

## Метод дистанційного прекондиціонування та результати його використання при трансплантації нирки від живого родинного донора

М. І. Кириченко<sup>1,2</sup>, А. В. Біляєв<sup>1</sup>, Н. Г. Давиденко<sup>2</sup>, А. О. Бичкова<sup>2</sup>, О. В. Сторожук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

## The method of distant preconditioning and results of its application in renal transplantation from the living family donor

M. I. Kyrychenko<sup>1,2</sup>, A. V. Bilyayev<sup>1</sup>, N. G. Davydenko<sup>2</sup>, A. O. Bychkova<sup>2</sup>, O. V. Storozhuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv,

<sup>2</sup>Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

### Реферат

**Мета.** Розробка методики пом'якшення інтраопераційної ішемічно–реперфузійної травми – дистанційного ішемічного прекондиціонування та дослідження результатів її впровадження в клінічну практику.

**Матеріали і методи.** Розроблена методика дистанційного ішемічного прекондиціонування включала чотири процедури накачування повітря в манжету для вимірювання артеріального тиску на 40 мм рт. ст. вище систолічного артеріального тиску, кожна тривалістю 5 хв з наступними 5–хвилинними інтервалами випускання повітря з манжети. Метод дистанційного ішемічного прекондиціонування був реалізований після введення в наркоз, але до донорської нефректомії у 30 пацієнтів (основна група). Метод не був реалізований у 30 подібних пацієнтів.

**Результати.** Розроблений метод дозволяє значно збільшити швидкість клубочкової фільтрації через 6 та 12 міс, зменшити частоту часткової затримки функції трансплантата, його гострого відторгнення та первинної дисфункції.

**Висновки.** Розроблена методика дистанційного ішемічного прекондиціонування покращує функцію трансплантованої нирки.

**Ключові слова:** ішемія нирки; трансплантація нирки; ішемічно–реперфузійне ураження; дистанційне ішемічне прекондиціонування.

### Abstract

**Objective.** Elaboration of method for the intraoperative ischemic–reperfusion trauma softening – distant ischemic preconditioning and investigation of results of its introduction into clinical practice.

**Materials and methods.** The method of distant ischemic preconditioning elaborated have included four procedures the air inflation into the flap for the arterial pressure measuring by 40 mm Hg over the level of systolic arterial pressure, 5 min of duration in every one, with consequent 5–minute intervals for the air release from the flap. The procedure of a distant ischemic preconditioning was conducted after introduction into narcosis, but before the donor's nephrectomy in 30 patients (the main group). The procedure was not conducted in 30 such patients.

**Results.** The procedure elaborated permits to enhance the glomerular filtration significantly in 6 and 12 mo, to reduce the rate of partial delay of the transplant functioning, its acute rejection and primary dysfunction.

**Conclusion.** The procedure of a distant ischemic preconditioning elaborated improves the transplanted kidney function.

**Key words:** renal ischemia; renal transplantation; ischemic–reperfusion affection; distant ischemic preconditioning.

Трансплантація нирки (ТН) наразі єдиний радикальний метод лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). Альтернативою ТН для тривалої замісної терапії ХНН є діаліз. Проте останній менш зручний для пацієнта й економічно дорожчий, ніж ТН, після якої якість життя пацієнтів у фізичному, емоційному, соціальному, духовному та фінансовому аспектах вища [1–6].

За останні кілька десятиліть ТН із ризикованого експериментального підходу в лікуванні пацієнтів з ХНН перетворилась на безпечний рятувальний захід. ТН передбачає повну реабілітацію, включаючи повернення до штатної

роботи, навчання, спорту, інтеграцію до сім'ї та здатність народжувати дітей [2, 5].

В Україні гемодіаліз на рік на одного пацієнта вартує 150–170 тис. гривень, перитонеальний діаліз – 180–200 тис. гривень. Вартість ТН з медикаментозним забезпеченням у перший рік становить 160–180 тис. гривень, у подальші роки – 20–50 тис. гривень залежно від лікарських засобів. Таким чином, ТН у 3–4 рази дешевша утримання хворого на гемодіалізі, до того ж пацієнт повністю соціально реабілітований [4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2020 р. у світі виконано 42 948 ТН, із них 9264 – від живо-

го донора, в Україні за 2020 р. виконано 99 ТН, із них 79 – від живого донора. Проте потреба в ТН не зменшується як через те, що захворюваність на ХНН не знижується і становить 5 – 10 нових хворих на 100 тис. населення, так і через втрату трансплантата навіть після успішної ТН [5].

