimu. Ak je transplantácia možná, pacient je zaradený na čakaciu listinu. Zaradenie indikuje jeho ošetrojúci lekár v dialyzačnom stredisku. Čakacia listina pacientov nepredstavuje jednoduchý poradovník. Ku každej odobratej obličke sa vyberá čakateľ podľa presne stanovených kritérií, ktoré navrhuje a schvaľuje Slovenská transplantologická spoločnosť. Medzi hlavné kritériá patrí zhoda v krvnej skupine, zhoda v HLA antigénoch, senzibilizácia pacienta - protilátky proti lymfocytom a doba čakania na obličku. Konkrétny výber párov darca príjemca vykoná počítač, ktorý má zadaný algoritmus podľa stanovených kritérií. Cieľom je vybrať pacienta s najlepšou pravdepodobnosťou dlhodobého prežitia transplantovaného orgánu. Takto sa môže stať, že jeden čaká na obličku niekoľko týždňov a iný - niekoľko rokov. Prednosť v poradí majú tzv. urgentní pacienti, ktorí sú v bezprostrednom ohrození života. Osobitnou skupinou sú tiež malé deti.

10.1 Preemptívna transplantácia obličky

Pri plánovaní náhrady funkcie obličiek u pacienta s pokročilým štádiom chronického ochorenia obličiek je potrebné rešpektovať dôkazy o tom, že transplantácia obličky predstavuje najúčinnnejšiu liečbu pacientov s chronickým zlyhaním obličiek. Väčšinou sa pacienti dostávajú do transplantačného programu až po určitom čase strávenom na dialýze. Najlepšie výsledky majú však transplantácie, ktoré sa uskutočnia ešte pre začatím dialyzačnej liečby – teda preemptívna transplantácia obličky. Tento typ transplantácie sa uskutočňuje v dobe, keď je isté, že za krátky čas bude potrebné začať dialýzu.

Preemptívna transplantácia obličky má nasledujúce výhody:

- nižšia mortalita po transplantácii,
- dlhšie prežívanie štep s skorom aj dlhodobom potransplantačnom období,
- výborné výsledky u pediatrických pacientov,

- nie je potrebný cievny prístup pre dialýzu,
- významné skrátenie čakacej doby na transplantáciu.

Pravdepodobne najdôležitejším priaznivým faktorom preemptívnych transplantácií obličiek je zníženie mortality a v dôsledku toho aj zlyhanie štep. Zlyhanie štep v neskorom potransplantačnom období je z veľkej časti spôsobené úmrtím príjemcu s funkčným štepom. Chronické zlyhanie obličiek negatívne ovplyvňuje aj progresiu kardiovaskulárnych ochorení. V priebehu dialyzačnej liečby dochádza k ďalšej progresii aterosklerózy. Okrem uvedeného dochádza u pacientov v chronickom dialyzačnom programe aj k prechodnej ischémii myokardu, poklesu ejekčnej frakcie a po určitej dobe sa rozvíjajú aj štrukturálne zmeny myokardu. Zvýšené kardiovaskulárne riziko ostáva aj po transplantácii obličky. Preemptívnu transplantáciu sa však toto riziko výrazne znižuje.

V Slovenskej republike je možné zrealizovať preemptívnu transplantáciu obličky len od žijúceho darcu. Kritéria pre príjemcu pre preemptívnu transplantáciu obličky:

- chronické ochorenie obličiek s odhadom potreby dialýzy do 3 mesiacov,
- glomerulárna filtrácia $\leq 0,17$ ml/s.

10.2 Príprava príjemcu na transplantáciu obličky

Pacienti s chronickým ochorením obličiek majú väčšinou ďalšie ochorenia, ktoré môžu v prípade transplantácie (s užívaním imunosupresívnej liečby) zapríčiniť život ohrozujúce komplikácie. Cieľom vyšetrení pred zaradením do čakacej listiny je preto minimalizovať riziko závažných potransplantačných komplikácií. Preto by do čakacej listiny nemali byť zaradení pacienti, u ktorých vieme odhadnúť predpokladanú dĺžku života (pacienti s pokročilou aterosklerózou, malignitou alebo závažnou chronickou infekciou). Ako bolo spomenuté vyššie, čas strávený na dialýze je nezávislým rizikovým faktorom, ktorý zvyšuje mortalitu pacientov ako aj prežívanie štep. Preemptívnu transplantáciu obličky v Slovenskej republike je však možné uskutočniť len od žijúceho darcu. V prípade, že príjemca nemá vhodného žijúceho darcu, transplantácia obličky od mŕtveho darcu sa môže uskutočniť len v tom prípade, že potenciálny príjemca je zaradený do chronického hemodialyzačného programu.

10.3 Kardiovaskulárne ochorenia potenciálnych príjemcov

Pacienti s chronickým ochorením obličiek resp. so zlyhaním obličiek v dialyzačnom programe majú vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, a preto je nutné vyšetriť kardiovaskulárny systém ešte pred zaradením pacienta na čakaciu listinu.

Základným vyšetrením u všetkých potenciálnych príjemcov je echokardiografické vyšetrenie, samozrejmosťou je EKG vyšetrenie a RTG vyšetrenie srdca a pľúc. Normálny echokardiografický nález (resp. fyziologický EKG krivky) však nevylučuje ischemickú chorobu srdca. Preto je vhodné u každého pacienta zhodnotiť mieru rizika kardiovaskulárnych ochorení. V najnižšom riziku sú muži mladší ako 45 rokov a ženy mladšie ako 55 rokov, pacienti s negatívnou anamnézou pre kardiovaskulárne ochorenia alebo pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory viac ako 50 %. V strednom riziku sú muži starší ako 45 rokov a ženy staršie ako 55 rokov alebo pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory menej ako 50 %. V tomto prípade je vhodné doplniť základné vyšetrenia aj o ergometrické vyšetrenie (resp. scintigrafiu myokardu). Pacienti vo vysokom riziku sú tí, ktorí majú klinické prejavy ischemickej choroby srdca, pozitívnu anamnézu pre kardiovaskulárne ochorenia alebo pacienti s diabetes mellitus. U týchto pacientov je pred zaradením na čakaciu listinu indikované koronarografické vyšetrenie.

U všetkých pacientov je vhodné vyšetrenia (echokardiografia, EKG, RTG vyšetrenie resp. ergometria) opakovať jedenkrát za 12 mesiacov. V prípade, že koronarografický nález bol indikovaný na revaskularizáciu resp. na konzervatívny postup, je indikovaná rekonarografia po 12. mesiacoch. Ak bol koronarografický nález negatívny, v tomto prípade rekonarografia nie je nutná.

10.4 Cieвне komplikácie potenciálnych príjemcov

Pacienti s obličkovým zlyhaním majú často závažné aterosklerotické postihnutie. Dôležité je klinické vyšetrenie arteriálneho systému a v prípade pochybností doplniť doppler ultrasonografiu prípadne CT angiografické vyšetrenie. Jednolivé nálezy je potrebné konzultovať s chirurgom, ktorý rozhodne, či je alebo nie je indikovaná revaskularizácia.

10.5 Urologické komplikácie potenciálnych príjemcov

Natívna nefrektómia pred transplantáciou (unilaterálna alebo bilaterálna) je indikovaná u pacientov s autozómovo dominantne dedičnou polycystickou chorobou obličiek, u ktorých sú prítomné závažné, rekurujúce komplikácie. Taktiež je vhodné zrealizovať

unilaterálnu nefrektómiu natívnej polycystickej obličky v prípade, že nie je priestor pre transplantovanú obličku.

Urologické vyšetrenie vrátane vyšetrenia PSA je potrebné u mužov starších ako 60 rokov. V prípade mladších potenciálnych príjemcov (resp. detí) v vrodenými anomáliami močových ciest je taktiež nutné zrealizovať kompletne urologické vyšetrenie.

10.6 Chronické infekcie potenciálnych príjemcov

V prípade chronických hepatítid rozhoduje o schopnosti podstúpiť transplantáciu hepatológ. V prípade dekompenzovanej cirhózy pečene je transplantácia kontraindikovaná, vzhľadom k potransplantačne podávanej imunosupresie, ktorá pečenné ochorenie môže zhoršiť.

Pacienti s chronickou aktívnou hepatítidou B bez cirhózy pečene by mali byť pred transplantáciou liečení (lamivudínom) a profylaxia týmto preparátom je nutná aj po transplantácii – ak vírus replikuje. Pacienti s replikujúcim vírusom hepatitídy C bez cirhózy sú pred transplantáciou liečení interferónom.

10.7 Obezita u potenciálnych príjemcov

Obezita je v prípade transplantácie obličky veľmi vážne ochorenie a to predovšetkým z dôvodu dlhšie hojenia operačnej rany. Chirurgický výkon býva komplikovaný a dlhší. Jednoznačné stanovisko k možnosti resp. nemožnosti zaradenia pacienta na čakaciu listinu z dôvodu obezity musí dať transplantačný chirurg avšak za kontraindikáciu môžeme považovať BMI > 35 kg/m².

10.8 Malígne ochorenia potenciálnych príjemcov

Malignita pred transplantáciou obličky nepredstavuje jednoznačnú kontraindikáciu. Pacient s anamnézou malígneho ochorenia však musí mať ukončenú onkologickú liečbu. Od ukončenia liečby po zaradenie na čakaciu listinu je nutné počkať 2-5 rokov (v závislosti od typu nádoru). Bezprostredne pred samotným zaradením na čakaciu listinu je ešte potrebné onkologické vyšetrenie s vylúčením prítomnosti pôvodného malígneho ochorenia alebo metastáz.

11 ALOKÁCIA OBLIČIEK

Alokácia orgánov je jednou z najviac diskutovaných etických otázok transplantlačnej medicíny. Vzhľadom k diskrepancii medzi veľkým počtom pacientov čakajúcich na transplantáciu a výrazne menším počtom orgánov vhodných na transplantáciu nemôže orgán dostať každý pacient, ktorý naň čaká. Všeobecne možno povedať, že princíp alokácie obličiek je založený na princípe spravodlivosti a na medicínskych kritériách. Cieľom je dať obličku čakaťovi, ktorý má teoreticky nádej na najdlhšiu funkciu alebo tomu, u ktorého je dĺžka čakania z rôznych medicínskych dôvodov obmedzená. Vo väčšine krajín existuje tzv. bodový systém. Napríklad v Spojených štátoch amerických je najviac bodov pridelených deťom, čakaťom s vysokými cytotoxickými protilátkami a tiež je významne bodovo ohodnotená dĺžka čakania. Najvyššie bodové ohodnotenie majú žijúci darcovia obličiek, u ktorých došlo v rôznom časovom období po darovaní obličky k zlyhaniu solitárnej obličky.

Pre potreby výberu príjemcu je stanovený tzv. index kompatibility. Na základe rôznych kombinácií nezhody v šiestich antigénoch darcu a príjemcu bolo vytvorených 27 indexov kompatibility. Ideálna je situácia, kedy sú príjemca a darca zhodní, to znamená, že sa ani v jednom so šiestich antigénov nelíšia a ich index kompatibility je rovný 0. Naopak, index kompatibility 26 popisuje situáciu, kedy darca a príjemca nemajú žiadnu zhodu.

11.1 Pravidlá pre alokáciu obličiek v Slovenskej republike

Základné charakteristiky alokácie obličiek na Slovensku sú zhrnuté vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva z 30. apríla 2010 (čiasťka 7-11, ročník 58).

Algoritmus výberu príjemcu na transplantáciu obličky od mŕtveho darcu:

Výber príjemcu na transplantáciu obličky je skórovací systém, ktorý sa riadi definovanými kritériami výberu a je včlenený do TISS (transplantačný informačný systém).

Kritériá výberu sú:

- krvnospinová kompatibilita bez ohľadu na Rh faktor
- negatívna krížová skúška (crossmatch),
- stupeň zhody v HLA („Human Leucocyte Antigen“)antigénach,
- stupeň imunizácie proti transplantačným antigénom,
- vekový rozdiel medzi darcom a príjemcom,
- doba čakania kandidáta na transplantáciu,

- pacient vo veku do 18 rokov je uprednostnený pred pacientom starším ako 18 rokov,
- naliehavosť transplantácie.

Ak sa v transplantáčnom centre odoberú dve obličky a ak príjemca spĺňa uvedené medicínske kritériá, jedna oblička je transplantovaná v transplantáčnom centre, kde sa uskutočnil odber a druhá oblička je alokovaná podľa výberového algoritmu TISS. Pri odbere len jednej obličky sa pri splnení medicínskych kritérií uprednostňuje transplantácia pacienta z čakacej listiny transplantáčného centra, v ktorom sa uskutočnil odber. Uvedené platí okrem prípadu, ak je vo výbere pacient s indexom kompatibility 0.

11.2 Kontraindikácie zaradenia pacienta na čakaciu listinu na transplantáciu obličky

Absolútne kontraindikácie zaradenia pacienta sú:

- aktívne onkologické ochorenie; pacient sa považuje vo vybraných typoch malignít za onkologicky vyliečeného, ak je päť rokov od ukončenia liečby a je bez recidívy onkologického ochorenia,
- aktívna systémová infekcia
- zdravotný stav s očakávaným prežitím kratším ako dva roky
- HIV pozitivita

Relatívne kontraindikácie zaradenia pacienta sú:

- cirhóza pečene (zvážiť kombinovanú transplantáciu pečene a obličky),
- primárna hyperoxalúria I. typu (zvážiť kombinovanú transplantáciu pečene a obličky),
- psychosociálna instabilita a non-compliance,
- body mass index nad 35 kg/m^2 ,
- aktívna hepatitída.

12 TRANSPLANTAČNÁ IMUNOBIOLOGIA

12.1 Antigénne a imunokompetentné elementy darcu a príjemcu

Endotelové glykoproteíny – glykolipidy charakterizujúce krvné skupiny systému AB0 sú bežne exprimované na bunkách a organizmus tvorí protilátky proti karbohydrátovým determinantom tých znakov, ktoré nie sú telu vlastné. To znamená, že jedinci s krvnou skupinou A a B nesú na povrchu svojich buniek príslušné glykolipidy – aglutinogény (A alebo B), jedinci s krvnou skupinou AB exprimujú obidva znaky a bunky jedincov s krvnou skupinou 0 nemajú na svojom povrchu žiadny znak. Z uvedeného vyplýva aj prítomnosť jednotlivých protilátok proti glykoproteínom. Jedinci s krvnou skupinou 0 majú protilátky proti obojm glykoproteínom, osoby s krvnou skupinou AB nemajú žiadnu z týchto protilátok a jedinci s krvnou skupinou A a B nesú protilátky proti opačnému znaku. Tieto znaky sú exprimované na bunkách cievnej steny a preto je inkompatibilita v systéme AB0 podkladom pre okamžitú depozíciu týchto protilátok s následnou trombózou ciev aj štepu. Preto príjemcovia so skupinou 0 môžu prijať orgán len od darcov s krvnou skupinou 0, príjemcovia s krvnou skupinou A a B môžu prijať orgán od osôb tej istej krvnej skupiny a od osôb s krvnou skupinou AB a nakoniec príjemcovia s krvnou skupinou AB môžu prijať orgány od všetkých bez ohľadu na krvnú skupinu.

Hlavný histokompatibilný komplex tvoria antigény zodpovedné za odmietnutie geneticky odlišného tkaniva - tzv. histokompatibilné antigény, ktoré sú produktom histokompatibilných génov. Hlavný komplex tkanivovej zlučiteľnosti (major histocompatibility complex – MHC), ktorý je u človeka označovaný ako HLA komplex (human leukocytes antigens), sa nachádza na krátkom ramienku 6. chromozómu a má tri oblasti. V prvej a druhej oblasti sú gény kódujúce HLA antigény prvej a druhej triedy, v tretej oblasti sa nachádzajú gény komplementu a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF – α) a ďalšie gény, ktoré sú od HLA génov štrukturálne a funkčne odlišné. Medzi HLA antigény I. triedy patria vysoko polymorfné (a vysoko imunogénne) glykoproteíny HLA-A, HLA-B, HLA-C a ďalej päť menej polymorfných a menej imunogénnych molekúl HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H a HLA-J. Molekuly II. triedy sú zložené z dvoch nekovalentne spojených transmembránových reťazcov α a β . Medzi HLA antigény II. triedy patria vysoko polymorfné antigény HLA-DP, HLA-DQ a menej polymorfné HLA-DR a HLA-DZ.

Antigény I. triedy sú za normálnych okolností exprimované na všetkých jadrových bunkách, zatiaľ čo antigény II. triedy sú vyjadrené iba na antigén-prezentujúcich bunkách

(APC), ako sú dendritické bunky, makrofágy, B-bunky, aktivované T-bunky. Gény HLA sú veľmi variabilné. Dedí sa ako celá sada alebo haplotyp. Pretože každý jedinec má 2 sady chromozómov, jedna sada pochádza od otca a druhá od matky. HLA alely majú kodominantú expresiu, to znamená, že ak nie je prítomná genetická porucha, dochádza vždy k expresii oboch alel.

Základnou funkciou HLA molekúl je prezentovať peptidové fragmenty rôznych intracelulárnych a extracelulárnych antigénov imunitnému systému (T – bunkám). HLA antigény pôsobia ako „reštrikčné elementy“, ktoré imunitný systém rozpoznávajú spolu s peptidmi pochádzajúcimi z cudzích alebo vlastných antigénov. Tento fenomén známy ako MHC reštrikcia určuje základnú charakteristiku špecifickej imunitnej odpovede voči všetkým antigénom.

Vedľajší histokompatibilný komplex(minor histocompatibility complex – mHC) predstavuje v súčasnosti 80 rôznych lokusov. Antigény mHC sú malé endogénne polypeptidy, ktoré sa môžu naviazať na príslušné miesto pre antigén na HLA molekule a spustiť T-bunkovú odpoveď aj medzi HLA identickými osobami. Zatiaľ čo HLA antigény môžu spustiť T aj B-lymfocytovú odpoveď, mHC antigény spúšťajú výhradne T-lymfocytovú imunitnú odpoveď. Antigény vedľajšieho histokompatibilného systému hrajú významnú úlohu hlavne v iniciácii rejekcií štepov od živých darcov s kompletnou HLA zhodou.

12.2 Antigénne a imunogénne bunky darcu

Funkčné bunky štepu

Transplantovaný orgán predstavuje komplex štruktúr, ktoré sú tvorené veľkým počtom rôznych bunkových typov. Tieto funkčné bunky (napr. tubulárne a glomerulárne bunky) exprimujú na svojom povrchu malé množstvo HLA molekúl I. triedy a žiadne alebo len výnimočne HLA molekuly II. triedy. Táto nízka expresia molekúl HLA vysvetľuje nízku imunogenicitu týchto buniek. Vzhľadom k tomu, že na povrchu funkčných buniek sú málo exprimované aj akcezné molekuly, tieto elementy dokonca blokujú aktiváciu T-buniek.

Endotelové bunky

Dôležitou štruktúrou parenchymatóznych orgánov sú cievy. Endotelové bunky nepredstavujú len výstelku ciev, ale zároveň aktívne ovplyvňujú migráciu buniek z krvného riečiska do tkaniva a z tkaniva. Obvykle sú endotelové bunky v kľudovom štádiu, aktivujú ich cytokíny alebo sú aktivované kontaktom s bunkami v krvnom riečisku. Na povrchu

endotelových buniek sa exprimujú adhezívne molekuly – selektíny, vplyvom ktorých leukocyty rolujú pozdĺž cievnej steny. V prípade aktivácie endotelových buniek sa exprimujú na ich povrchu ďalšie adhezívne molekuly – integríny, ktoré sa už zúčastňujú na pevnejšej väzbe leukocytov. Vplyvom ďalších dejov leukocyt transmigruje do perivaskulárneho tkaniva. Cytokíny ovplyvňujú expresiu adhezívnych molekúl a zvyšujú expresiu molekúl HLA I. a II. triedy na povrchu endotelových buniek. Takto aktivované bunky sú vysoko antigénne.

Tkanivové leukocyty

Veľmi významnou zložkou transplantovaného orgánového štepu sú intersticiálne leukocyty tzv. „passengers leukocytes“. Tieto vysoko imunogénne elementy – najčastejšie ide o dendritické bunky a makrofágy, sú dôležitým podkladom pre iniciálnu fázu rejekcie. Na svojom povrchu nesú veľký počet molekúl HLA I. a II. triedy, a to hlavne po expozícii zápalových cytokínov interferónu gama (IFN- γ) a TNF- α . Tieto bunky sú schopné spracovať a prezentovať antigén a majú na svojom povrchu kompletnú výbavu kostimulačných molekúl.

12.3 Iniciálna fáza imunitnej odpovede proti alotransplantátu

V odpovedi proti transplantovanému orgánu alebo tkanivu sa uplatňujú mechanizmy prirodzenej (nešpecifickej), ale aj špecifickej imunitnej odpovede. V počiatočnej fáze odpovede organizmu proti alotransplantátu prevažujú mechanizmy prirodzenej imunity. Behom niekoľkých minút po reperfúzii transplantovaného orgánu dochádza k uvoľneniu prozápalových cytokínov, prevažne TNF- α a interleukínu - 1 β (IL-1 β). Okrem toho je možné v skorom období po transplantácii zachytiť i vzostup sérovej koncentrácie interleukínu-6 (IL), IL-8 a IL-10. Prozápalové cytokíny sú indukované operačnou traumou, ale aj ischemickým reperfúznym poškodením štepu s následným oxidačným stresom. Medzi najdôležitejšie lokálne účinky prozápalových cytokínov patrí indukcia chemokínov a adhezívnych molekúl.

Chemokíny produkované v štepe môžeme orientačne rozdeliť na včasné (tvorené už o 3-72 hodín) a neskoré (viac ako 48-72 hodín). Medzi prvé bunky infiltrujúce štep patria neutrofilné leukocyty, čo je v súlade s dokázanou nadprodukciou Gro- α , MIP-2 a IL-8 počas prvých 3 hodín po transplantácii. Chemokín IP-10 („interferon- γ inducible protein“ – CXCL10), ktorý je dôležitým chemoatraktantom antigén-špecifických T-lymfocytov, sa objavuje v priebehu prvého dňa po transplantácii a môže byť faktorom, ktorý určuje prechod od nešpecifickej zápalovej reakcie k aloantigén-špecifickej odpovedi.

Neskoré chemokíny nadväzujú na iniciálnu zápalovú odpoveď a okrem IP-10 do tejto skupiny radíme chemokíny Mig („monokine induced by interferon- γ “ – CXCL9) a I-TAC („inducible T-cell alpha chemoattractant“ – CXCL11). Pre všetky tieto chemokíny platí, že riadia prísun aloantigén-špecifických T-lymfocytov exprimujúcich receptor CXCR3. Preto v priebehu akútnej rejekcie dochádza k výraznému nahromadeniu CXCR3-pozitívnych buniek v obličkovom štepe. S výnimkou skorej tvorby IP-10 je tvorba týchto chemokínov závislá na lokálnej produkcii IFN- γ .

Veľká pozornosť je venovaná chemokínu Mig (CXCL9), ktorého blokovanie v experimentálnom modeli vedie k výraznému obmedzeniu infiltrácie štepu T-lymfocytmi a predlžuje prežívanie štepu. Stanovenie CXCL9 v moči sa zdá byť nádejným markerom akútnej rejekcie. Okrem už spomínaných CXCL chemokínov sa v neskorých fázach imunitnej odpovede objavujú i niektoré CC chemokíny, napr. RANTES, ktoré prostredníctvom receptorov CCR1 a CCR5 priťahujú do štepu T-lymfocyty, NK bunky i makrofágy.

Chemokíny predstavujú kľúčové mediátory, ktoré zaisťujú prísun leukocytov (vrátane aloantigén-špecifických T-lymfocytov) do štepu a zabezpečujú tak dôležité prepojenie medzi prirodzenou a špecifickou imunitnou odpoveďou proti transplantátu.

Pre migráciu leukocytov do štepu majú zásadný význam adhezívne molekuly indukované vplyvom prozápalových cytokínov. Selektíny, ktoré sú prítomné na leukocytoch a endotele sú zodpovedné za spomalenie pohybu cirkulujúcich imunitných buniek. Expresia E-selektínu dosahuje maximum už 6 hodín po transplantácii a je bezprostredne nasledovaná indukciou adhezívnych molekúl ICAM-1 („intercellular adhesion molecule-1“) a VCAM-1 („vascular adhesion molecule-1“).

12.4 Hlavné mechanizmy rozpoznávania HLA antigénov

T-lymfocyty príjemcu rozpoznávajú HLA antigény prostredníctvom dvoch hlavných mechanizmov. *Nepriama cesta* sa zásadne nelíši od klasickej prezentácie akéhokoľvek cudzorodého antigénu. HLA antigény darcu sú pohltené antigén-prezentujúcou bunkou príjemcu a migrujú do štepu. Antigén-prezentujúce bunky (najčastejšie dendritické bunky) migrujú zo štepu do lymfatických uzlín a do sleziny. Tu sú HLA antigény darcu po intracelulárnom spracovaní („processing“) predkladané v komplexe s HLA antigénmi II. triedy príjemcu CD4⁺ lymfocytom. Tento mechanizmus je identický s počiatočnou fázou špecifickej imunitnej odpovede a v prípade transplantácií sa uplatňuje hlavne v patogenéze chronickej rejekcie štepu. Na druhej strane *priama cesta* je unikátnym mechanizmom,

s ktorým sa stretávame len pri transplantáciách. Pri tejto reakcii T-lymfocyty prostredníctvom svojho receptora (TCR) rozpoznávajú intaktné HLA molekuly exprimované na dendritických bunkách darcu (obrázok 6). HLA antigény I. triedy sú rozpoznávané pomocou TCR na CD8+ T-lymfocytoch, zatiaľ čo HLA antigény II. triedy sú rozpoznávané pomocou TCR na CD4+ T-lymfocytoch. Priama cesta rozpoznania antigénu je postupne tlmená v súvislosti s postupným úbytkom dendritických buniek darcu v štepe, zatiaľ čo nepriame rozpoznávanie permanentne pretrváva vďaka neustálemu prísunu dendritických buniek príjemcu. Stimulácia aloreaktívnych T-lymfocytov priamou cestou je tak možné len počas niekoľkých týždňov po transplantácii, kedy v štepe ešte prežívajú darcovské dendritické bunky.

Pre priame aj nepriame rozpoznanie antigénu, ale rovnako aj pre prenos aktivačného signálu z povrchu bunky do jadra je nevyhnutný receptor T-buniek pre antigén (TCR). Tento špecifický receptor sa viaže s komplexom peptid-HLA molekula. TCR je heterodimér, skladajúci sa z dvoch polypeptidových reťazcov α a β , spojených disulfidovými mostíkmi. Oba reťazce majú variabilnú a konštantnú oblasť. Variabilné oblasti oboch reťazcov sú zodpovedné za väzbu TCR k antigénu. Avšak k zahájeniu prenosu signálu do vnútra bunky je dôležitá spolupráca s ďalšími peptidmi, známymi ako CD3 komplex, ktorý sa skladá minimálne z piatich reťazcov – γ , δ , ϵ , ζ , η . Tieto reťazce sú nekovalentne spojené jeden s druhým a sú na povrchu T-lymfocytu tesne asociované s heterodimérom TCR. Toto tesné spojenie TCR a CD3 je pre prenos signálu nevyhnutné. Väzba TCR s komplexom molekula HLA-alozeptid vedie ku konformačnej zmene komplexu CD3 a táto zmena následne aktivuje tyrozínkinázu, ktorá zahajuje kaskádu reakcií zodpovedných za prenos aktivačného signálu do jadra bunky. V priebehu prenosu signálu touto cestou je dôležitým medzistupňom kalcineurín, ktorý sa podieľa na tvorbe transkripčného faktora tzv. nukleárneho faktora aktivovaných T-lymfocytov (NF-AT). Tento antigénom spúšťaný signál sprostredkovaný komplexom TCR-CD3 a prenášaný cestou závislou na kalcineuríne sa nazýva signál jedna. Signál jedna je k aktivácii T-lymfocytov nevyhnutný, nie však postačujúci. K plnej aktivácii lmfocytov sú nutné dva synergné signály. Druhý, na antigéne nezávislý signál, tzv. druhý alebo tiež kostimulačný signál, je sprostredkovaný väzbou ďalších povrchových molekúl na ich ligandy – tzv. akcezné molekuly. Hlavnými kostimulačnými dráhami sú interakcie medzi CD40 a CD154 a interakcie medzi molekulami zo skupiny B7 a CD28. Z početných kostimulačných ciest je interakcia CD28 k B7-1 a B7-2 (bežne známe ako CD80 a CD86) skúmaná najviac. Výsledkom väzby týchto molekúl je prenos kostimulačného signálu do jadra. Prenos signálu je zahájený konfirmačnou zmenou na povrchu bunky a kaskádou dejov

v cytoplazme, ktorá vyvrcholí aktiváciou transkripčného faktora. Navyše, expresia antigénu CTLA4 poskytuje inhibičný signál a tým je kostimulácia tlmená.

CD4 a CD8 sú molekuly exprimované na povrchu T-lymfocytov a svojou väzbou na molekuly HLA uľahčujú prenos TCR-CD3-sprostredkovaného signálu. CD4 molekula sa viaže k molekule HLA II. triedy, podobne sa CD8 molekula viaže výhradne k molekule HLA I. triedy. Komplex proteínov CD4/CD8 TCR-CD3 funguje spoločne v iniciálnej fáze prenosu prvého na antigén závislého signálu (obrázok 7).

12.5 Aktivácia T-lymfocytu

T-lymfocyt vyžaduje k aktivácii dva signály. Prvý signál je iniciovaný väzbou alopeptidu na HLA molekulu s komplexom TCR-CD3 a sprostredkovaný transkripčným faktorom NF-AT. Druhý signál, ktorý je kostimulačný, je iniciovaný väzbou kostimulačnej povrchovej molekuly s jej ligandom (napr. CD28-B7) a sprostredkovaný iným transkripčným faktorom. V prípade, že oba signály dorazia do jadra T-lymfocytu súčasne, tak je T-lymfocyt aktivovaný. Tieto dva signály spustia v jadre CD4⁺ T-lymfocytu aktiváciu génu pre cytokín IL-2 a génu pre receptor pre interleukín 2 (IL-2R). Týmto spôsobom je následne spustená kaskáda ďalších cytokínov, ktorých väzba na príslušný receptor na povrchu lymfocytov spustí ďalší signál, tzv. 3. signál, ktorý je zodpovedný za ďalšiu kaskádu T-bunkovej aktivácie a delenia buniek – za klonálnu expanziu. V minútach po aktivácii opustí bunka kľudové štádium (G₀) z hľadiska bunkového cyklu. Aktivácia bunky je sprevádzaná množstvom zmien na jej povrchu a v cytozole. Charakteristickým znakom je expresia tzv. aktivačných znakov. V tejto fáze je zahájená transkripcia a expresia bunkových protoonkogénov, ktoré regulujú bunkový rast (c-fos, c-jun) a syntézu DNA (c-myc, c-myb). Tretí signál iniciovaný väzbou IL-2 k jeho receptoru urýchľuje prechod bunky do G_{1b} fázy a následne do S fázy. V S fáze dochádza k zdvojeniu DNA a následne k mitóze. Tento proces nazývaný postantigénna diferenciácia vedie ku klonálnej expanzii pomocných CD4⁺ lymfocytov a cytotoxických CD8⁺ lymfocytov, ktoré už môžu fungovať ako elementy poškodzujúce cieľové štruktúry obličkového štepu. Aktivované pomocné lymfocyty priamym bunkovým kontaktom alebo prostredníctvom cytokínov ovplyvňujú ďalšie imunokompetentné bunky (T-lymfocyty, NK-bunky, makrofágy, B-lymfocyty), ktoré následne ďalej poškodzujú obličkový štep.

Viacere experimentálne aj klinické štúdie potvrdili jednoznačný význam Th1-cytokínov, IL-2 a IFN- γ v odpovedi proti štepu. Význam v rejekčných mechanizmoch má tvorba IL-2, ktorá je spojená s aktiváciou alošpecifických lymfocytov spolu s produkciou

IFN- γ aktivujúceho makrofágy a indukujúceho expresiu HLA antigénov II. triedy na bunkách parenchýmu. Úloha Th-2 cytokínov (IL-4, IL-5, IL-13) v transplantačných reakciách nie je jednoznačná. V niektorých prípadoch môžu rejekcii brániť, v iných štúdiách sa priamo zúčastňujú na odvrhnutí štep. Th17 lymfocyty produkujúce IL-17 nezávisle na Th1/Th2 diferenciácii môžu priamo indukovať mechanizmy súvisiace s rejekciou štep (schéma 1). Veľká pozornosť je taktiež venovaná cytokínom, ktorých účinok je prevažne imunosupresívny a protizápalový. Ide o IL-10 a TGF- β a súvisia s činnosťou populácie T-regulačných buniek (T_{regs}, Th3, Tr1, NKT), ktoré tlmia imunitnú odpoveď. T-regulačné bunky s fenotypom CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ predstavujú kľúčové elementy navodenia transplantačnej tolerance.

13 VYŠETRENIE HISTOKOMPATIBILITY

Všetci potenciálni darcovia (žijúci aj mŕtvi), ako aj všetci príjemcovia musia mať stanovené HLA-A, B a DR antigény hlavného histokompatibilného systému. Pred zaradením do čakacej listiny a potom priebežne 4x ročne sa u pacientov stanovuje prítomnosť protilátok proti HLA antigénom. Tieto protilátky sa môžu objaviť po predchádzajúcich transplantáciách, po podaní transfúzie, po gravidite... Pre pacientov s vysokými protilátkami proti HLA je veľmi ťažké nájsť vhodného darcu. V súčasnosti sú postupy ako prekonať negatívny vplyv protilátok proti antigénom I. a II. triedy alebo proti antigénom krvných skupín. Využívajú sa pri príprave transplantácie od žijúceho darcu. Stanovenie HLA antigénov je možné pomocou klasickej komplement-dependentnej metodiky (CDC), kedy sa prítomnosť alebo neprítomnosť určitého HLA antigénu odčíta svetelným alebo fluorescenčným mikroskopom. Pre typizáciu HLA antigénov I. a II. triedy sa dnes rutinne používa PCR metodika („polymerase chain reaction“). Má množstvo výhod oproti sérologickým metódam. Umožňuje typizáciu väčšej palety vzoriek, okrem toho je možné stanoviť HLA antigény, proti ktorým nie je možné vyrobiť typizačné séra.

Panel-reaktívne protilátky (PRA) a stanovanie ich frekvencie je dôležitý údaj, ktorý prispieva k vyhodnoteniu imunologického rizika vzniku rejekcie. Séra sa testujú pomocou klasickej CDC metodiky. PRA sa vyjadrujú v percentách a odrážajú reaktivitu séra voči panelu, ktorý má zloženie podľa frekvencie HLA antigénov v danej populácii. Citlivejšími technikami v porovnaní s CDC s využitím ELISA a prietokovej cytometrie (LAT, Flow-PRA, Luminex) je možné určiť špecifitu HLA protilátok.

Štandardný *crossmatch test (CM)* je najdôležitejším testom, ktorý realizuje HLA laboratórium pred transplantáciou obličky. Metodicky je štandardný CM identický s CDC technikou a je nevyhnutný pre detekciu preformovaných protilátok proti HLA. Pozitivita v klasickom CDC teste je absolútna kontraindikácia k transplantácii. V praxi je tiež rozšírený CM test s použitím prietokovej cytometrie (FCXM), ktorý je niekoľkonásobne citlivejší ako klasická CDC metodika.

14 IMUNOSUPRESÍVNA LIEČBA

Úspešná transplantácia obličky závisí predovšetkým od dvoch faktorov – chirurgického zákroku a potlačenia rejekcie štepú imunosupresívnou liečbou. Imunosupresia používaná v súčasnosti je spojená s výborným jednoročným prežívaním štepú (90-93%) aj pacientov (95%). Paradoxne sú to práve imunosupresívne preparáty, ktoré prispievajú k vzniku ďalších komplikácií ovplyvňujúcich osud štepú a pacienta. Úlohou „transplantológov“ je nájsť rovnováhu medzi účinnou imunosupresiou potlačujúcou rejekciu a jej vedľajšími účinkami, ako sú infekcie, malignity, nefrotoxická a v neposlednom rade metabolické účinky. Kombinovaná imunosupresívna terapia výrazne zlepšila úspešnosť orgánových transplantácií. V prevencii rejekcie transplantovaného orgánu sú používané imunosupresíva ako inhibítory kalcineurínu (cyklosporínA, takrolimus), inhibítory „mammalian target of rapamycin“ (mTOR), kortikosteroidy.

14.1 Klasifikácia a mechanizmus účinku imunosupresívnych preparátov

Imunosupresiu je možné dosiahnuť viacerými spôsobmi – depleciou lymfocytov, ovplyvnením migrácie lymfocytov alebo blokovaním mechanizmov spojených s odpoveďou lymfocytov. Hlavné imunosupresíva používané v orgánových transplantáciách zahŕňajú skupiny malých molekúl (kortikoidsteroidy, azatioprin, inhibítory kalcineurínu, inhibítory mTOR) a skupinu biologických preparátov obsahujúcich proteíny.

14.2 Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (metylprednisolon a prednison) predstavujú základné preparáty pre udržiavacu aj antirejekčnú liečbu. Kortikosteroidy majú imunosupresívne a protizápalové účinky. Výsledkom je znížená produkcia cytokínov, chemokínov, proteáz a prostaglandínov, ktoré blokujú proliferáciu a efektorové funkcie lymfocytov. Prednostne blokujú prozápalové Th 1 a Th 17 cytokíny, nemajú však vplyv na uvoľňovanie interleukínu (IL). Kortikosteroidy pôsobia ako antagonisty glukokortikoidného receptora, ale vo veľkých dávkach majú od receptora nezávislý efekt. Hlavný imunosupresívny efekt väzby na steroidný receptor spočíva v regulácii transkripcie nukleárneho faktora – κB , zodpovedného za prepis génov pre zápalové cytokíny. Imunosupresívny účinok steroidov je komplexný – znižujú produkciu cytokínov a adhezívnych molekúl, ovplyvňujú apoptózu a aktivujú zápalové bunky.

Prednison je najpoužívanější steroid, metabolizuje sa v pečeni na prednisolon – aktívny metabolit. Najvyššie hladiny v krvi sú detekovateľné 2-3 hodiny po užití a najnižšie 24 hodín po užití. Zlyhanie obličiek je spojené so zvýšenou voľnou frakciou prednisolonu pravdepodobne pri hypoalbuminémii a kompetitívnej inhibícii väzby na bielkoviny vplyvom uremických toxínov. Hepatálne ochorenie zhoršuje metabolizmus prednisonu na prednisolon. Prednison sa pomocou kortizol 6 β hydroxylázy hydrolyzuje a túto reakciu výrazne ovplyvňujú antikonvulzíva (fenytoin) – zvýšenie klírensu prednisolonu o 50 %. Perorálna antikoncepcia výrazne zvyšuje expozíciu steroidov. Na druhej strane fenobarbital a difenylhydantoin urýchľujú metabolizmus prednisonu, čo sa spája so zníženým prežívaním štepu.