Ключовим фактором, який впливає на виживання трансплантата, є ішемічно–реперфузійна травма (ІРТ) нирки під час відключення кровопостачання від донора (нефректомії) до сформування анастомоза ниркової артерії у реципієнта. Нівелювання зазначеного механізму приведе до покращення функції трансплантата і в кінцевому підсумку підвищення якості та збільшення тривалості життя реципієнта. Пошук методів захисту і збереження трансплантата на етапі забору органа від живого родинного донора, у тому числі шляхом модифікації анестезіологічних методів, актуальний. За даними різних спостережень з приводу цієї проблеми однозначного погляду і рішення на сьогодні немає. На доповнення до стратегій попередження ІРТ, таких як удосконалення систем забору та збереження органів, а також скорочення тривалості холодової та теплової ішемії, в останні роки привертає велику увагу дистанційне (віддалене) ішемічне кондиціонування (remote ischemic conditioning – RIC). Це новий перспективний підхід для зменшення післяопераційної ІРТ нирок. Через різні запропоновані методики в залежності від часу виконання у періопераційному періоді власне методики кондиціонування результативність цього варіанта попередження ІРТ залишається дискусійним. Відповідно до першого зазначеного фактора RIC можна класифікувати на три типи: дистанційне ішемічне попереднє кондиціонування (remote ischemic preconditioning – RIPC, індуковане перед ішемією органа–мішені); дистанційне ішемічне перкондиціонування (індуковане під час ішемії органа–мішені, але перед реперфузією); дистанційне ішемічне посткондиціонування (індуковане при ініціюванні реперфузії) [2, 3, 7 – 11].

Мета дослідження: вивчення ефективності оригінальної методики RIPC для збільшення виживання трансплантата нирки від живого родинного донора під час анестезіологічного забезпечення.

### Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено дослідження щодо 60 донорів нирки, яким забезпечували анестезію при операціях з приводу ТН від живого родинного донора. Їх розподілили на дві групи: основну – 30 пацієнтів, у яких застосовували RIPC, і контрольну – 30 пацієнтів, у яких RIPC не застосовували. RIPC виконували після введення в анестезію до донорської нефректомії. Оригінальна методика виконання RIPC полягала у чотирьох 5–хвилинних інфляціях манжети для вимірювання артеріального тиску (АТ) на плечі до 40 мм рт. ст. вище систолічного АТ, розмежованих 5–хвилинними періодами дефляції манжети. Анестезіологічне забезпечення у всіх хворих було однаковим. Для індукції анестезії використовували внутрішньовенне введення фентанілу 2 – 3 мкг, есмерону 0,6

мг, пропофолу 2 мг на 1 кг маси тіла. Підтримувальна анестезія полягала у використанні фентанілу 1 – 2 мкг/кг/год, есмерону 0,1 – 0,2 мг/кг/год, севофлюрану у вікових дозах з цільовою мінімальною альвеолярною концентрацією (МАК) анестетика для севофлюрану 0,8 – 1,0. Глибину анестезії контролювали за допомогою BIS (bispectral index) монітора. Використовували монітор BIS VISTA (Aspect Medical Systems, США). Цільовим було значення показника BIS 40 – 60. Додатковий моніторинг під час анестезіологічного забезпечення здійснювали за допомогою монітора Dräger Primus® (Dräger Medical, Німеччина): електрокардіограма, пульсоксиметрія, капнографія, вимірювання АТ, центрального венозного тиску, температури тіла, погодинного діурезу, розрахунок водного балансу на всіх етапах операції.

Аналіз ефективності оригінальної методики RIPC, крім стандартно використовуваних параметрів концентраційної і видільної функцій нирок (кислотно–основний стан, біохімічні показники крові та сечі тощо), базувався на таких показниках: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за формулою MDRD (the modification of diet in renal disease) на 0, 1, 2, 3–й дні після ТН та за потреби до виписки із стаціонару [12, 13]; частота гострого відторгнення алотрансплантата нирки, яку контролювали протягом 1 року спостереження, гостре відторгнення визначали за зниженням функції нирок, яке потребувало лікування, з підтвердженням біопсією; часткова затримка функції трансплантата, яку визначали протягом першого тижня після ТН, критерій – необхідність діалізу в перший тиждень після ТН [14]; частота первинної дисфункції (протягом перших 3 міс після ТН), визначали як постійну відсутність функції трансплантованої нирки; частоту зменшення концентрації креатиніну на 50% від початкового значення (tCr50).