Kortikosteroidy majú množstvo nežiaducich účinkov, ktoré závisia od dávky. Pri takzvaných „kortikoid free“ imunosupresívnych protokoloch bolo zaznamenané nižšie riziko vzniku NODAT, bola lepšie kontrolovaná artériová hypertenzia a hyperlipoproteinémia. Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patrí katarakta, osteoporóza, vaskulárna nekróza hlavice femuru, artériová hypertenzia, hyperlipoproteinémia, psychické zmeny, cushingoidné zmeny, poruchy spánku, vredová choroba gastroduodena, pankreatitída, obezita. Riziko vzniku infekcie stúpa pri proťahovanej antirejekčnej liečbe. Prekvapivo však liečba kortikosteroidmi nie je spojená s rizikom vzniku tumorov a kortikosteroidy sa môžu podávať aj v tehotenstve.

V perioperačnom a krátkom pooperačnom období sa zvyčajne kortikosteroidy podávajú intravenózne s prechodom na per os formu na 3. – 5. pooperačný deň. Niektoré transplantачné centrá kortikosteroidy z imunosupresívnych režimov vysadzujú s cieľom eliminovať nežiaduce účinky. U niektorých pacientov sa však po vysadení kortikosteroidov vyvinie rejekcia. Je preto nutné sledovať imunologické riziko príjemcu a kortikosteroidy nevysadzovať u pacientov po opakovaných transplantáciách, resp. s anamnézou akútnej rejekcie. Viaceré štúdie realizované na pacientoch, ktorí užívali cyklosporín A, resp. takrolimus hlásili zvýšený výskyt rejekcií po vysadení kortikosteroidov z chronickej liečby, niektoré štúdie dokonca museli byť zastavené. Klinické skúsenosti s nízkymi dávkami steroidov (2,5 mg/deň) sa ukazujú byť účinné v zmysle ochrany štepu a na druhej strane bezpečné z hľadiska rozvoja nežiaducich účinkov.

14.3 Inhibítory kalcineurínu

Cyklosporín A a takrolimus patria medzi inhibítory kalcineurínu (CNI), ktoré blokujú tvorbu a uvoľňovanie cytokínov. Cyklosporín A a takrolimus sú chemicky odlišné molekuly. Cyklosporín A sa viaže na cyklofilíny a takrolimus na intracelulárny FK506 binding protein-12. Takto vytvorený komplex sa ďalej viaže na enzým kalcineurín a blokuje jeho funkciu. Výsledkom je narušenie od kalcia závislého prenosu signálu k jadrovým faktorom podieľajúcich sa na transkripcii génov pre cytokíny. Táto inhibícia spôsobí potlačenie produkcie IL-2, IL-3, interferónu- γ (INF- γ) a faktora nekrotizujúceho nádory (TNF- α). Takrolimus je na molukulárnej úrovni 20-30 násobne účinnejší v porovnaní s cyklosporínom A. V obličkovom štepe postihnutom akútnou rejekciou je významne zvýšená mRNA pre IL-10. V experimentálnom modeli akútnej rejekcie bolo dokázané, že takrolimus znižuje expresiu mRNA pre IL-10, naopak cyklosporín A túto expresiu zvyšuje. Tieto pozorovania sú zhodné s klinickými skúsenosťami so schopnosťou takrolimu zvrátiť prebiehajúcu rejekciu. Rovnako bolo dokázané, že takrolimus sa významne podieľa na apoptóze antigénom aktivovaných T-lymfocytov.

Biologickú dostupnosť oboch molekúl ovplyvňuje enzymatický systém cytochrómu P-450 a membránový transportér glykoproteínu P v pečeni a čreve. Viaceré lieky sú taktiež substrátom pre cytochróm P-450 a ich užívanie môže ovplyvniť hladiny cyklosporínu a takrolimu v krvi (tabuľka 10).

Všeobecne platí, že závažnosť a počet nežiaducich účinkov CNI sa vzťahuje k hladine (koncentracii) v krvi. Cyklosporín môže spôsobiť gingiválnu hyperpláziu, hirsutizmus, artériovú hypertenziu, tras končatín, bolesti hlavy, hepatotoxicitu, leukocytózu, hyperkalémiu a hypomagnémiu. Takrolimus spôsobuje tremor súvisiaci s neurotoxicitou. CNI spôsobujú 2 typy nefrotoxicity – funkčnú resp. akútnu nefrotoxicitu a chronickú nefrotoxicitu. Akútna nefrotoxicita je reverzibilná a má vzťah k dávke CNI. Je spôsobená nerovnováhou medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými mechanizmami s poškodením renálnej hemodynamiky a glomerulárnej filtrácie. Chronická CNI toxicita nemusí byť reverzibilná a často je progresívna s poškodením tubulov a arteriol. Chronická CNI nefrotoxicita je charakterizovaná aferentnou arteriolopatiou, tubulárnou atrofiou, intersticiálnou fibrózou a glomerulosklerózou.

CNI sú používané tak v indukcii ako aj v udržiavacej imunosupresívnej liečbe. Pravidelné kontroly hladín CNI v krvi minimalizujú nežiaduce účinky a sú zabezpečením adekvátnej imunosupresie. Najrozšírenejšie je meranie hladiny pred podaním dávky. Cyklosporín A je zvyčajne podávaný v dávke 8-10 mg/kg/deň (rozdelené v dvoch dávkach a

12 hodín) a ďalšie dávkovanie sa upravuje podľa aktuálnych hladín. Takrolimus sa podáva v dávke 0,2 mg/kg/deň v dvoch alebo jednej denne dávke (v závislosti od použitého preparátu) s ďalšou titráciou podľa hladiny v krvi.

14.4 Mykofenolát mofetil, mykofenolát sodný

Mykofenolát mofetil (MMF) je ester kyseliny mykofenolovej – antimetabolitu produkovaného počas fermentácie rôznych druhov *Penicillium* sp. MMF má vyššiu biologickú dostupnosť ako kyselina mykofenolová a je in vivo deesterifikovaný za vzniku aktívnej substancie – vlastnej kyseliny mykofenolovej. Kyselina mykofenolová inhibuje inozínmonofosfátdehydrogenázu – enzým nevyhnutný k de novo syntéze purínov počas bunkového delenia. Táto inhibícia prednostne pôsobí na proliferujúce lymfocyty, ktoré sú závislé od de novo syntézy purínov. Najvyššia koncentrácia kyseliny mykofenolovej je 6 hodín po podaní a 97 % je viazaných na albumín.

Použitie MMFv praxi znížilo výskyt akútnej rejekcie a predĺžilo prežívanie transplantovanej obličky. Enterohepatálna cirkulácia kyseliny mykofenolovej je zodpovedná za vedľajšie gastrointestinálne účinky (hnačka, nevoľa, vracanie, ulcerácie v ústnej dutine a hrubom čreve). Často sa vyskytuje anémia a leukopénia. Znížením dennej dávky MMF sa výskyt nežiaducich účinkov eliminuje. MMF by nemal byť podávaný tehotným ženám pre dokázanú teratogenitu. Liečba MMF je tiež spojená s vyšším výskytom cytomegalovírusovej infekcie. Elimináciu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov je možné dosiahnuť použitím mykofenolátu sodného v gastrozistentnom prípravku.

MMF sa pridáva v liečebných režimoch k CNI a kortikosteroidom. Použitie MMF výrazne znižuje frekvenciu a závažnosť rejekcií a zlepšuje 12 mesačné prežívanie štepu.

14.5 Inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin)

Označenie mTOR inhibítorov vyplýva z ich účinku. mTOR inhibítory viažu v cytoplazme kinázu označovanú ako mTOR. Ako alternatívna imunosupresia u pacientov po transplantácii obličiek boli mTOR inhibítory schválené v roku 1999. Sirolimus je makrolidové imunosupresívum, ktoré bolo izolované z aktinomycety *Streptomyces hygroscopicus*. Jeho makrolidová štruktúra a miesto objavu (Rapa Mui) určili názov nového lieku – rapamycin. Jeho derivát dostal označenie everolimus.

Obdobne ako CNI sa rapamycin viaže na FK binding protein 12, s ktorým vytvára imunofilný komplex (FKBP-sirolimus). Táto väzba blokuje postreceptory imunitnej odpovede

na kostimulačný signál 2 v G0 fáze bunkového cyklu a signál 3 počas progresie do G1 fázy bunkového cyklu pre cytokíny (IL-2 , IL-4, IL-7, IL-15) a rastové faktory. Dochádza k zablokovaniu fosforylácie ribozomálnych proteínov, cyklin-dependentných kináz a niektorých ďalších regulátorov bunkového cyklu, čo má za následok zastavenie bunkového cyklu v G1-S fáze. Proliferácia „non-imunitných“ buniek, ako sú fibroblasty, endotelové bunky, hepatocyty, bunky hladkej svaloviny ciev je tiež narušená inhibíciou rastových faktorov (doštičkový rastový faktor, fibroblastový rastový faktor, transformujúci rastový faktor TGF- β 1). Okrem uvedeného bolo preukázané, že mTOR sa podieľa na syntéze proteínov, ktoré by mohli byť zapojené do onkogenézy, s čím súvisí využitie inhibítorov mTOR v onkológii. Sirolimus inhibuje proliferáciu transformovaných bunkových línií v lymfoidnom tkanive, v centrálnom nervovom systéme (CNS), v pečeni, obličkách, spojivovom tkanive. V experimentálnych štúdiách má sirolimus antiproliferačné účinky na niektoré typy nádorov vrátane karcinómu obličky, rhabdomyosarkómu, B a T-bunkového lymfómu, gliómov, karcinómu prsníka, hrubého čreva, mnohopočetného myelómu, veľkobunkového karcinómu pľúc, karcinómu pankreasu, melanómu a hepatocelulárneho karcinómu.

V experimentoch in vitro aj in vivo bolo zistené, že sirolimus blokuje proliferáciu myocytov po ischemicko/reperfúznom poškodení a zabráni chronickej rejekcii. Antiproliferačný účinok sirolimu sa napríklad využíva pri sirolimom potiahnutých stentoch, ktoré majú menší výskyt restenózy.

Sirolimus sa podáva jedenkrát denne, maximálna koncentrácia je dosiahnutá jednu hodinu po užití. Sirolimus dobre preniká do všetkých tkanív a buniek a je metabolizovaný systémom cytochrómu P-450. Induktory tohto cytochrómu preto hladiny sirolimu zvyšujú. Z 90 % je sirolimus vylučovaný do žlče a pečenná dysfunkcia vedie k zvýšeniu jeho hladín. Sirolimus zvyšuje hladiny a toxicitu cyklosporínu A, predovšetkým nefrotoxicitu a artériovú hypertenziu. Na druhej strane, cyklosporín zvyšuje hladiny sirolimu. Podobne sirolimus zvyšuje hladiny a toxicitu takrolimu. Avšak kombinácia sirolimu a CNI zvyšuje imunosupresívne účinky, čo je možné využiť pri liečbe rezistentných rejekcií alebo pri liečbe pacientov vo vysokom imunologickom riziku. Táto liečba je však z dlhodobého hľadiska riziková – vzhľadom na vedľajšie účinky. Sirolimus sa v súčasnosti používa samostatne s kortikosteroidmi ako náhrada CNI pre nefrotoxicitu, resp. indikáciu na prevod z CNI na mTOR predstavujú malignity. V prípade vysadzovania CNI z imunosupresívneho režimu po transplantácii obličky je vhodný systém „stop and go“ – teda ukončenie liečby večernou

dávkou CNI s nasadením sirolimu ráno. Súbežná terapia je väčšinou spojená s rizikom potenciovaného nefrotoxického účinku. Sirolimus je možné kombinovať aj s MMF. Táto liečba v prvých týždňoch po transplantácii vyžaduje vyššie hladiny sirolimu s cieľom zabrániť akútnej rejekcii. Vyššie dávky mTOR inhibítora sú ale spojené s početnými nežiaducimi účinkami. Konverzia z CNI na sirolimus sa neodporúča u pacientov s hypercholesterolémiou a hypertriacylglycerolémiou, s proteinúriou viac ako 1,0 g/deň. U pacientov s diabetes mellitus, u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m²) a po reoperáciách sa konverzia neodporúča skôr ako 4 - 6 týždňov po transplantácii obličky, vzhľadom na zhoršené hojenie rán pri užívaní mTOR inhibítorov. Cieľové hladiny sirolimu sú 4 - 8 ng/ml, v prípade že v liečbe je ponechaný aj CNI, jeho dávku je nutné znížiť o 50 %.

Inhibítory mTOR majú významné nežiaduce účinky a až 30-50 % pacientov musí pre nežiaduce účinky liečbu mTOR inhibítorom prerušiť. Najčastejšie je pri užívaní mTOR inhibítorov prítomná hypertriacylglycerolémia, anémia a častejšia infekcia *Pneumocystis carinii*. Z ďalších nežiaducich účinkov sú to bolesti kĺbov, edémy, gastrointestinálne ťažkosti, kožné zmeny pripomínajúce akné, stomatitída, hypokaliémia a hypofosfatémia. Jedným z najzávažnejších nežiaducich účinkov je vývoj sirolimu indukovanej pneumónie. Dlhodobá liečba sirolimom je spojená s proteinúriou, ktorá môže viesť u niektorých pacientov aj k zmene liečby. Inhibítory mTOR v kombinácii s CNI zhoršujú CNI toxicitu. Väčšina vedľajších účinkov sirolimu je závislá od dávky.

Pre významný potenciál nefrotoxicity tak sirolimus predstavuje skôr alternatívu k CNI. Vedľajšie účinky široké využitie obmedzili, avšak mTOR inhibítory majú určite v imunosupresívnych režimoch svoje miesto.

14.6 Azatioprin

Azatioprin je antimetabolit, analóg purínov a využíval sa v kombinácii s CNI a kortikosteroidmi. Postupne bol vo väčšine transplantačných centier nahradený účinnejším mykofenolát mofetilom.

Azatioprin sa metabolizuje v pečeni na 6-merkaptopurin a ďalej je konvertovaný enzýmom hypoxantinguaninfosforibozyltransferázou na aktívnu substanciu – kyselinu tioizonickú. Alopurinol zvyšuje hladiny kyseliny tioizonickej a tak sa dávky azatioprinu musia pri súčasnej liečbe alopurinolom významne znížiť na 1/2 až 1/4 pôvodných dávok. Azatioprin je bezpečný v gravidite. Úvodné dávky sú 2-3 mg/kg/deň s postupným znižovaním podľa nežiaducich účinkov.

Azatioprin potláča proliferáciu aktivovaných T a B lymfocytov a znižuje počet cirkulujúcich monocytov tak, že zastaví bunkový cyklus promyelocytov. Tento antiproliferatívny účinok je potenciovaný aj metabolitmi azatioprinu, ktorými sú 6-merkaptopurin, 6-tiourická kyselina, 6-metylmerkaptopurin a 6-tioguanin. Tieto metabolity spôsobujú zastavenie replikácie. Taktiež blokujú de novo syntézu purínov.

Hlavným vedľajším účinkom azatioprinu je myelotoxicita - leukopénia, trombocytopénia a anémia. Vzácnne môže spôsobiť apláziu červenej rady. Nežiaduce účinky sú závislé od dávky a vyskytujú sa v neskoršom časovom období po transplantácii obličky. Počet krvných elementov sa väčšinou upraví po znížení dávky azatioprinu, niekedy je nutné liečbu azatioprinom na prechodnú dobu prerušiť. K ďalším nežiaducim účinkom patria infekcie a malignity. Typickým príkladom sú početné kožné tumory. Azatioprin je taktiež hepatotoxický a môže spôsobiť vypadávanie vlasov.

14.7 Biologická liečba

Biologické preparáty sú pre transplantačné účely používané viac ako 25 rokov.

Monoklonálne protilátky

Muromonab-CD3 je prvou liečebne používanou monoklonálnou protilátkou a do klinickej praxe bol zavedený v roku 1987. Muromonab-CD3 sa špecificky viaže na CD-3 komplex, ktorý tvorí vnútornú časť receptora T lymfocytov (TCR). Táto väzba má za následok endocytózu TCR a tieto bunky sú opsonizované a odstránené z obehu retikuloendotelovým systémom. Muromonab-CD3 taktiež blokuje funkciu CD8 lymfocytov. Muromonab-CD3 sa používal v liečbe kortikorezistentných akútnych rejekcií alebo ako profylaxia u pacientov, ktorí sú vo vysokom riziku vzniku rejekcie.

Podáva sa iba intravenózne a polčas rozpadu je približne 18 hodín. Liečba je spojená s veľkým množstvom nežiaducich účinkov. Väčšina je spojená s tzv. syndrómom z uvoľnenia cytokínov. Pri rozpade T lymfocytov v periférii sa do cirkulácie dostáva veľké množstvo cytokínov. Prejavuje sa triaškou a zvýšenou telesnou teplotou. Závažnou komplikáciou prvej dávky je pľúcny edém a to predovšetkým u hyperhydratovaných pacientov. Muromonab-CD3 sa spája aj s vyšším výskytom infekcií, predovšetkým vírusových. Medzi neskoré komplikácie liečby muromonabom okrem infekcií patria aj malignity (lymfoproliferatívne ochorenia).

Protilátky proti receptoru pre interleukín 2 (anti-CD25)

Protilátky proti receptoru pre interleukín 2 (anti-CD25) sú protilátky proti α - reťazcu receptora pre IL-2 s malou imunogenicitou a prakticky žiadnymi nežiaducimi účinkami.

Medzi anti-CD25 protilátky patrí basiliximab a daklizumab. Basiliximab je chimérická monoklonálna protilátka IgG1 (imunoglobulín G). Špecificky sa viaže a blokuje IL-2R- α na povrchu aktivovaných T lymfocytov. Táto väzba kompetitívne inhibuje IL-2 sprostredkovanú aktiváciu lymfocytov, čo je rozhodujúca fáza v imunitnej odpovedi rejekcie štep. Basiliximab má silnejšiu afinitu k antigénu v porovnaní s daklizumabom. Basiliximab sa podáva pred transplantáciou a na 4. deň po transplantácii v dávke 20 mg intravenózne. Daklizumab sa podáva v dávke 1 mg/kg v 5 dávkach v 14 dňových intervaloch. Obe protilátky majú dlhý biologický polčas a zaručia obsadenie α - receptora v prípade basiliximabu na 45 dní a v prípade daklizumabu na 12 týždňov. Monoklonálne protilátky umožňujú selektívnu imunosupresiu v indukcií. Podanie basiliximabu v dvoch dávkach alebo daklizumabu v piatich dávkach znižuje výskyt a závažnosť rejekcií s dobrým prežívaním štepu aj pacienta. Výhodou je minimum nežiaducich účinkov. Použitie daklizumabu v menej než piatich dávkach nie je podporené štúdiami, taktiež sa neodporúča podanie basiliximabu, resp. daklizumabu bez súčasnej terapie CNI.

Protilátka anti-CD20 – rituximab

Rituximab je vysoko afinitná monoklonálna protilátka proti znaku CD20 na B lymfocytoch. CD20 môžu existovať v rôznych formách v plazmatickej membráne a funkcie znaku CD20 boli identifikované pomocou umelých ligandov. Rituximab inhibuje proliferáciu B lymfocytov. Po intravenóznom podaní rituximabu dochádza k rýchlej deplícii B lymfocytov v periférnej krvi aj v tkanivách. K úprave počtu B lymfocytov dochádza až 6 mesiacov od ukončenia liečby. Plazmatické bunky, ktoré sú dôležité pre tvorbu protilátok, nemajú na svojom povrchu antigén CD20. Napriek tomu však mnoho z nich prežíva len krátko a ich udržanie v periférnej krvi závisí práve od počtu CD20 pozitívnych prekurzorov. Okrem uvedeného CD20 pozitívne B lymfocyty slúžia ako sekundárne antigén-prezentujúce bunky zvyšujúce účinok T lymfocytov. V konečnom dôsledku rituximab znižuje tvorbu aktivovaných B lymfocytov, obmedzuje produkciu protilátok a taktiež prezentáciu aloantigénu.

Rituximab je indikovaný v liečbe non-hodginových lymfómov, ale nie je schválený u pacientov po transplantácii obličky – preto sa v transplantológii používa ako „of-label“. Používa sa predovšetkým pri AB0 inkompatibilných transplantáciách, pri HLA inkompatibilných transplantáciách a pri liečbe akútnej rejekcie. Rituximab môže spôsobiť vyšší počet infekcií, zriedka môže vyvolať syndróm z uvoľnenia cytokínov, trombocytopéniu a neutropéniu.

14.8 Polyklonálne protilátky

Antitymocytárny globulín

Antitymocytárny globulín (ATG) je polyklonálna protilátka, ktorá sa získava imunizáciou králikov ľudskými lymfocytmi odobratými z tymu. ATG sa používa v prevencii alebo liečbe akútnej rejekcie. Mechanizmus účinku predovšetkým spočíva v deplícii T lymfocytov. ATG sa viaže na veľké množstvo povrchových znakov lymfocytov, po opsonizácii sú lymfocyty lyzované (klasicky komplementom alebo prostredníctvom Fc receptora retikuloendotelového systému). ATG zvyšuje tvorbu regulačných T lymfocytov charakterizovaných ako CD4+CD25+FoxP3+. Tieto bunky sú schopné potlačiť funkciu efektorových T lymfocytov zodpovedných za rejekciu.

Použitie ATG v indukcii ako aj v liečbe je všeobecne dobre znášané, pri prvej dávke sa však môže objaviť horúčka a triaška (syndróm z uvoľnenia cytokínov). Ďalej býva prítomná leukopénia a trombocytopénia. Pokiaľ zníženie dávky ATG nevedie k úprave krvného obrazu, je nutné jednu (resp. viac) dávok vynechať. Výskyt predovšetkým vírusových infekcií (cytomegalovírus) je pri použití ATG vyšší v porovnaní s monoklonálnou protilátkou basiliximabom. Výskyt malignít je porovnateľný s výskytom pri použití monoklonálnych protilátok. Súčasné režimy používajú ATG 3-10 dní pre liečbu resp. profylaxiu rejekcie.

Intravenózne imunoglobulíny

Intravenózne imunoglobulíny (IvIg) sa viac ako 30 rokov používajú v liečbe imunodeficiencie. Krátko po ich zavedení do praxe bol dokázaný ich efekt v liečbe autoimunitných a zápalových ochorení. Okrem uvedeného bol dokázaný aj ich efekt na zníženie anti-HLA protilátok s následným zlepšením prežívania štepu u vysoko HLA senzibilizovaných pacientov. Rovnako efektívne sú aj v liečbe protilátkami sprostredkovanej akútnej rejekcie. Používajú sa spolu s plazmaferézami, CNI, mykofenolát mofetilom a kortikosteroidmi. Mechanizmus účinku efektívneho zníženia anti-HLA protilátok nie je presne známy. Predpokladá sa blokáda Fc receptora interferenciou s aktiváciou komplementu a cytokínov a účinok antiidiotypových protilátok. Pre liečbu akútnej rejekcie je dôležitá schopnosť IvIg vychytávať komplement. Pri liečbe akútnej humorálnej rejekcie sa IvIg používajú v dávke 0,2-0,5 mg/kg. Vedľajšie účinky sú mierne, aj keď sa môže vyvinúť anafylaktická reakcia (podanie cudzorodej bielkoviny). Z ďalších vážnejších nežiaducich účinkov boli popísané trombotické komplikácie.

15 IMUNOSUPRESÍVNE PROTOKOLY

Súčasná imunosupresívna protokoly používané u pacientov po transplantácii obličky výrazne znížili výskyt akútnej rejekcie, avšak dlhodobé výsledky sa zlepšili len minimálne. Hlavným problémom dnešných imunosupresívnych preparátov je úzke terapeutické okno medzi účinnosťou a toxicitou. Zníženie alebo odstránenie imunosupresie bez toho, aby bola ohrozená funkcie štep, je už dlho cieľom transplantológov. Cieľom takéhoto zníženia imunosupresie je vyvolať stav imunitolerance. Možnosti imunitolerance a identifikácia „tolerantných“ pacientov je momentálne predmetom záujmu viacerých štúdií a projektov. Imunosupresiu rozdeľujeme na indukčnú a udržiavaciu imunosupresiu.

15.1 Indukčná imunosupresia

Indukčná imunosupresia je veľmi intenzívna a cieľom liečby je zabrániť vzniku rejekcie. Indukčné imunosupresívne protokoly nie sú jednotné a každé transplantáčne centrum používa vlastné modifikácie. Používajú sa základné protokoly, od ktorých sa odvíjajú ďalšie špecifické protokoly (napr. u pacientov s vysokým imunologickým rizikom – po predchádzajúcej transplantácii...). Pri voľbe indukčného imunosupresívneho protokolu je veľmi dôležité imunosupresiu prispôbiť individuálnym potrebám príjemcu a minimalizovať tak nežiaduce účinky. V indukcii sa používa biologická liečba – a to buď ATG alebo protilátky proti receptoru pre interleukín 2. Indukčná liečba spravidla začína tesne pred transplantáciou a účelom je modulovať odpoveď T lymfocytov, zlepšiť účinok imunosupresívneho režimu s následným znížením výskytu akútnej rejekcie. Indukčná imunosupresívna liečba umožňuje aj redukcii CNI, resp. kortikoidov podľa individuálnych požiadaviek podľa parametrov darcu a príjemcu.

Odporúčania pre indukčnú liečbu podľa KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) z roku 2009 (v zátvorke je uvedená sila dôkazu):

1. odporúčame začať kombinovanú imunosupresívnu terapiu pred alebo v čase transplantácie obličky (1A),
2. odporúčame použitie biologickej liečby v indukcii (1A),
3. odporúčame použitie protilátky proti receptoru pre interleukín 2 v prvej línii indukčnej terapie (1B),
4. odporúčame použitie ATG u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (2B).

V tabuľkách 11, 12, 13 sú zobrazené návrhy indukčných imunosupresívnych protokolov podľa imunologického rizika príjemcu používané v Transplantačnom centre Martin.

15.2 Udržiavacia imunosupresia

Udržiavacia imunosupresia je menej intenzívna v porovnaní s indukčnou imunosupresiou a jej cieľom je profylaxia akútnej rejekcie. Jednotlivé imunosupresíva sa kombinujú do imunosupresívnych režimov. Najčastejšie sa udržiavacia imunosupresia skladá z trojkombinácie imunosupresív. Vždy (resp. minimálne v skorom potransplantačnom období) sú prítomné CNI. Tieto preparáty sa väčšinou kombinujú s antiproliferačne pôsobiacimi imunosupresívami (mykofenolát mofetil alebo menej používaný azatioprin) a kortikosteroidmi. Kombinácia CNI so sirolimom alebo everolimom je spojená s vysokým imunosupresívnym potenciálom, ale aj s nefrotoxicitou.

Imunosupresíva sa kombinujú preto, aby boli zasiahnuté rôzne úrovne imunitnej odpovede a aby sa jednotlivé látky mohli podávať v čo najnižších dávkach s elimináciou nežiaducich účinkov. Dávky imunosupresie sa postupne znižujú a v prípade nežiaducich účinkov (najčastejšie pri myelotoxicite alebo opakovaných infekciách) sa trojkombinácia mení na dvojkombináciu alebo dokonca na monoterapiu.

V súčasnosti sa dáva prednosť výberu takého imunosupresívneho režimu, ktorý bude pacient dobre znášať a ktorý mu nespôsobí vedľajšie účinky pri zachovanej antirejekčnej účinnosti.

Odporúčania pre udržiavaciu imunosupresívnu liečbu podľa KDIGO z roku 2009 (v zátvorke je uvedená sila dôkazu):

1. odporúčame použitie kombinácie imunosupresie: CNI, antiproliferačná liečba s alebo bez kortikosteroidov (1B),
2. odporúčame použitie takrolimu v prvej línii CNI (2A),
3. odporúčame liečbu takrolimom alebo cyklosporínom, začať pred alebo v čase transplantácie (2D - takrolimus, 2B - cyklosporín),
4. odporúčame mykofenolát mofetil v prvej línii antiproliferačných agens (2B),
5. odporúčame ukončenie liečby kortikosteroidmi v priebehu 1. týždňa po transplantácii obličky u príjemcov s nízkym imunologickým rizikom (2B),
6. odporúčame nepoužívať mTOR inhibítory skôr, ako je zhojená operačná rana (1B).

15.3 Klinické otázky k imunosupresívnej liečbe

Takrolimus verzus cyklosporín A

Pri použití TAC v porovnaní s cyklosporínom A viaceré prospektívne aj retrospektívne štúdie nepotvrdili rozdiel v prežívaní štep. Hlavným rozdielom je zníženie výskytu akútnej rejekcie a zvýšeného rizika vzniku diabetes mellitus pri použití TAC. Použitie TAC sa spája s nižším výskytom artériovej hypertenzie a hyperlipidémie, ale s vyšším výskytom hirsutizmu, alopecie a neurotoxicity. Z liečby cyklosporínom A preto profitujú pacienti s diabetes mellitus a starší pacienti s nízkym imunologickým rizikom. Takrolimus by mal byť použitý u mladších pacientov s vyšším imunologickým rizikom.

Steroidy verzus „steroid free“ protokoly

Známe nežiaduce účinky kortikosteroidov viedli k vývoju tzv. „steroid free“ protokolov. Výhodami „steroid free“ protokolov je predovšetkým zlepšenie lipidového a glykemického profilu a zníženie výskytu osteoporózy. Zavedenie cyklosporínu A do liečby podporilo vývoj „steroid free“ protokolov. V skorom potransplatačnom období sa ukazovala monoterapia cyklosporínom A veľmi sľubne, avšak do 3 mesiacov bolo nutné nasadiť kortikosteroidy až u 50 % pacientov z dôvodu akútnej rejekcie. V nadväzujúcej štúdii na 100 pacientoch, ktorí podstúpili transplantáciu obličky v Dánsku a nedostali kortikosteroidy malo 1-ročné prežívanie štep 97 % a 4-ročné prežívanie štep 82 % pacientov. Sú však nepochybne potrebné silné randomizované štúdie. Ďalšie štúdie preukázali vyššie riziko odmietnutia štep u pacientov bez kortikoidov. Novšie štúdie poukazujú na rovnaké prežívanie štep u pacientov užívajúcich takrolimus s rýchlou detrakciou kortikoidov (do 1-2-týždňov po transplantácii obličky) v porovnaní s pacientmi, u ktorých bola detrakcia realizovaná podľa štandardných schém. Preto je nutné vždy zhodnotiť mieru imunologického rizika, ako aj rizika komplikácií pri užívaní kortikoidov a k pacientovi pristupovať individuálne.

„CNI free“ protokoly

Vývoj protokolov bez použitia CNI podporuje vznik akútnej i chronickej kalcineurínovej nefrotoxicity. Predmetom štúdií bolo porovnanie prežívania štep a rozvoja akútnej rejekcie u pacientov s CNI a u pacientov s použitím sirolimusu. U pacientov s „CNI free“ protokolom sa v dlhodobom hľadisku nižšie prežívanie štep nepotvrdilo, avšak u týchto pacientov boli signifikantne častejšie akútne rejekcie. Ďalšie štúdie s použitím

kombinácie sirolimu, MMF, kortikosteroidov a basiliximabu preukázali prijateľnú mieru rizika vzniku akútnej rejekcie a potvrdili zlepšenie funkcie obličiek v porovnaní s použitím CNI. Išlo však o malé štúdie a je potrebné počkať na výsledky ďalšieho výskumu.

Dĺžka imunosupresívnej liečby

V súčasnosti sa jednoznačne odporúča podávať imunosupresiu po celú dobu životnosti štepu. K epizódam akútnej rejekcie pri vynechaní imunosupresie došlo aj po 20. rokoch od transplantácie. U pacientov so stabilnou funkciou štepu je možné postupne redukovať dávky, avšak určitý stupeň imunosupresie zachovaný byť musí. V individuálnych prípadoch (ťažké rezistentné infekcie, aktívne malígne ochorenie) môže byť imunosupresívna liečba dočasne prerušená.

Tehotenstvo

Aktuálne údaje naznačujú, že protokoly s cyklosporínom A, takrolimom a kortikosteroidmi sa spájajú s nízkym rizikom vrodených vývojových chýb, aj keď pacientky po transplantácii obličky majú vždy rizikové tehotenstvo. Tehotenstvo sa odporúča plánovať - a to len u dlhodobo stabilizovaných pacientok. MMF má dokázané teratogénne účinky a je nutné ho vysadiť. Počet narodených detí pacientkam po transplantácii obličky však vzhľadom na gestačný vek nie je veľký.

Infekcie a malignity

Príčinou úmrtí približne 27 % pacientov s funkčným štepom sú infekčné alebo malígne komplikácie imunosupresívnej liečby. To zdôrazňuje potrebu podávania primeraného množstva IS s ohľadom na funkciu štepu a komplikácie spojené s liečbou.

BK vírusová nefropatia

Polyoma BK vírus sa vyskytuje až u 90 % zdravej populácie. Pretrváva v urogenitálnom trakte a klinicky sa manifestuje výhradne u imunosuprimovaných pacientov a vedie k vzniku tzv. BKV nefropatie s dysfunkciou štepu. Liečba antivirotikami (cidofovir, leflunomid) je účinná, v prvom rade sa však odporúča zníženie dávok, resp. zmena imunosupresie: takrolimus za cyklosporín alebo sirolimus, zníženie dávky MMF na polovicu. V prevencii je dôležité pravidelné monitorovanie polyoma BK vírusu pomocou PCR v moči alebo krvi.

Cytomegalovírusová infekcia a vírus Epstein-Barrovej

Cytomegalovírusová (CMV) infekcia a infekcia vírusom Epstein-Barrovej (EBV) sú oportúnne infekcie s významným rizikom pre pacienta užívajúceho imunosupresiu. Výskyt CMV infekcie bol znížený pomocou antivírusovej profylaxie v prvých 3 mesiacoch po transplantácii obličky (CMV serologicky negatívny príjemca a CMV serologicky pozitívny darca). Po vysadení antivirov pokračuje preventívne sledovanie CMV virémie (serologicky aj PCR). EBV patrí medzi herpetické vírusy a pri rizikových faktoroch ako je imunosupresívna liečba (hlavne antilymfocytárne protilátky), môže viesť k vývoju potransplantačných lymfoproliferatívnych ochorení. Aciklovir inhibuje EBV-asociovanú DNA polymerázu, ale nemá výraznejší benefit. Vo väčšine prípadov je nutné redukovať imunosupresívnu liečbu.

Malignity

Častou komplikáciou v populácii transplantovaných pacientov je vznik lymfoproliferatívneho ochorenia. Väčšina je B-pôvodu a súvisí s EBV infekciou. Klinicky sa manifestuje celkovými príznakmi, ako je nočné potenie, horúčky, úbytok na hmotnosti, laboratórne je často prítomný prudký výstup sérového kreatinínu. Za rizikový faktor vzniku lymfoproliferatívneho ochorenia sa považuje použitie Muromonabu-CD3, ATG, cyklosporínu A, TAC a MMF. Po diagnostikovaní lymfoproliferatívneho ochorenia sa odporúča znížiť dávku imunosupresie a súčasne zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby sa minimalizovalo riziko rejekcie. Ďalšia liečba (cytostatická) patrí do rúk hematológov.

Za najčastejšie malígne ochorenia transplantovaných pacientov sa považujú karcinómy kože a nádory vychádzajúce z natívnych obličiek. V prípade potvrdenia malígneho ochorenia je nevyhnutné redukovať imunosupresiu a počas chemoterapie je možné imunosupresiu dočasne vysadiť, pretože chemoterapia je tiež imunosupresívna. Po ukončení chemoterapie prevádzame pacienta na mTOR inhibítory.

16 METABOLICKÉ ÚČINKY IMUNOSUPRESÍVNEJ LIEČBY

Okrem očakávaných účinkov (infekcie, malignity...) sa pri dlhodobom užívaní imunosupresívnej liečby rozvíjajú nežiaduce účinky, ktoré zahŕňajú diabetes mellitus, dyslipidémiu a s nimi združené kardiovaskulárne ochorenia, čo nepriaznivo vplyva na morbiditu a mortalitu transplantovaných pacientov. Rozvoj novovzniknutého diabetes mellitus po transplantácii (NODAT) súvisí predovšetkým s inhibíciou inzulínom stimulovaným vychytávaním glukózy kostrovým svalstvom a adipocytmi. Dôležité je preto poznať základné mechanizmy, ktorými imunosupresívne preparáty ovplyvňujú metabolizmus glukózy a lipidov a individuálne tak prispôbiť imunosupresívnu liečbu s elimináciou nežiaducich vedľajších účinkov (tabuľka 14).

16.1 Kortikosteroidy

Vplyv kortikosteroidov na vznik NODAT bol prvý krát popísaný v roku 1964 (Starlz a kol). Viacerými štúdiami bola potvrdená súvislosť medzi poruchou glukózovej tolerancie a dávkou kortikosteroidov (prednisonu/deň). Kortikosteroidy podporujú rozpad bielkovín a tukových zásob, čo spôsobuje zvýšenú hladinu voľných mastných kyselín a aminokyselín, ktoré sú vychytávané v pečeni. Ďalej zvyšujú v bunkách pečene koncentráciu enzýmov pre glukoneogénu. Výsledkom je zvýšené množstvo substrátu, ako aj enzymatického aparátu v hepatocytoch s následnou zvýšenou produkciou glukózy v pečeni. Kortikosteroidy majú komplexný účinok na B bunky pankreasu, čo spôsobuje znížený účinok inzulínu. Výsledkom týchto procesov je vznik inzulínovej rezistencie a dysfunkcia B-buniek pankreasu. In vitro bolo preukázané, že kortikosteroidy spôsobujú apoptózu B-buniek pankreasu. Kortikosteroidy taktiež znižujú inzulínotropné účinky inkretínov. Okrem ovplyvnenia B-buniek pankreasu majú kortikosteroidy vplyv aj na A-bunky pankreasu, následkom čoho je zvýšená koncentrácia glukagónu nalačno aj postprandiálne. Takto prispievajú k hyperglykémii prostredníctvom stimulácie tvorby glukózy v pečeni.

Vychytávanie glukózy v tukovom tkanive a vo svaloch je znížené práve v dôsledku inzulínovej rezistencie. Pri terapii kortikosteroidmi sa zvyšuje endogénna sekrécia inzulínu. Pacienti s nízkou rezervou tejto produkcie sú vysoko ohrození vznikom NODAT.

NODAT v súvislosti s užívaním kortikosteroidov môže vzniknúť aj v priebehu niekoľkých hodín po podaní kortikosteroidov bez závislosti od telesnej hmotnosti a distribúcie tuku. Okrem inzulínovej rezistencie na úrovni metabolicky aktívnych orgánov

bolo preukázané, že kortikosteroidy indukujú aj vaskulárnu rezistenciu na inzulín. U pacientov liečených vysokými dávkami kortikosteroidov sa znižuje inzulínom stimulovaný vstup glukózy do buniek kapilár.

Kortikosteroidy zvyšujú plazmatické hladiny glukózy predovšetkým v popoludňajších a večerných hodinách.

Viacere štúdie potvrdili, že zníženie per os dávky prednisolonu na 5 mg/deň významne zlepšuje glukózovú toleranciu v prvom roku po transplantácii v porovnaní s dávkou 10 mg/deň. „Steroid free“ imunosupresívne protokoly sú spojené s významným znížením rizika rozvoja NODAT v porovnaní s imunosupresívnymi protokolmi obsahujúcimi kortikosteroidy. Incidencia NODAT do troch rokov od transplantácie u „steroid free“ protokolov je 12,3 % oproti 17,7 % pri protokoloch obsahujúcich kortikosteroidy. Naopak meta-analýza 30 randomizovaných štúdií preukázala, že vysadenie kortikosteroidov z imunosupresívneho režimu (po niekoľkých mesiacoch od transplantácie) nebolo spojené s redukciou výskytu NODAT, avšak potvrdil sa vyšší výskyt akútnych rejekcií pri použití „steroid free“ protokolov. Vzhľadom na uvedené je nutné individualizovať imunosupresívny protokol z hľadiska imunologického rizika, ako aj rizika vzniku NODAT.

V súčasnosti sa vyvíjajú kortikosteroidy so zachovanými protizápalovými účinkami a zároveň eliminovanými metabolickými nežiaducimi účinkami. Nové kortikosteroidné preparáty sú vyvíjané na základe zistení o protizápalových účinkoch, ktoré sú dosiahnuté inhibíciou určitých génov a naopak o metabolických účinkoch, ktoré sú dosiahnuté aktiváciou určitých génov.

16.2 Inhibítory kalcineurínu a NODAT

Základným mechanizmom pre vznik NODAT v dôsledku užívania inhibítorov kalcineurínu je od dávky závislá znížená sekrécia inzulínu. In vitro bolo dokázané, že vplyvom cyklosporínu a takrolimu dochádza k zníženej sekrécii inzulínu z B-buniek pankreasu, sekrécia inzulínu je znížená aj po stimulácii glukagónom. Morfologické zmeny v zmysle vakuolizácie a degranulácie na B-bunkách pankreasu naznačujú dominantný toxický vplyv CNI. Takrolimus vyvoláva reverzibilnú supresiu sekrécie inzulínu na úrovni transkripcie mRNA inzulínu väzbou na FK506 binding protein-12 a následnou inhibíciou kalcineurínu v B-bunkách pankreasu. Vysoká koncentrácia FK506 binding proteínu-12 v pankrease by mohla vysvetľovať prečo takrolimus inhibuje sekréciu inzulínu vo vyššej miere ako cyklosporín A. *DIRECT* ako prvá multicentrická randomizovaná porovnávacía

štúdia (takrolimus verus cyklosporín A) na posúdenie abnormality metabolizmu glukózy po transplantácii obličky jednoznačne potvrdila nižší výskyt NODAT a prediabetických stavov 6 mesiacov po transplantácii u pacientov liečených cyklosporínom A v porovnaní s takrolimom (26 % verus 33,6 %). Podľa amerických registrov je výskyt NODAT v prvom roku po transplantácii obličky u pacientov s imunosupresívnym režimom s takrolimom 15,4 % (9,4 % u pacientov liečených cyklosporínom A). V druhom roku po transplantácii je to 17,7 % u pacientov s takrolimom oproti 8,4 % u pacientov s cyklosporínom A. Pri použití takrolimu v porovnaní s cyklosporínom A viaceré prospektívne aj retrospektívne štúdie nepotvrdili rozdiel v prežívaní štep, avšak pri imunosupresívnom režime s takrolimom sa potvrdil znížený výskyt akútnej rejekcie. Z liečby cyklosporínom A preto profitujú pacienti s diabetes mellitus a starší pacienti s nízkym imunologickým rizikom.

16.3 mTOR a NODAT

Sirolimus podporuje rozvoj NODAT pomocou regulácie glykogén syntetázy a blokuje sekréciu inzulínu sprostredkovanú pomocou GLUT 1. Prodiabetogénny účinok mTOR môže byť vysvetlený tým, že mTOR komplex 1 a 2, ktorý je inhibovaný, má vplyv na inzulínové signálne dráhy. Inhibícia mTOR komplexu má kľúčovú úlohu v inzulínovej signálnej kaskáde a v experimentálnych štúdiách bol potvrdený priamy toxický účinok sirolimu na B bunky pankreasu v zmysle apoptózy s autofágiou. Účinok je silnejší v prípade kombinovanej liečby mTOR + CNI. Sirolimus znižuje vychytávanie glukózy v bunkách tukového tkaniva a ovplyvňuje aj metabolizmus glukózy v pečeni. Monoterapia mTOR inhibítormi, resp. kombinovaná terapia (mTOR + CNI) je spojená s inzulínovou rezistenciou, hyperlipoproteinémiou s inhibíciou adipogenézy a naopak stimuláciou lipolýzy.

16.4 Basiliximab a NODAT

Viacerí autori už potvrdili súvislosť s indukciou basiliximabom a výskytom NODAT resp. prediabetických stavov v prvom roku po transplantácii obličky. Basiliximab znižuje počet CD25⁺ a CD4⁺ T lymfocytov. Práve tieto T lymfocyty hrajú kľúčovú úlohu v udržiavaní imunologickej tolerancie a kontrolujú vývoj rôznych autoimunitných ochorení. Predpokladá sa, že basiliximab môže ovplyvniť imunologickú rovnováhu, ktorá stabilizuje B-bunky pankreasu.

16.5 Hyperglykémia po transplantácii

Hyperglykémia v bezprostrednom potransplantačnom období je „univerzálnym“ laboratórnym nálezom u príjemcov (viac ako 85 %). Medzi faktory, ktoré prispievajú k vzniku hyperglykémie po transplantácii patrí stresová reakcia na operačný výkon (katecholamíny), liečba kortikosteroidmi a obnova renálnych funkcií s rýchlou degradáciou a vylučovaním inzulínu. Hyperglykémia v bezprostrednom potransplantačnom období je spojené až so 4 – násobne zvýšeným rizikom rozvoja NODAT. Viaceré štúdie naznačujú, že prísna kontrola glykémie po transplantácii môže výskyt NODAT znížiť. Takto kontrolovaná glykémia zabraňuje apoptóze B-buniek pankreasu vplyvom glukotoxicity. Hyperglykémia ďalej súvisí so zvýšenou sekréciou inzulínu, ale nekontrolovateľná sekrécia inzulínu v konečnom dôsledku spôsobí apoptózu B-buniek pankreasu. U pacientov po transplantácii preukazujú B-bunky pankreasu stratu funkcie pre sekréciu inzulínu, zvýšenú apoptózu a zníženú proliferáciu už 2. deň trvania hyperglykémie.

Prolongovaná hyperglykémia tlmí expresiu inhibičného proteínu interleukín -1 β konvertujúceho enzýmu. Interleukín -1 β konvertujúci enzým je stimulovaný a podporuje apoptózu B buniek pankreasu ovplyvnením regulácie protektívnych bielkovín. Okrem uvedeného je pomocou stimulácie interleukín -1 β konvertujúceho enzýmu indukovaná mitochondriálna dysfunkcia a v in vitro štúdiách bola v takto ovplyvnených mitochondriách preukázaná tvorba kyslíkových radikálov, čo zvyšuje oxidačný stres v B-bunkách pankreasu. Poškodené mitochondrie uvoľňujú cytochróm C, čím ďalej indukujú apoptózu. Hyperglykémia ovplyvňuje aj endoplazmatické retikulum, výsledkom čoho je hromadenie vápnika v cytoplazme a následne zvýšená exocytóza proinzulínu.

Hyperglykémia po transplantácii vedie k rozvoju NODAT rýchlejšie ako hyperglykémia pri rozvoji diabetes mellitus 2. typu z dôvodu špecifických mechanizmov charakteristických pre transplantovanú populáciu. Predpokladá sa, že hlavným faktorom NODAT nie je inzulínová rezistencia, ale dysfunkcia B-buniek pankreasu.

16.6 Obezita

Zvýšená adipozita je kľúčovým faktorom rozvoja diabetes mellitus 2. typu a NODAT. Dôležitá je lokálna akumulácia tuku vo viscerálnej oblasti (androidný typ obezity). Diskutuje sa aj o význame tzv. ektopicky uloženého tuku v myocytoch kostrového svalstva (intramuskulárny tuk) a hepatocytoch (nealkoholová steatóza pečene) pri navodení inzulínovej rezistencie. Kým v pôvodnej koncepcii vzniku diabetes mellitus sa zvýšená

adipozita považovala skôr za sekundárny dôsledok adipogénneho účinku chronickej hyperinzulinémie, dnes sa zdôrazňuje, že zvýšená adipozita s vysokým stupňom heritability je spolu s inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou primárnou príčinou vzniku diabetes mellitus.

Tukové tkanivo má dva subtypy – biely a hnedý tuk. Biely tuk predstavuje hlavnú zložku pre „skladovanie“ lipidov. Hnedé tukové tkanivo je vzácné a zúčastňuje sa na termoregulácii. Biele tukové tkanivo sa skladá z adipocytov a spojivového tkaniva, ktoré je bohaté vaskularizované a inervované. Obsahuje aj makrofágy, fibroblasty a prekurzorové bunky adipocytov. Tukové tkanivo je regulované niekoľkými faktormi: inzulínom, katecholamínmi a autonómnym nervovým systémom. Približne 90 % z lipidov uskladnených v adipocytoch tvoria triacylglyceroly. Katecholamíny stimulujú lipolýzu prostredníctvom aktivácie β - adrenergných receptorov s následným zvýšením aktivity lipáz (tukovej triacylglycerolovej lipázy, hormón senzitivnej lipázy a monoacylglycerolovej lipázy). Inzulín je silný antilipolytický hormón, ktorý inhibuje lipolýzu aktiváciou fosfodiesterázy 3B a následne sa znižuje aktivita hormón senzitivnej lipázy.

Je všeobecne známe, že tukové tkanivo produkuje hormóny, ktorých regulácia je multifaktorálna. Viacerými štúdiami bolo potvrdené, že tvorbu hormónov tukového tkaniva (predovšetkým adiponektínu) ovplyvňujú genetické faktory, glukokortikoidy, telesná distribúcia tuku a ďalšie faktory.

Leptín

Leptín je produkovaný hlavne podkožným tukovým tkanivom v závislosti od veľkosti energetických zásob a jeho hlavným metabolickým významom je navodenie pocitu sýtosti v hypothalamu a znižovanie stavu tukových zásob v organizme aktiváciou sympatického systému s následným zvýšením energetického výdaja. Geneticky podmienený nedostatok leptínu sa spája s obezitou, ale u ľudí je relatívne vzácny. Pri najčastejších formách ľudskej obezity dochádza ku zvýšenej produkcii leptínu a selektívnej rezistencii na jeho centrálny antiadipogénny účinok, kým pretrváva jeho pozápalový imunostimulačný efekt, ako aj jeho stimulačný vplyv na lokálny adrenergný systém v obličkách, čím by sa mohol podieľať na etiopatogenéze hypertriglycerolémie a aterosklerózy pri metabolickom syndróme.

Adiponektín

Adiponektín je hormón tukového tkaniva s významným protizápalovým a inzulínosenzitivizujúcim účinkom. Zníženie jeho hladín sa spája s rizikom rozvoja NODAT. Hladina adiponektínu je nižšia aj u obéznych pacientov a koreluje s inzulínovou rezistenciou. Vyšetrovanie jeho hladín je perspektívnym markerom rizika konverzie prediabetických stavov na diabetes mellitus 2. typu a NODAT. U rizikových pacientov so zníženými hladinami adiponektínu v predtransplantačnom období je preto nutné sledovať telesnú hmotnosť, body mass index a obvod pásu, ako parameter centrálnej obezity. Individuálne podľa hladín adiponektínu je možné upraviť aj imunosupresívny protokol s využitím menej prodiabetogénnych imunosupresívnych preparátov (skorá redukcia glukokortikoidov, použitie cyklosporínu A), samozrejme, s ohľadom na imunologické riziko pacienta. Redukcia telesnej hmotnosti a úprava životného štýlu je spojená so znížením rozvoja NODAT. Zníženie telesnej hmotnosti sa spája aj so znížením rizika kardiovaskulárnych ochorení.

17 TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY - TECHNIKA

Štandardne sa transplantuje jedna oblička jednému príjemcovi, a to do retroperitonea do oblasti ilickej fossy vpravo. Do retroperitonea vľavo transplantujeme obličku u pacientov pri simultánnej transplantácii pankreasu a obličky, u pacientov s retransplantáciou obličky, alebo pri anatomických prekážkach (polycystické obličky, ateroskleróza ilických artérií, anatomické anomálie ciev).

Vlastné pacientove obličky sa ponechávajú in situ. V prípade obrovských polycystických obličiek, pri opakovaných ťažkých infektoch, hypertenzii nereagujúcej na konzervatívnu liečbu uvažujeme o nefrektómii u príjemcu ešte pred zaradením do transplantačného programu. Počas transplantácie nefrektómiu nerobíme pre zvýšené riziko komplikácii a z dôvodu predĺženia ischemického času transplantovanej obličky. U detí pod 12 kg transplantujeme obličku transabdominálne strednou laparotómiou. Pri obličkách od darcov s rozšírenými kritériami pri redukcii počtu glomerulov o 20 – 30 % a poklese klírensu kreatinínu môžeme uvažovať o transplantácii oboch obličiek jednému príjemcovi (duálna transplantácia).

1. Izolovaná transplantácia obličky

Zavedieme permanentný katéter do močového mechúra a instilujeme do neho 100 – 150 ml fyziologického roztoku s betadinom. Kožnú incíziu vedieme od symfýzy ponad ligamentum inguinale pararektálne približne do výšky spina iliaca anterior superior- tzv. rez podľa Gibsona (obrázok8). Pretíname šikmé brušné svaly až po peritoneum, natupo ich odpreparujeme a ligujeme vasa epigastrica inferiores. Funiculus spermaticus odtiahneme, u žien môžeme lig. latum uteri preťať. Po tupom odpreparovaní sa dostávame k ilickým cievam a k laterálnej stene močového mechúra.

Vypreparujeme externú ilickú artériu až po odstup z a. iliaca interna a v takom istom rozsahu externú ilickú venu. Obídeme ich gumovými slučkami a ligujeme lymfatické cievy, ktoré ich sprevádzajú ako prevenciu vzniku pooperačných lymfokél. Obličku zabalíme do rúšky s ľadovou drťou a vložíme do operačnej rany. Týmto zabraňujeme teplej ischemii počas transplantácie. Renálnu venu našívame end to side na vena iliaca externa a renálnu artériu s terčíkom z aorty najčastejšie tiež end to side na artéria iliaca externa. Ak je krátka artéria bez aortálneho terčika, alebo sú iné anatomické a technické problémy, môžeme ju našiť end to

end na artéria iliaca interna. Zo šijacieho materiálu používame 5/0 alebo 6/0 Prolen® (obrázok9).

Po dokončení anastomóz pustíme cievne svorky, obličku zohrejeme a vložíme do ilickej fossy tak, aby nedošlo ku kompresii cievnej stopky alebo nadmernému kinkinku (zalomeniu) artérie.

Ureter našívame najčastejšie do močového mechúra buď antirefluxnou extravezikálnou technikou (Lich-Gregoir), alebo transvezikálne (Politano-Leadbetter) vstrebatelným šijacím materiálom - 5/01 6/0 PDS® (obrázok 10). Len v špeciálnych prípadoch robíme ureteroureteroanastomózu, použijeme ureter príjemcu na pyeloureteroanastomózu, alebo sme nútení implantovať ureter do vopred pripraveného ileálneho konduitu.

Po zastavení krvácania, opakovanej kontrole prekrvenia obličky a priechodnosti anastomózy ureteru vložíme k anastomózam silikónové drény a operačnú ranu po vrstvách suturujeme. Drény vyberáme zvyčajne po 24 - 48 hodinách, permanentný katéter ponechávame v nekomplikovaných prípadoch 5 - 7 dní do stabilizácie diurézy a ubezpečení sa o suficientnosti ureterovezikálnej anastomózy.

2. Duálna transplantácia obličiek

Jednou z možností pre využitie orgánov od darcov s rozšírenými kritériami v prípade obličiek je duálna transplantácia obličiek (dual kidney transplantation – DKT). Aktuálne veľa transplantáčnych centier realizuje DKT podľa rôznych kritérií výberu orgánov a rôznymi operačnými technikami. Zahrňajú transplantácie intra aj extraperitoneálne, s našitím obličiek na obe strany a to prostredníctvom dvoch samostatných rezov podľa Gibsona alebo strednou laparotómiou. U dospelých príjemcov najčastejšie DKT realizujeme nasledovnými technikami:

1. **transplantácia oboch obličiek unilaterálne** – prvú transplantáciu oboch obličiek na jednu stranu do bedrovej jamy realizoval v roku 1998 Masson et al. Hlavné dôvody takto zvoleného prístupu boli znížená chirurgická záťaž pre pacienta (jedna operačná rana, skrátenie operačného času) a ponechanie intaktnej kontralaterálnej strany v prípade nutnosti retransplantácie. Extraperitoneálne jednostranné umiestnenie prostredníctvom jediného rezu podľa Gibsona predstavuje však niekoľko technických prekážok, pre ktoré sa mnoho chirurgov zdráha použiť jednostrannú techniku pri DKT. Hlavnou komplikáciou je vyššie riziko vzniku renálnej venóznej trombózy v

dôsledku kompresie oboma obličkami. Je publikované len malé množstvo štúdií s obmedzenými alebo žiadnymi informáciami ohľadom technických detailov pri jednostrannej DKT. Pri jednostrannej DKT začíname klasickým rezom podľa Gibsona. Po vytvorení dostačujúceho priestoru extraperitoneálne si odpreparujeme venu aj artériu iliaca externa. V prípade nedostatku priestoru mobilizujeme aj vena iliaca interna za účelom zníženia ťahu renálnej vény. Ako prvú transplantujeme pravú obličku proximálne. Dôvodom je možnosť predĺženia vény o segment VCI. V prípade ak oblička pochádza z izolovaného odberu obe strany uzatvárame použitím staplera. V prípade ak bola počas odberu odobratá aj pečeň, proximálnu časť VCI zošívame ručne pre nedostatok tkaniva na naloženie stapleru. Venu aj artériu pravej obličky našívame end-to-side na externé iliacke cievy. Ľavá oblička sa našíva distálne od pravej rovnako end-to-side anastomózami k externým iliackým cievam. Ľavá oblička je umiestnená inferomediálne na pravej obličke (obrázok 11). Extravezikálne ureteroneocystostomie môžu byť našité jednotlivo na spoločnom terčíku, ktorý vytvoríme zošitím distálnych koncov močovodov alebo našitím jedného ureteru end-to-side k druhému a následným našitím neoureteroanastomózy.

2. **transplantácia každej obličky osobitne do oboch fossa iliaca** – tento typ DKT sa v operačnej technike nelíši od izolovanej transplantácie obličky- každá oblička je osobitne transplantovaná do oboch fossa iliaca. Nevýhodou je vyčerpanie týchto prístupov v prípade nutnosti retransplantácie a dlhší operačný čas (obrázok 12).
3. **„en block“ transplantácia**- realizuje sa v prípade ak obličky pochádzajú od detského darcu mladšieho ako 5 rokov a sú odobraté „en block“ tzn. s VCI a distálnou časťou aorty.

Proximálnu časť aorty aj VCI buď primárne suturejeme alebo uzatvárame cievny staplerom. Distálne časti našívame na ilické cievy príjemcu. Močovody môžeme rekonštruovať izolovane (obrázok 13b). Najčastejšie však distálnu časť ureterov suturejeme do spoločného konduitu, ktorý všívame extravezikálnou technikou do laterálnej steny močového mechúra technikou podľa Lich-Gregoire (obrázok 13a).

18 CHIRURGICKÉ KOMPLIKÁCIE PRI ODBERE A TRANSPLANTÁCII OBLIČIEK

Odber aj transplantácia obličky sú chirurgické výkony, ktoré sú spojené s precíznou operačnou technikou. Poškodenie štepu počas odberu môže mať za následok komplikácie počas transplantácie. Chirurgické komplikácie môžeme rozdeliť do 5 skupín podľa toho, v ktorom priebehu celého procesu vzniknú.

Chirurgické komplikácie počas odberu

- závažné arteriálne krvácanie u darcu pred perfúziou obličiek s hemoragickým šokom,
- nedostatočné prepláchnutie obličiek v dôsledku nesprávne naloženého proximálneho klemu na aortu so stenózou renálnych artérií, resp. neprepláchnutie časti obličkového parenchýmu pri prehliadnutej anomálii krvného zásobenia obličky (najčastejšie dolná púlová artéria),
- nedostatočné schladenie obličiek pri použití nevychladeného konzervačného roztoku alebo nedostatočnom externom chladení ľadovou drťou,
- poškodenie ciev a ureteru pri explantácii obličky a to pri neprimeranom ťahu za obličku pri explantácii (rizikové sú hlavne ruptúry intímy renálnej artérie),
- dekapsulácia obličky, ktorá môže nastať pri nešetrnej explantácii obličky, resp. pri preparácii na „back- table“ pri silne adherovanom tuku na prednej a zadnej plochy obličky.

Poškodenia štepu pri transporte a príprave obličky k transplantácii

- podchladenie štepu pri nedodržaní techník balenia orgánov určených na transplantáciu,
- poškodenie štruktúr v hile obličky pri nešetrnej alebo príliš detailnej preparácii,
- poškodenie krvného zásobenia ureteru pri preparácii v oblasti tzv. „ zlatého trojuholníka“.

Chirurgické komplikácie pri transplantácii

- disekcia intímy s trombózou artérie pri našívaní anastomózy,
- krvácanie z oblasti hily obličky počas transplantácie pri prehliadnutí a neošetrení poškodených renálnych ciev štepu,
- neprekrvenie časti obličky z dôvodu prerušenia alebo poškodenia púlovej artérie.

Bezprostredné chirurgické komplikácie po transplantácii

- trombóza štepu,
- arteriálne krvácanie,
- difúzne kapilárne krvácanie s vytvorením perirenálneho alebo retroperitoneálneho hematómu,
- obštrukcia ureteru,
- močová fistula,
- lymfatická fistula,
- infekčné komplikácie.

Neskoré chirurgické komplikácie po transplantácii

- stenóza renálnej artérie,
- stenóza ureteru,
- lymfokéla.

Vaskulárne komplikácie vedú k trombotickému uzáveru renálnej artérie, vény alebo pacientových ilických ciev. Vedú k strate štepu alebo dokonca aj k strate končatiny alebo exitu pacienta pri výskyte masívnej pľúcnej embólie. Podkladom k vzniku týchto komplikácií sú poškodenia ciev pri nešetrnom odbere, nedostatočná konzervácia štepu, prehliadnuté a neošetrené cievne anomálie. Takisto vznikajú počas transplantácie pri nešetrnej alebo nesprávnej chirurgickej technike.

Na rozdiel od týchto závažných komplikácií, difúzne krvácania s perirenálnym hematómom nevedú pri správnej diagnostike a adekvátnej terapii k strate obličky alebo ohrozeniu života pacienta. Hematóm väčšieho rozsahu vyžaduje evakuáciu a revíziu krvácania, málokedy sa však nájde chirurgický zdroj krvácania . Príčinou je najčastejšie difúzne krvácanie pri poruchách koagulácie alebo predávkovaní antikoagulancií.

Poškodenie krvného zásobenia ureteru počas odberu vzniká nešetrnou preparáciou ureteru s poškodením periureterálnych ciev. Potom môže dôjsť v pooperačnom priebehu k nekróze distálnej časti ureteru s následnou močovou fistulou. Pokiaľ dôjde len k ischémii časti ureteru , vyvíja sa stenóza s následnou obštrukciou ureteru. Najťažšie poškodenia ureteru s následnou nekrózou celého ureteru vznikajú pri poškodení krvného zásobenia pri nešetrnej preparácii v hile obličky. V prípade takejto komplikácie stav riešime resekciou nekrotického ureteru a našitím proximálnej vitálnej časti alebo priamo panvičky na vlastný ureter pacienta.

Ureterálna obštrukcia vzniká v bezprostrednom pooperačnom priebehu v dôsledku edému anastomózy, upchatím krvnou zrazeninou, kinkinkom alebo technickou chybou pri šití anastomózy . Tejto komplikácii sa dá predísť použitím ureterálneho katétra, avšak viaceré prospektívne štúdie nepotvrdili benefit z jeho štandardného používania, je tu zvýšené riziko ascendentnej infekcie.

Hematúria mierneho stupňa je po transplantácii pomerne častá a nepokladá sa za chirurgickú komplikáciu. Po niekoľkých dňoch dochádza k spontánnemu vyčisteniu moču. Masívnejšie hematúrie môžu vzniknúť pri krvácaní z ureterálnej anastomózy. Môžu sa prejaviť tamponádou močového mechúra s potrebou cystoskopického ošetrenia, koaguláciou zdroja krvácania a odstránenia krvných zrazenín z močového mechúra.

Lymfokély vznikajú z porušených lymfatických ciest pri preparácii ilických ciev. Podľa údajov z rôznych pracovísk sa tieto komplikácie vyskytujú v 2 – 18 % prípadov. Väčšina lymfatických ciev sa spontánne uzavrie, avšak pri pretrvávaní lymfatických kolekcií s útlakom ureteru alebo renálnych ciev je potrebné chirurgické riešenie. Môžeme najprv vyskúšať perkutánne punkcie, niekedy sa však nevyhneme internej laparoskopickej alebo otvorenej chirurgickej drenáži do peritoneálnej dutiny.

Infekcie rán sa vyskytujú bezprostredne po transplantácii asi v 5% prípadov. Z rizikových faktorov je to hlavne obezita, diabetes, močová fistula a nadmerná imunosupresia.

19 REJEKCIA TRANSPLANTOVANEJ OBLIČKY

Rozvoj renálnej funkcie bezprostredne po transplantácii obličky závisí od mnohých faktorov, medzi ktoré patria: vek darcu, stav obličiek darcu, príčina smrti darcu, priebeh odberu, hemodynamické faktory darcu, doba čakania príjemcu na transplantáciu, perfúzia štepu, predchádzajúce epizódy odmietnutia transplantátu, predchádzajúce infekcie a mnohé ďalšie.

Pacienti so zlyhaným obličkovým štepom predstavujú až 25% pacientov čakajúcich na transplantáciu obličky. Obličkový štep môže zlyhať pre rovnaké príčiny ako natívne obličky, ale aj pre jedinečné komplikácie charakteristické pre transplantovanú obličku.

19.1 Hyperakútna rejekcia

Hyperakútna rejekcia sa objavuje krátko po obnovení krvného prietoku v transplantovanej obličke – do niekoľkých minút, výnimočne hodín (12-72) ako oddialená hyperakútna rejekcia alebo do niekoľkých dní (2-5) ako akcelerovaná rejekcia. Hyperakútna rejekcia je sprostredkovaná už existujúcimi protilátkami príjemcu, ktoré sa viažu na antigény prítomné v endoteli štepu (napr. pri AB0 inkompatibilite, pozitívnom T-bunkovom cross match teste...). Rozpoznanie antigénu aktivuje komplement, čo spôsobuje masívne trombózy v kapilárach, ktoré bránia v prekrvení štepu a dochádza k nezvratnej ťažkej ischémii. Štep je edematóznym a hrozí ruptúra.

Histologicky plne rozvinutý obraz sa vyznačuje nekrózou endotelu, agregáciou trombocytov, stázou polymorfonukleárov a početnými mikrotrombami. Na začiatku rejekcie môžu byť zmeny obmedzené na endotel, abnormálnym nálezom je prítomnosť 5 a viac neutrofilov vo všetkých glomeruloch. Veľmi užitočné je imunofluorescenčné vyšetrenie, kedy sú prítomné lineárne ložiská imunoglobulínov v glomeruloch, peritubulárnych kapilárach a interlobulárnych tepnách. Diagnostiku môžeme potvrdiť prítomnosťou špecifických protilátok proti špecifickým antigénom darcu.

Histopatologické zmeny podobné hyperakútnej rejekcii môžu byť prítomné v štepe, ktorý bol vystavený dlhej studenej ischémii, kedy glomerulárne kapiláry strácajú endoteliálne výstelky, obraz však nie je spojený s prítomnosťou zápalových infiltrátov. Cyklosporín a takrolimus niekedy poškodzujú cievny endotel a spôsobujú trombotickú mikroangiopatiu. Taktiež pacienti, ktorí sú transplantovaní pre zlyhanie obličiek na podklade idiopatického hemolytického syndrómu alebo Henoch-Schönleinovej purpury, môžu mať v histologickom

obraze nález nekrotizujúcej glomerulárnej lézie. S podobnými histopatologickými zmenami sa stretávame aj pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii.

V súčasnosti by sa však už termín hyperakútna rejekcia a akceleroaná rejekcia nemali používať, pretože vždy ide o akútnu protilátkami sprostredkovanú rejekciu.

19.2 Akútna rejekcia

Akútna rejekcia transplantovanej obličky môže vzniknúť kedykoľvek po transplantácii (zvyčajne v prvých 6 mesiacoch po transplantácii), avšak maximum epizód sa vyskytuje na konci prvého týždňa po transplantácii (20-35%). Akútna rejekcia po transplantácii obličky sa v prvom roku po transplantácii vyvinie u 13-30% príjemcov.

Najčastejšou formou akútnej rejekcie je T-lymfocytami sprostredkovaná(*celulárna*) rejekcia. Infiltrujúce T-lymfocyty ($CD4^+$, $CD8^+$) sú najčastejšie prítomné v interstíciu a tubuloch, menej často v intime artérií. Makroskopicky je štep zväčšený, livídneho až mramorovaného vzhľadu.

Menej častá je tzv. *humorálna* rejekcia. Ako bolo spomenuté vyššie, môže ísť o hyperakútnu rejekciu (preformované protilátky) alebo o humorálnu rejekciu spôsobenú novotvorbou protilátok proti antigénom darcu po transplantácii. Prítomnosť donor špecifických protilátok (DSA) je dôležitým prognostickým faktorom. Aj nízke hladiny DSA (detekovateľné pomocou prietokovej cytometrie) sú spájané s horším prežívaním štepu. V diagnostike humorálnej rejekcie sa používa aj imunitná detekcia C4d zložky komplementu, ktorá sa ukladá v peritubulárnej kapiláre.

Niekedy sa stretávame s kombinovanou celulárnou aj humorálnou rejekciou.

19.2.1 Klinické prejavy akútnej rejekcie

Klinickým obrazom akútnej rejekcie je prudko sa zhoršujúca funkcia obličkového štepu s oligúriou. Akútna rejekcia je spojená so zväčšením štepu, môže byť prítomná hypertenzia, či subfebrilita. Sonograficky je prítomné zväčšenie štepu, dopplerovskou sonografiou je možné zistiť porušenie perfúzie štepu. Sonografické vyšetrenie je však pre diagnostiku akútnej rejekcie nešpecifické.

Pri súčasnej intenzívnej imunosupresii nebývajú klinické známky akútnej rejekcie plne vyjadrené. Preto je pre klinickú diagnostiku nutné denné monitorovanie sérového kreatinínu. V neskoršom potransplantačnom období, kedy sú už hladiny sérového kreatinínu stabilizované, má dôležitú úlohu stanovenie glomerulárnej filtrácie.

Rizikové faktory pre vznik akútnej rejekcie

Medzi rizikové faktory vzniku akútnej rejekcie patria:

- vysoké percento PRA protilátok (tehotensvo, predchádzajúca transplantácia, transfúzie),
- dlhá doba studenej ischémie s akútnou tubulárnou nekrózou a spomaleným nástupom funkcie štetu,
- horšia kvalita obličiek darcu,
- vek > 60 rokov,
- kadaverózny orgán,
- renálna dysfunkcia pred odberom,
- nezhody v HLA antigénoch medzi darcom a príjemcom,
- infekcia (CMV, pyelonefritída),
- detský príjemca,
- pozitívny CM (B-lymfocytový) pred transplantáciou,
- AB0 inkompatibilita.

19.3 Chronická rejekcia

Chronická rejekcia je hlavnou príčinou straty funkcie obličkového štetu v dlhodobom období po transplantácii. Klinicky je charakterizovaná pozvoľným poklesom funkcie obličiek, hypertenziou a vzostupom proteinúrie. Jedinou diagnostickou metódou potvrdzujúcou chronickú rejekciu je biopsia štetu s následnou histologickou klasifikáciou.

Najhoršiu prognózu má chronická rejekcia s diagnostikovanou pozitivitou C4d zložky komplementu a ak sú dokázané aj protilátky proti darcovským antigénom.

Faktory zvyšujúce riziko chronickej rejekcie:

Medzi rizikové faktory vzniku chronickej rejekcie patria:

- predchádzajúca epizóda rejekcie,
- nedostatočná imunosupresia,
- vek darcu, komorbidity darcu (artérová hypertenzia...),
- dlhá doba studenej ischémie,
- komorbidity príjemcu (hyperlipidémia, artérová hypertenzia, diabetes mellitus),
- infekcie (CMV).

19.4 Diagnostika a diferenciálna diagnostika rejekcie

Pri diagnostike akútnej rejekcie sa opierame o klinický obraz, laboratórne nálezy, ultrazvukové vyšetrenie, ale konečná diagnóza závisí od biopsie štepu.. Medzi neinvazívne diagnostické metódy patrí denný monitoring renálnych parametrov po transplantácii, môže byť ľahko zvýšené CRP. V posledných rokoch je stále častejšie otváraná otázka neinvazívnej diagnostiky rejekcie štepu. Takmer 80% špecificitu a senzitivitu má stanovenie perforínov a granzýmu B v moči, ale diagnostika zatiaľ nie je rozšírená pre nákladné technické vybavenie a cenu vyšetrenia. Z ďalších parametrov, ktoré však tiež nie sú štandardom, je to stanovenie biomarkerov a C4d v moči alebo stanovenie VCAM-1 a ICAM-1 (tabuľka 15).

Zhoršené funkcie alebo afunkcia štepu sú signálom k diferenciálnej diagnostike rejekcie štepu. Diagnostika závisí aj od časového faktora. V bezprostrednom a krátkom potransplantačnom období je nutné vylúčiť ischemicko-reperfúzne poškodenie, tzv. akútnu tubulárnu nekrózu (ATN), trombózu renálnej žily alebo oklúziu renálnej artérie. Ďalej je nutné overiť hladiny nefrotoxických kalcineurínových inhibítorov. Taktiež infekcia môže ovplyvniť funkciu štepu. Najčastejšie ide o pomerne ľahko diagnostikovateľnú pyelonefritídu, ale je treba myslieť aj na vírusové infekcie (polyomavírusová BK nefropatia a cytomegalovírusová infekcia) (Schéma 2).

Medzi najčastejšie klinické prejavy patrí pokles diurézy za 12 resp. 24 hodín, často je prítomná artérová hypertenzia, subfebrilita, bolestivosť v oblasti štepu, retencia tekutín s edémami.

19.4.1 Sonografické vyšetrenie

Ultrazvukové vyšetrenie v diagnostike rejekcie štepu je nevyhnutné. Vyšetrením je potrebné vylúčiť blokádu ureteru, cievnu oklúziu alebo nedostatočnú intravaskulárnu náplň. Pri sonografickom vyšetrení sa transplantovaná oblička pri akútnej rejekcii rýchlo zväčšuje, kontúra sa stáva menej ostrá, parenchým je rozšírený a echogenita sa rýchlo zvyšuje. Častým príznakom akútnej rejekcie je zosilnenie steny a zvýšenie náplne panvičky a kalichov (obrázok 14). Pri duplexnom sonografickom vyšetrení je zachovaná perfúzia v transplantovanej obličke, mení sa však tvar arteriálnej krivky – stúpa maximálna systolická rýchlosť a významne klesá diastolická rýchlosť až do obráteného diastolického toku. Krivka je vysoko odporová a indexy rezistencie stúpajú (obrázok 15).

Chronická rejekcia nemá špecifický sonografický obraz. Vzhľad, veľkosť a prekrvenie štepu môže byť normálne. Niekedy je nález zmenšenej obličky s redukovaným parenchýmom (obrázok 16).

19.4.2 Biopsia transplantovanej obličky a histologická klasifikácia bioptických nálezov

Väčšina príjemcov obličkového štepu má po transplantácii jednu alebo viac epizód dysfunkcie štepu. V rozpoznaní príčiny tejto dysfunkcie je stále najsenzitívnejšou diagnostickou metódou biopsia štepu (schéma 3). Vzhľadom k tomu, že štep je uložený relatívne povrchovo, je možné realizovať biopsie obličkového štepu (aj opakované) s extrémne nízkym rizikom komplikácií. Bioptická diagnóza veľmi často vedie k významnej zmene v starostlivosti o pacienta. Preto správne indikovaná biopsia štepu môže významne ovplyvniť budúcu funkciu transplantovanej obličky.

19.4.2.1 Banffská klasifikácia

Na hodnotenie rejekčných a nerejekčných zmien v transplantovanej obličke sa najčastejšie používa tzv. Banffská klasifikácia. Ide o klasifikačný systém, ktorý bol prvýkrát zostavený na pracovnom stretnutí v kanadskom Banffe v roku 1991. Odvtedy sa v pravidelných intervaloch opakujú pracovné stretnutia, ktoré umožňujú rýchlo reagovať na event. zmenu klasifikačných systémov a terapeutických prístupov podľa toho, ako sa zlepšujú poznatky o patológii rejekcie.

Prvá Banffská klasifikácia navrhla kritériá pre celulárnu (T-lymfocytmí sprostredkovanú) rejekciu, ktoré sa prakticky nezmenili a platia dodnes. Kľúčovým znakom je rozpoznanie zápalovej celularizácie a jej semikvantitatívne zhodnotenie (obrázok 17). Je známe, že tubulitída a zápalová celularizácia v interstíciu nie je špecifická pre celulárnu rejekciu a je súčasne diagnostickým znakom infekčných alebo liekmi navodených intersticiálnych nefritíd, pokročilej ATN alebo lymfoproliferatívnych ochorení. V posledných rokoch sa s novými účinnými imunosupresívnymi protokolmi znížil počet celulárnych rejekcií ale narastá počet tzv. hraničných zmien s nie úplne jasným klinickým významom (a to predovšetkým u pacientov s normálnou funkciou štepu). To vedie k úvahám, či dokážeme tento typ celularizácie správne interpretovať a či popri zvažovanej subklinickej rejekcii nejde u niektorých pacientov o tzv. regulačné lymfocyty. Otázka je zatiaľ otvorená. Autori niektorých štúdií tvrdia, že väčšina prípadov s morfológickými hraničnými zmenami predstavuje celulárnu rejekciu. Na druhej strane sú veľké rozdiely vo výsledkoch rôznych

štúdií, ktoré udávajú rozptyl 30-80 % v prípadoch hraničných zmien, ktoré bez liečby skutočne do rejekcie progredovali.

Podstatné zmeny v názore na mechanizmus rejekčného postihnutia štepú viedli k významným modifikáciám klasifikačného systému v rokoch 2001-2005. V roku 2001 sa upustilo od kategórie hyperakútna rejekcia a súčasne boli sformulované kritériá pre protilátkami sprostredkovanú rejekciu. Humorálne mechanizmy boli dlho považované za základ len hyperakútnej rejekcie, ktorá bola príčinou veľmi rýchlej deštrukcie štepu – a to v prípadoch, kedy boli protilátky proti systému HLA darcu prítomné už pred transplantáciou. Po zavedení citlivejších metód detekcie protilátok do vyšetrovacích protokolov tento typ rejekcie z klinickej praxe takmer vymizol.

C4d je koncový produkt aktivácie klasickej cesty komplementu. Klasická cesta komplementu je aktivovaná protilátkami. Počas aktivácie C4 dochádza k štiepeniu na niekoľko fragmentov, z ktorých sa C4d kovalentne viaže na cieľové štruktúry (t.j. bunkové membrány). Táto väzba je stabilná a relatívne dlhodobá a preto sa stáva veľmi vhodným markerom pre detekciu. Cieľovou štruktúrou je endotel. Depozity C4d sa hodnotia v endoteli peritubulárnych kapilár (PTC). C4d má navyše ešte ďalšiu výhodu, ktorou je fakt, že je len veľmi zriedkavo detekovateľný v PTC v priebehu iných obličkových ochorení. Depozity C4d môžu byť dokázané imunoflorescenciou (vyžaduje nefixované tkanivo) alebo imunohistochemicky (z tkaniva fixovaného formolom). Priekaz imunoflorescenciou je citlivejší a v súčasne platnej klasifikácii je návrh rozdielného hodnotenia podľa použitej techniky. Pozitívna detekcia C4d v skorom potransplatačnom období je väčšinou sprevádzaná aj zápalovou celularizáciou v PTC (obrázok 17).

Okrem termínu akútna rejekcia sprostredkovaná protilátkami zaradila posledná klasifikácia do schémy kategóriu C4d depozity bez morfológického dôkazu akútnej rejekcie. Kritéria tejto kategórie sú: prítomnosť depozitov C4d v PTC, cirkulujúce protilátky proti antigénom darcu a žiadne histologické znaky aktívnej rejekcie. Väčšinou sú obdobné nálezy prítomné u pacientov s nezhodnou krvnou skupinou s darcom. Teoretickou otázkou ostáva, či títo pacienti majú v čase biopsie len čiastočne aktivovanú komplementovú kaskádu, ktorá je v niektorom ďalšom kroku prerušená alebo či ide len o „tlejúcu“ rejekciu.

Termín chronická allograft nefropatia predstavoval veľmi nesúrodú skupinu. Bez bližšej interpretácie tu boli zaradené imunitne podmienené (rejekčné) i nerejekčné príčiny, ktoré viedli k fibróze tkaniva.

Zavedenie detekcie C4d do rutinnej praxe prinieslo lepšie pochopenie humorálnej rejeckie ako procesu – a nie ako len jednorazového ataku. Bolo možné definovať znaky chronickej aktívnej rejeckie sprostredkovejanej protilátkami. Väčšina transplantačných centier postupne získala skúsenosti o tom, že humorálna rejeckia sa môže objaviť kedykoľvek po transplantácii a že dôkaz C4d má svoju dynamiku a môže pretrvávajúť a že čím ďalej od transplantácie je detekovateľné, tým obtiažnejšie sa na túto skutočnosť terapeuticky reaguje. Kritériom pre chronickú aktívnu humorálnu rejeckiu je teda dôkaz C4d a cirkulujúcich protilátok proti antigénom darcu a tiež morfológické znaky chronického poškodenia tkaniva (v prvom rade endotelu v glomeruloch a PTC). V glomeruloch sa chronické poškodenie endotelu prejaví tvorbou dvojkontúr glomerulárnych bazálnych membrán, čo je predpoklad pre tzv. transplantačnú glomerulopatiu (obrázok 18). V PTC je morfológickým znakom chronického poškodenia laminácia bazálnych membrán. Vo svalových artériách dochádza k zhrubnutiu a proliferácii intimy. Proliferácia intimy svalových artérií vedie k stenóze cievneho lumenu, ktorého dôsledkom je chronická ischemizácia obličkového tkaniva. Dlhotrvajúca chronická ischemizácia poškodzuje tubuly aj glomeruly a naštartuje začarovaný kruh zmien podmienených neimunitnými mechanizmami. V klinickom obraze narastá proteinúria a zhoršuje sa funkcia štetu. Ide o komplexné zmeny, kedy proces môže byť naštartovaný imunitným mechanizmom, ale v určitej fáze sa začne kombinovať s neimunitnými mechanizmami (obrázok 19).

Podobnú morfológiu zmien intimy svalových artérií môžeme pozorovať aj v prípadoch, ktoré sú negatívne na C4d a podľa súčasných kritérií ich nie je možné klasifikovať ako chronickú aktívnu rejeckiu sprostredkovanú protilátkami. Ide o rejecký imunitne podmienený mechanizmus hodnotený ako chronická aktívna rejeckia sprostredkovaná T-lymfocytmi.

V súčasnom klasifikačnom systéme najviac diagnostických problémov spôsobuje kategória intersticiálna fibróza a tubulárna atrofia bez priekazu inej špecifickej etiológie (IF/TA). Definícia tejto kategórie predstavuje snahu o vyčlenenie všetkých možných príčin morfológických zmien závislých na aloantigénoch do iných kategórií tak, aby tu zostali len „nešpecifické“ (morfológicky necharakteristické) zmeny. Interpretácia fibrotických zmien je rovnako komplikovaná ako dôvody vzniku fibrózy. IF/TA je jazva a predstavuje rezíduum po predchádzajúcich atakoch akejkoľvek etiológie (epizódy liečenej rejeckie rovnako ako infarkt). Ak pôvodná príčina nepokračuje, nie je podľa našich súčasných možností identifikovať pôvod jazvy. Je nutné podotknúť, že rovnako ako nie je možné IF/TA liečiť,

rovnako nie je možné diagnostikovať príčinu, ktorá k vývoju IF/TA viedla. IF/TA môže byť výsledkom jednorazového poškodenia (atak pyelonefritídy) alebo pretrvávajúcej afekcie (napr. stenóza lumenu artérií alebo arteriol). Vo väčšine prípadov (okrem infekcie, obštrukcie, lymfoproliferácii a pod.) o funkcii štep v dlhodobom horizonte rozhoduje stav artérií a arteriol. Na poškodení arteriol sa vo veľkej miere podieľa hlavne lieková toxicita (toxicita kalcineurínových inhibítorov) a artériová hypertenzia. V morfológii sú pri toxicite kalcineurínových inhibítorov prítomné malé vakuolizácie rovnomerne rozložené po celej cytoplazme. Taktiež môžu byť prítomné aj kalcifikácie.

Úloha patológa pri posudzovaní morfológických zmien v dlhšom časovom období po transplantácii obličky spočíva hlavne v diagnostike chronických rejekčných zmien a samozrejme v odlíšení iných príčin dysfunkcie štep (polyoma vírusová nefropatia, hypertenzné zmeny, rekurencia základného ochorenia). Cieľom je zabrániť vzniku IF/TA a udržať čo najdlhšie fungujúci štep. Dnes v dobe poklesu epizód akútnych rejekcií sa záujem zainteresovaných v transplantačnej medicíne sústreďuje na zabránenie chronických cievnych zmien. Ovplyvniť sa viac či menej darí zmeny nerejekčné (hypertenzia, diabetes mellitus, toxicita kalcineurínových inhibítorov). V prípade chronických rejekčných zmien (chronická aktívna rejekcia sprostredkovaná T-lymfocyty a chronická aktívna rejekcia sprostredkovaná protilátkami) je situácia komplikovanejšia a liečba chronickej humorálnej rejekcie nie je definovaná.

V diagnostike sa otvárajú ďalšie možnosti s novými a stále dostupnejšími technikami (analýzy génových expresií), ktoré stoja na biologických základoch a umožňujú zistiť zmeny, na ktoré sa bude dať terapeuticky reagovať skôr, ako sú rozpoznané v histológii. Začlenenie týchto metód bude v budúcnosti veľmi pravdepodobne významným spôsobom dopĺňať histologické vyšetrenie a možno ho i v niektorých typických prípadoch dokáže.

20 ZÁVER

Úspešná transplantácia obličky je najdokonalejší spôsob náhrady funkcie obličiek, pacientom umožňuje najlepšiu kvalitu života a je to taktiež najlacnejšia náhrada funkcie obličiek. Odhaduje sa, že každoročne vo svete podstúpi transplantáciu obličky 35 000 pacientov v približne 600 transplantčných centrách. Ak v ďalšom klinickom priebehu funkcia štepú zanikne, môže sa pacient podrobiť ďalšej transplantácii obličky. Najdlhšie zaznamenaná funkcia transplantovanej obličky je 30 rokov. Rozvoj transplantáčného programu a vývoj nových imunosupresív zlepšuje prežívanie tak štepú ako aj pacienta po transplantácii a znižuje sa riziko akútnej rejekcie.

Darcovstvo orgánov je vysoko humánný čin – tak od živého darcu ako aj od mŕtveho darcu, kedy súhlas poskytujú najbližší príbuzní. Darcovstvo je podporované aj cirkvou a nesmie byť finančne motivované. Najlepšie výsledky z dlhodobého hľadiska majú preemptívne transplantácie obličiek a transplantácie obličiek od žijúcich darcov.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

10098-1/2010-OZS: 2010: Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, ktorým sa upravuje alokácia odobratých orgánov na transplantačné účely, algoritmus výberu príjemcu orgánu a zaradovanie pacientov na čakaciu listinu na transplantácie.

Adembri, C., Domenici, L. L., Formibli, L, et al. Ischemia-reperfusion of human skeletal muscle during aortoiliac surgery: effects of acetyl-carnitine. *Histol. Histopathol* 1994; 9(4): 683-690.

Aflazi B, et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148 (1): 32-46.

Almawi WY, Melemedjian OK, Rieder MJ. An alternate mechanism of glucocorticoid antiproliferative effect: promotion of a Th2 cytokine-secreting profile. *Clin Transplant* 1999; 13: 365-374.

Andrassy J, Graeb C, Rentsch M et al. mTOR inhibition and its effect on cancer in transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S171-S174.

Anglicheau D, Thervet E, Etienne I et al. CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms and cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 422–433.

Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl Int*. 2013; 26 (6): 563-575.

Baxter JD. The effects of glucocorticoid therapy. *Hosp Pract Off Ed*. 1992; 27: 111–134.

Ben-Ari Z et al. Role of anti-tumor necrosis factor-alpha in ischemia/reperfusion injury in isolated rat liver in a blood-free environment. *Transplantation* 2002; 73 (12): 1875-1880.

Bergrem H, Jervell J, Flatmark A. Prednisolone pharmacokinetics in cushingoid and non-cushingoid kidney transplant patients. *Kidney Int* 1985; 27: 459-464.

Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 2001; (71) 8: 1089-1090.

Boillat Blanca N, et al. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; (91) 2: 251-255.

Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. PREVEND Study Group. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1785 - 1791.

Briceno J, Padillo J, Rufian S, Solorzano G, Pera C. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transpl Int* 2005;18:577-583.

Briceno J, Solorzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000;13 Suppl 1:S249-S252.

British Transplantation Society Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation, <http://bts.demo.eibs.co.uk/transplantation/standards-and-guidelines>

British Transplantation Society. Guidelines relating to solid organ transplants from non-heart beating donors. 2004.

Brockmann J.G. Guideline for liver procurement, *Transplant International* 2011;7: 736-741.

Bundesärztekammer [German Medical Association]. Vol. 101. Aenderung: Deutsches Aerteblatt; 2004. Richtlinien zur Organtransplantation nach §16 TPG; p. A246-A247. (<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Organ/organtransplantation.pdf>)

Burgher A, Beman M, Holtzman JL et al. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. *J Endourol* 2004; 18: 534 - 539.

Burke A, Lucey MR.: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:686-693.

Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al.: The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001;71:1765-1771.

Bussiere CT, Lakey JRT, Shapiro AMJ, et al. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia*. 2006; 49:2341.

Busutil RW, Tanaka K.: The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:651-663.

Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 1.

Cameron A, Busutil RW. AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone? *Liver Transpl* 2005;11 Suppl. 2: 2-5.

Cancer in the UK: July 2010. Accessed 11th August 2010, at <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/>

Carter JT, Chan S, Roberts JP, et al. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischaemia and delayed function at a single center. *Am J Transplant* 2005; 5: 2745-2753.

Carter JT, Chan S, Roberts JP, et al. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischaemia and delayed function at a single center. *Am J Transplant* 2005;5: 2745-2753.

Clarkson MR, Sayegh MH. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Transplantation* 2005; 80 (5): 555-563.

Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *Am J Transplant*. 2002; 2: 789-795.

Colovai AL, et al. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies. *Hum. Immunol* 2005; 66 (5): 501-512.

Curtis J. Corticosteroids and Kidney Transplantation. *CJASN* 2006; 1 (5): 907-908.
cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*. 1994; 344: 423-428.

Dadhania D, Muthukumar T, Ding R. Molecular signatures of urinary cells distinguish acute rejection of renal allografts from urinary tract infection. *Transplantation*. [online]. 2003. Dostupné na internete: <<http://www.medscape.com/viewarticle/463347>>

D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al.: The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:157-163.

Dalton RS, et al. Immunomonitoring of renal transplant recipients in the early posttransplant period by sequential analysis of chemokine and chemokine receptor gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *Transplant Proc* 2005; 37 (2): 747-751.

Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119.

Davis CL. Evaluation of the Living Kidney Donor: Current Perspectives. *Am J Kid Dis* 2004; 43: 508-30.

De Perrot, et al. Interleukin-8-release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (2): 211-215.

Dedinská I, Laca Ľ, Mokáň M, et al. Novodiagnostikovaný diabetes mellitus po transplantácii. *Diabetes a obezita* 2013; 13 (25): 100-105.

Dedinská I. Imunosupresívna liečba po transplantácii obličky v indukcii a skorom potransplantačnom období. Špecializačná práca. Bratislava. SZU, 2011. 83s.

Deeks ED, Keating GM. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) *Journal Drugs*. 2009; 69 (11): 1483-1512.

Devries ME, et al. The role of chemokines and chemokine receptors in alloantigen-independent and alloantigen-dependent-transplantation injury. *Semin Immunol* 2003; 15 (1): 33-48.

Domanski L, et al. Circulating adhesion molecules during kidney allograft reperfusion. *Transpl Immunol* 2006; 16 (3-4): 172-175.

Dostupné na internete:

<<http://emedicine.medscape.com/article/432209-view#aw2aab6b5>>

Dostupné na internete <<http://trialx.com/curebyte/2011/07/12/graft-rejection-photos-and-related-clinical-trials/>>

Dostupné na internete: <<http://www.medscape.com/viewarticle/463347>>

Dostupné na internete: <<http://growinginhisgarden.blogspot.sk/2012/05/very-first-kidney-transplant.html>>

Dostupné na internete:

<<http://www.swtransplant.com/pdf/Immunosuppression%20protocols.pdf>>

Dostupné na internete: <<http://www.zzz.sk/?clanok=8515>>

Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int* 2006; 97: 301-305.

Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C, et al. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation*. 1992; 53: 563–569.

Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al.: Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62:62-65.

ERBP Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care 2013; <https://www.surveymonkey.com/s/37NTRBK>

Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischaemic disease. *JAMA* 1987; 257: 2318-2324.

Euvrard S, Kanitakis J, Bosshard S, et al. No recurrence of posttransplantation Kaposi's sarcoma three years after renal retransplantation. *Transplantation* 2002; 73: 297-299.

Fagrell B, Lundberg G. A simplified evaluation of vital capillary microscopy for predicting skin viability patients with severe arterial insufficiency. *Clin Physiol* 1984; 4: 403-411.

Farmer CKT, Cook GJR, Blake GM, et al. Individual kidney function in atherosclerotic nephropathy is not related to the presence of renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2880 - 2884.

Fehrman-Ekholm I, Gabel H, Magnusson G. Reasons for not accepting living kidney donors *Transplantation* 1996; 61: 1264 - 1265.

Feucht H. Complement C4d in graft capillaries-the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant* 2003; 3 (3): 646-652.

Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, et al. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 759-69.

Fotheringham J. Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing de novo human leukocyte antigen antibodies. *Transplantation* 2011; 91 (8): 991-996.

Franzen LE, Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Mod Pathol* 2005;18:912-916.

Fukumori T, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S. Why is a liver with steatosis susceptible to cold ischemic injury? *Transplant Proc* 1999;31:548-549.

Fuller TF, Freise CE, Serkova N, et al. Sirolimus delays recovery of rat kidney transplants after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2003; 76: 1594-1599.

Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2459-2467.

Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:61-68.

Grewal GS, Blake GM. Reference data for ⁵¹Cr-EDTA measurements of GFR derived from live kidney donors. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 61- 65.

Gyurus E, Kaposztas Z, Kahan BD. Sirolimus Therapy Predisposes to New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation: A Long-Term Analysis of Various Treatment Regimens. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1583–1592.

Haas M. Transplant glomerulopathy: it's not always about chronic rejection. *Kidney International* 2011; 80 (2): 801-803.

Hagen M, Hjelmestaeth J, Jenssen T, et al. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2154-2159.

Hahn HJ, Laube F, Lucke S, Kloting I, et al. Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of Wistar rats. *Transplantation*. 1986; 41: 44–47.

Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2582 - 2590.

Halloran PF, Gourishankar S. Principles and overview of immunosuppression. *American Society of Transplantation* 2001; 1: 87-98.

Hashida T, Masuda S, Uemoto S, et al. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor small bowel recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 308-316.

Hauser EH. Prediction of acute renal allograft rejection by urinary monokine induced by IFN-gamma (MIG). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1849-1858.

Hawley CM, Kearsley J, Campbell SB et al. Estimated donor glomerular filtration rate is the most important donor characteristic predicting graft function in recipients of kidneys from live donors. *Transpl Int* 2007; 20: 64-72.

Heimbach JK, Taler SJ, Prieto M, et al. Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy. *American journal of transplantation* 2005; 5 (5): 1057 – 1064.

Hirano Y, Fujihira S, Ohara K, et al. Morphological and functional changes of islets of Langerhans in FK506-treated rats. *Transplantation* 1992; 53: 889–894.

Housawi AA, Young A, Boudville N, et al. Transplant professionals vary in the long-term medical risks they communicate to potential living kidney donors: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3040-3045.

Hricik DE, Knauss TC, Bozdiak KA. Withdrawal of steroid therapy in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2003; 76 (6): 938-942.

Chakraborty A, Blum RA, Mis SM, et al. Pharmacokinetic and adrenal interactions of IL-10 and prednisone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 624–635.

Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360: 459 - 469.

Iida S, Ishida H, Tokumoto T. New-onset diabetes after transplantation in tacrolimus-treated, living kidney transplantation: long-term impact and utility of the pre-transplant oGTT. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 935-945.

Imani S, Jusko WJ, Steiner R. Diltiazem retards the metabolism of oral prednisone with effects on T-cell markers. *Pediatr Transplant*. 1999; 3: 126–130.

Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology appraisal.

Ison MG, Hager J, Blumberg E et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant* 2009; 9: 1929 - 1935.

Issa N, Amer H, Dean PG. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Pancreas Transplantation. In *Am J Transplant* 2009; 9 (8): 1894-1902.

Jerius JT, Taylor RJ, Murillo D et al. Double renal transplants from marginal donors: 2-year results. *J Urol* 2000; 163: 423–425.

Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 56-67.

Jimenez Romero C, Moreno Gonzalez E, et al.: Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572-575.

Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ et al. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64: 1124 - 1128.

Johnston O, et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1411-1418.

Joint Working Party of The British Transplantation Society and The Renal Association Third Edition. United Kingdom Guidelines for living donor kidney transplantation May 2011. dostupné na: www.bts.org.uk & www.renal.org May 2011

Jordan SC, Vo AA, Peng A, et al. Intravenous Gammaglobulin (IVIG): A Novel Approach to Improve Transplant Rates and Outcomes in Highly HLA-Sensitized Patient. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6(3): 459-466.

K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): S12.

Kang ES, Kim MS, Kim CH, et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation* 2009; 88: 693-698.

Karlsson AF, Berglund L, Berne CH. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5: 15.

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S6–S9.

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S10–S13.

Kershaw EE, et al. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.

Kim SH, Lee JM, Han JK, et al.: Hepatic macrosteatosis: predicting appropriateness of liver donation by using MR imaging—correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2006;240:116-129.

Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 30-33.

Koleilat I, et al. Initiation of a screening protocol for polyoma virus results in a decreased rate of opportunistic non-BK viral disease after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011. 13 (1): 1-8.

Kovarik J, Wolf P, Cisterne JM, et al. Disposition of basiliximab, an interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in recipients of mismatched cadaver renal allografts. *Transplantation* 1997; 64: 1701–1705.

Kovarik JM, Rawlings E, Sweny P, et al. Pharmacokinetics and immunodynamics of chimeric IL-2 receptor monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal allograft recipients. *Transplant Int* 1996; 9 (Suppl 1): S32–S33.

Krentz AJ, Dousset B, Mayer D, et al. Metabolic effects of cyclosporin A and FK 506 in liver transplant recipients. *Diabetes* 1993; 42: 1753–1759.

Laca Ľ. Orgánové transplantácie. Transplantácia obličiek. Banská Bystrica: Dali, 1998. 160 s.

Laca Ľ, Grandtnerová B. Transplantácie obličiek od žijúcich darcov. Banská Bystrica, Enterprise, 2003, s. 156.

Laca Ľ, Grandtnerová B, Fani M, Miklušica J, Urdzík J: Použitie obličiek od marginálnych darcov, Orgánové transplantácie 2006; 2 (1-2): 7-10.

Laca Ľ. Darovanie a transplantácie orgánov Učebnica transplantáčnej chirurgie pre študijný odbor všeobecné lekárstvo. Koprinc s.r.o., Banská Bystrica, Prvé vydanie, jún 2009, Martin, ISBN 978-80-970175-5-2, s. 53-62.

Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Ann Clin Biochem 2009; 46: 205 - 217.

Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. AJR Am J Roentgenol 1991; 157: 59.

Lederer SR, Friedrich N, Regenbogen C. Non-invasive monitoring of renal transplant recipients: urinary excretion of soluble adhesion molecules and of the complement-split product C4d. Nephron Clin Pract. [online]. 2003.

Lee CM, Carter JT, Weinstein RJ, et al. Dual kidney transplantation: Older donors for older recipients. J Am Coll Surg 1999; 189:82–92.

Lee RS, Miller E, Marsh CL et al. Intermediate outcomes of dual renal allografts: The University of Washington experience. J Urol 2003; 169: 855–858.

Levey AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612.

Li B, Hartono C, Ding R. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. N Engl J Med. [online]. 2001. Dostupné na internete: <http://www.medscape.com/viewarticle/463347>

Liptak P. Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. Nature clinical practice nephrology 2006; 2 (2): 398-404.

Lopez-Navidad A, Caballero F.: Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. Clin Transplant 2003;17:308-324.

Loupy A. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). Am J Transplant 2011; 11 (1): 56-65.

Lowenberg M, et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med* 2007; 13: 158-163.

Luan FL, Hojo M, Maluccio M, et al. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73: 1565-1572.

Lyerová L, Viklický O. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada, 2008. 380 s. ISBN 978-80-247-2455-3, s. 266-267.

Maiser BM. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transpl* 1998; 17 (8): 782-788.

Marroquin CE, Marino G, Kuo PC, et al.: Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver Transpl* 2001;7: 762-768.

Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, et al.: Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996;62:1246-1251.

Martinez-Castelao A. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 2005;37 (9): 3813-3816.

Masson D, Hefty T. A technique for the transplantation of 2 adult cadaver kidney grafts into 1 recipient. *J Urol* 1998; 160: 1779–1780.

Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446-449.

Mauiyyedi S. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 2 (13): 779-787.

McConnell EM, Bell PM, Hadden DR, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adult hypopituitarism on low dose oral hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2001; 554: 593.

Mehrabi A, Fonouni H, Kashfi A, et al. The role and value of sirolimus administration in kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20 (Suppl 17): 30-43.

Merkel S, Mogilevskaja N, Mengel M, et al. Side effects of sirolimus. *Transplant Proc* 2006; 38: 714-715.

Miozzari M, Ambuhl PM. Steroid withdrawal after long-term medication for immunosuppressive therapy in renal transplant patients: ad renal response and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2615–2621.

Mirenda V. Modified dendritic cells coexpressing self and allogeneic major histocompatibility complex molecules: an efficient way to induce indirect pathway regulation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 987-997.

Mittal SK, Sharma RK, Gupta A, et al. Increased interleukin-10 production without expansion of CD4₊CD25₊ T-regulatory cells in early stable renal transplant patients on calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2009; 88: 435-441.

Morath C, Arns W, Schwenger V, et al. Univariate and multivariate analyses of factor affecting renal allograft function after conversion from calcineurin inhibitor (ci)-to sirolimus (srl)- based immunosuppression: results from the multicenter convert trial. *Transplantation* 2006; 382: 412.

Morath C, Schwenger V, Ksoll-Rudek D, et al. Four cases of sirolimus-associated interstitial pneumonitis: identification of risk factors. *Transplant Proc* 2007; 39: 99-102.

Mukherjee S, Bozha JF, Mukhrjee U. Immunosuppression in liver transplantation. *Curr Drug Targets* 2009. 10 (6): 557-574.

Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al. Beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001; 71: 1417–1423.

Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al.: Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004;4:1139-1147.

Nathan HM, Conrad SL, Held PJ, et al. Organ donation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3 (suppl 4): 29-40.

Natov SX, Pereira BJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 117.

NICE Guidance 2010. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Accessed 16th February 2011 at: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave14/25>

Njboer WN, Schuurs TA, van der Hoeven JA, et al. Effect of brain death on gene expression and tissue activation in human donor kidneys. *Transplantation* 2004; 78: 978.

Nocera A. Cytokine mRNA expression in chronically rejected human renal allografts. Clin Transplant 2004; 18 (5): 564-570.

Nogueira JM, Weir MR, Jacobs S, et al. A study of renal outcomes in obese living kidney donors. Transplantation 2010; 90(9): 993.

Nyberg S, Baskin-Bey E, Kremers W, Stegall M, Henry M. Donor score, resistive index, or expanded criteria status: Which is the best predictor of outcome after deceased donor renal transplantation? Am J Transplant 2004; 4 (suppl. 8): 304.

Nyberg S, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. Am J Transplant 2003; 3: 715.

Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 589-597.

Organ Procurement and Transplantation Network. Data reports: national data. www.optn.org/latestData/step2.asp (accessed 2006 Sep 1).

Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de Donación y Transplante 1999. Revista Espanola de Trasplantes 2000;9: 1-70.

Orgánové transplantácie, ročník 3, číslo 1-2, august 2007 Zákon č. 576 /2004 Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcov Číslo: 28610/2006 - OZSO

Oterdoom LH, et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. Transplantation 2007; 83: 29-35.

Ozava M. 14th international HLA and immunogenetics workshop: Report on the prospective chronic rejection project. Tissue Antigens 2007; 69 (1): 174-179.

Panzer U. CXCR3 and CCR5 positive T-cell recruitment in acute human renal allograft rejection. Transplantation 2004; 79 (9): 1341-1350.

Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med 1989; 320:143.

Park SH, Kim PN, Kim KW, et al.: Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology 2006;239:105-112.

Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB. The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. Transplantation 1999; 79 (67): 737-741.

Paterson IS, Smith FC, Tsang GM, et al. Reperfusion plasma contains a neutrophil activator. *Ann Vasc Surg* 1993; 7(1): 68-75.

Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. "mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes," *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; 355 (1): 96–105.

Pereira MJ. Effects of immunosuppressive drugs on human adipose tissue metabolism. Gothenburg: University of Gothenburg 2012; ISBN 978-91-628-8561-8.

Perico N, Cattanea D, Sayegh MH. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1814-1827.

Phuong-Thu T, et al. New onset diabetes after solid organ transplantation. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-186.

Phuong-Thu T, et al. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endokrinol Metab clin A Am* 2007; 36, 873-890.

Poggio E, Braun WE, Davis C. The Science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living donation – evaluation, determinants and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1677 - 1684.

Ponciano VC. Tim-3 expression in human kidney allografts. *Transpl Immunol* 2007; 17 (3): 215-222.

Port FK, Bragg JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281-1286.

Port FK. Organ donation and transplantation trends in the United States, 2001. *Am J Transplant* 2003;3 (suppl. 4): 7-12.

Prasad N, Gurjer D, Bhadauria D, et al. Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? *Nephrology (Carlton)* 2014; 19 (4): 244-250.

Pratschke L Tullius SG, Neuhaus P. Brain death associated ischemia - reperfusion injury. *Ann Transplant* 2004, s. 78.

Preuschof L, Lobo C, Offermann G. Role of cold ischemia time and vascular rejection in renal grafts from elderly donors. *Transplant Proc* 1991; (23): 1300.

Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7:51-58.

- Prograf (tacrolimus) package insert. Deerfield, IL: Astellas Pharma US; 2006.
- Racusen LS, Colvin RB, Solez K. Antibody-mediated rejection – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplantation* 2003; 83 (3): 708-714.
- Rashid MG, Konnak JW, Wolf JS, et al. Ex vivo ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation. *J Urol* 2004; 171: 58-60.
- Ricordi C, Zeng YJ, Alejandro R, et al. In vivo effect of FK506 on human pancreatic islets. *Transplantation* 1991; 52: 519–522.
- Rigotti P, Cadrobbi R, Furian L, et al. Short-term outcome of dual kidney transplantation at a single center. *Transplant Proc* 2001; 33:3771–3373.
- Romagnani I. From basic science to clinical practice: use of cytokines and chemokines as therapeutic targets in renal diseases. *J Nephrol* 2005; 18 (3): 229-233.
- Rota S, Rambaldi A, Gaspari F, et al. Methylprednisolone dosage effects on peripheral lymphocyte subpopulations and eicosanoid synthesis. *Kidney Int* 1992; 42: 981-990.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254.
- Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
- Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al. Human P-glycoprotein transports cyclosporine A and FK506. *J Biol Chem* 1993; 268: 6077-6080.
- Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int* 2003;16:486-493.
- Sandimmune (cyclosporine) package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2005.
- Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation* 2012. PMID:22475764.
- Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 2006; 39: 484-489.
- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003; 35: 7S-14S.

Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom E, et al. Expanded criteria donor kidneys: a single center clinical and short-term financial analysis. Cause for concern in retransplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1670-1675.

Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001;21:105-113.

Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A (1c) assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 383-385.

Schemmer P, Schoonhoven R, Swenberg JA, et al.: Gentle organ manipulation during harvest as a key determinant of survival of fatty livers after transplantation in the rat. *Transpl Int* 1999;12:351-359.

Singh SK, Agarwal MM, Sharma S. Medical therapy for calculus disease. *BJU Int* 2011; 107: 356 - 368.

Snanoudj R Costimulation blockade and its possible future use in clinical transplantation. *Transpl Int* 2006; 19 (9): 693-704.

Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, et al. Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2542–2551.

Solez K, Colvin RB, Racusen LC: Banff'07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Meeting report. *Am J Transpl* 2008; 8 (8): 753-760.

South west transplant centre. 2006. Immunosuppression Protocols. In South West facts and figures. [online]. 2006.

Steiner R, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immuno pathol* 2011; 33 (2): 157–167.

Strang AM, Lockhart ME, Amling CL, Kolettis PN, Burns JR. Living renal donor allograft lithiasis: A review of stone related morbidity in donors and recipients. *J Urol* 2008; 179: 832-836.

Strasser S, Alejandro R, Shapiro ET, et al. Effect of FK506 on insulin secretion in normal dogs. *Metabolism* 1992; 41: 64–67.

Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: A spectrum or specter of quality?. *Ann Surg* 2006; 243:594–603.

Sumrani N, Daskalakis P, Miles AM, et al. The influence of donor age on function of renal allografts from live related donors. *Clin Nephrol* 1993; 39: 260 - 264.

Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB, et al. Initial experience with the expanded criteria donor kidney allocation system: impact on listed candidates. *Am J Transplant* 2004; 4 (suppl 8): 303.

Takahashi H, Razavi H, Thomson D. Recent progress in the discovery of novel glucocorticoid receptor modulators. *Curr Top Med Chem* 2008; 8: 521-530.

Tansey JT, et al. The central role of perilipin a in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life* 2004; 56: 379-385.

Tesař V, Schück O. *Klinická nefrologie*. Praha: Grada, 2006. 650 s. ISBN: 80-247-0503-6, s. 582-594.

Textor SC, Taler SJ, Pierto M, et al. Hypertensive living renal donors have lower blood pressures and urinary microalbumin one year after nephrectomy. *Am J Transplant* 2003; 3 (Abstract).

The Consensus Statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78: 491.

Thompson BR. Fatty acid flux in adipocytes: the in's and out's of fat cell lipid trafficking. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318: 24-33.

Topham PS, Jethwa A, Watkins M, et al. The value of urine screening in a young adult population. *Fam Pract* 2004; 21: 18-21.

Trpkov K. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody: Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996; 61 (11): 1586-1592.

Trull AK, Steel LA, Sharples LD, et al. Randomized trial of blood eosinophil count monitoring as a guide to corticosteroid dosage adjustment after heart transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 802-809.

Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P. Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 2001; 72: 1341-1349.

Urena MA, Moreno Gonzalez E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1164-1173.

Urena MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998;30:3288-3291.

Van der Woude FK. Graft immunogenicity revisited: relevance of tissue-specific

immunity, brain death and donor pretreatment. *Nephron* 2002; 91: 181.

Viklický O. et al. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada, 2008. 380 s. ISBN 978-80-247-2455-3.

Wahlstrom HE, Akimoto R, Endres D, et al. Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of short-term cyclosporine treatment. *Transplantation* 1992; 53: 1190–1195.

Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL.: Graft function and outcome of older (> or = 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61:1062-1066.

Webster A, Woodroffe RD, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2006. Chichester: Wiley.

Weiss M, Schneider EM, Liebert S, et al. Vasoactive drugs inhibit oxygen radical production of neutrophils. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19(2): 239-263.

WHO guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 229-233.

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291-298.

Willicombe M, Brookes P, Santos-Nunez E. Outcome of patients with preformed donor-specific antibodies following alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy. *Am J Transplant* 2011; 11 (3): 470-477.

Winkelmayer WC, Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl. 2): S49-S55.

Wolters HH, Palmes D, Heidenreich S, et al. Long-term follow-up of double kidney transplantation using a score for evaluation of marginal donors. *Transpl Int* 2005; 18: 453–457.

Wolters HH, Palmes D, Heidenreich S, et al. Long-term follow-up of double kidney transplantation using score for evaluation of marginal donors. *Transplant Int* 2005; 18: 453-457.

Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 590-598.

Wronska A. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 205: 194-208.

Wunderlich H. Guideline for liver procurement, Transplant International 2011; 7: 741-744.

YeX, Kuo H-T, Sampaio MS, et al. Risk factors for the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. Clin Transplant 2010; 1111: 1-7.

Young A, Storsley L, Garg AX, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. American Journal of Transplantation 2008; 8(9): 1878 -1890.

Yun JJ. The role of MIG/CXCL9 in cardiac allograft vasculopathy. Am J Pathol 2002; 161 (4): 1307-1313.

Zhao DX. Differential expression of the IFN-gamma-inducible CXCR3-binding chemokines, IFN-inducible protein 10, monokine induced by IFN, and IFN-inducible T cell alpha chemoattractant in human cardiac allografts: association with cardiac allograft vasculopathy and acute rejection. J Immunol 2002; 169 (3): 1556-1560.

ZOZNAM TABULIEK A SCHÉM

Tab. 1 Laboratórne skriningové vyšetrenia potenciálneho darcu (krv, moč)

Tab. 2 Míľniky v rozvoji transplantácie obličky

Tab. 3 Malignity darcu

Tab. 4 Štandardný monitoring darcu orgánov

Tab. 5 Laboratórne vyšetrenia u darcu orgánov

Tab. 6 Hemodynamický monitoring darcu orgánov- ciele a liečba

Tab. 7 Indikácie katetrizácie pulmonálnej artérie

Tab. 8 Vazopresorická podpora darcu

Tab. 9 Kombinovaná hormonálna terapia

Tab. 10 Interakcie liekov s takrolimom a cyklosporínom A

Tab. 11 Imunosupresívny protokol – nízke imunologické riziko príjemcu

Tab. 12 Imunosupresívny protokol – stredne vysoké imunologické riziko príjemcu

Tab. 13 Imunosupresívny protokol – vysoké imunologické riziko príjemcu

Tab. 14 Metabolické účinky imunosupresívnych preparátov

Tab. 15 Laboratórna diagnostika akútnej rejekcie

Schéma 1 Profil cytokínov secernovaných jednotlivými subpopuláciami T-lymfocytov

Schéma 2 Diferenciálna diagnostika rejekcie štep

Schéma 3 Schématické znázornenie postupu vyšetrení pri zhoršenej funkcii štep

ZOZNAM ILUSTRÁCIÍ

Obr. 1 Vypreparovanie vena cava inferior a brušnej aorty s identifikáciou cievneho zásobenia brušných orgánov a kanylácia distálnej aorty a vena cava inferior

Obr. 2 Odobraté a odpreparované obličky pripravené k transplantácii po odpreparovaní všetkých renálnych ciev môže realizovať aj spoločný odber obličiek – „en block“

Obr. 3. Oblasť „zlatého trojuholníka“ – oblasť medzi dolným pólom, močovodom a hilom obličky, ktorý pri revízii a príprave obličky na transplantáciu nechávame intaktný

Obr. 4 Spôsoby rekonštrukcie renálnych artérií: A. Spoločný aortálny terčik, B. samostatné aortálne terčiky, C. Side-to-side anastomóza, D. End-to-side anastomóza, E. Rekonštrukcia autotransplantátom a. epigastrica inferior, F. Rekonštrukcia autotransplantátom v. saphena magna (VSM)

Obr. 5 Predĺženie krátkej pravej vena renalis ponechanou časťou vena cava inferior pomocou endo-GIA cievnych staplerov

Obr. 6 Hlavné mechanizmy rozpoznávania HLA antigénov

Obr. 7 A: Mechanizmy rozpoznávania HLA antigénov, B: Schematické znázornenie vzniku akútnej a chronickej rejekcie

Obr. 8 Incízia pri transplantácii obličky extraperitoneálne do bedrovej jamy – tzv. rez podľa Gibsona

Obr. 9 Vľavo našitie renálnych ciev obličky na externe ilické cievy end to side, vpravo našitie renálnej artérie na internú ilickú artériu end to end

Obr. 10 Vľavo extravezikálna ureteroneocystostómia (Lich-Gregoir), vpravo transvezikálna ureteroneocystostómia (Politano- Leadbetter)

Obr. 11 Unilaterálna duálna transplantácia obličiek

Obr. 12 MR pacienta a dynamická scintigrafia po duálnej transplantácii od 74-ročného darcu s DKT do pravej aj ľavej ilickej fossy

Obr. 13 Technika našitia obličiek od detského darcu dospelému príjemcovi pri duálnej transplantácii

13 a) Rekonštrukcia močovodov extravezikálnou technikou do spoločného konduitu

13 b) Izolovaná rekonštrukcia močovodov

Obr. 14 Sonografický nález akútnej rejekcie transplantovanej obličky

Obr. 15 Duplexná sonografia s nálezom akútnej rejekcie transplantovanej obličky

Obr. 16 Sonografický nález chronickej rejekcie transplantovanej obličky

Obr. 17 Akútna celulárna a humorálna rejekcia

Obr. 18 Transplantačná glomerulopatia

Obr. 19 Chronická rejekcia