Статистичне опрацювання здійснювали за програмою IBM SPSS Statistics 23. Показники у групах порівнювали за допомогою U–критерію Манна – Вітні у разі відмінного від нормального розподілу даних. Для аналізу категорійних даних використовували точний критерій Фішера. Результати вважали статистично значущими при значеннях  $p \leq 0,05$ . Дані відображені у вигляді середніх значень (M) зі стандартними відхиленнями (SD), медіан із 25 та 75% квантилями або як абсолютна (n) та відносна (%) кількість. Вплив виду втручання на ШКФ при спостереженні на 3, 6–й та 12–й місяці після ТН визначали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

Критерії включення хворих до дослідження: термінальна стадія ХНН, вік 18 років і старше, сумісність за групою крові за системою АВО у пари донор – реципієнт. Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вік молодше 18 років; несумісність за групою крові за системою АВО у пари донор–реципієнт.

Термін спостереження за функціонуванням трансплантата в організмі реципієнта – 1 рік після ТН.

Процедуру трансплантації виконували за стандартними методиками чотири хірурги–трансплантологи.

Імуносупресія базувалася на потрійній терапії інгібіторами кальциневрину, мофетилу мікофенолату та преднізолону.

Донори і реципієнти в обох досліджуваних групах були порівнянними за віком, статтю, масою тіла, оцінкою анестезіологічного ризику за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists – ASA), ШКФ (табл. 1). Серед первинних захворювань, що призвели до пошкодження нирок, переважали гломерулонефрит, цукровий діабет (ЦД), аутоімунні захворювання (табл. 2). Супутні серцево-судинні захворювання (найчастіше артеріальна гіпертензія) відмічені у більшості реципієнтів в обох досліджуваних групах: в основній групі – у 25 (83,3%), в контрольній – у 28 (93,3%). Не було

відмінності між групами і за деякими інтраопераційними показниками (табл. 3).

## Результати

Функція трансплантата через 3 міс після ТН в основній групі (RIPC) була кращою: ШКФ становила (66,0 ± 4,6) мл/хв, що було статистично значущо вище (p=0,028, різниця середніх значень – РСЗ = 2,7, 95% довірчий інтервал (ДІ) становив 0,3 – 5,0) відповідного показника в контрольній групі – (63,4 ± 3,8) мл/хв. Ця закономірність зберігалась через 6 міс після ТН: ШКФ в основній групі (RIPC) становила (68,7 ± 3,3) мл/хв. і була статистично значущо вищою (p=0,0001, РСЗ = 7,6, 95% ДІ = 5,1 – 10) відповідного показника в контрольній групі – (61,1 ± 5,3) мл/хв. Тенденцію покращення ШКФ спостерігали і через 12 міс після ТН, коли зазначений показник становив (63,4 ± 2,5) мл/хв (p = 0,0001, РСЗ = 5,9, 95% ДІ = 4,3 – 7,6) і (57,4 ± 3,3) мл/хв відповідно. Після застосування запропонованої методики RIPC помітною була тенденція (p=0,612) до зменшення частоти часткової затримки функції трансплантата з 10% (діагностована у 3 пацієнтів) до 3% (діагностована у 1 пацієнта). Аналогічну динаміку (p = 0,236) реєстрували щодо частоти гострого відторгнення алотрансплантата

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Параметри	Групи пацієнтів	
	основна	контрольна
<b>Донори</b>		
вік, роки	54 ± 9	53 ± 13
чоловіки, n (%)	15 (50)	14 (46)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,1 ± 3,7	27,4 ± 3,3
ASA I/II	21/9	22/8
ШКФ, мл/хв	113 ± 21	116 ± 25
паління, n (%)	10 (33)	11(36)
АТсер., мм рт. ст.	94 ± 9	95 ± 10
<b>Реципієнти</b>		
вік, роки	39 ± 15	42 ± 11,5
чоловіки, n (%)	17 (56)	15 (50)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,1 ± 3,2	25,2 ± 3,8
ASA II/III	17/13	15/15
Атсер., мм рт. ст.	106 ± 11,1	100 ± 15,3
<i>Примітка.</i>	ІМТ – індекс маси тіла; АТсер. – середній артеріальний тиск (те саме в табл. 3).	

Таблиця 2. Первинні захворювання, що призвели до пошкодження нирок

Захворювання	Групи пацієнтів	
	основна	контрольна
ЦД	5	6
Аутоімунні	5	7
Гломерулонефрит	7	5
Полікістоз нирок	3	5
Тубулоінтерстиціальний нефрит	2	3
Інші	8	4

Таблиця 3. Інтраопераційні показники пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Групи пацієнтів	
	основна	контрольна
<b>Донори</b>		
Періопераційний об'єм рідини, мл/кг	57,8 ± 12,3	60,0 ± 11,1
BIS	48 ± 7	45 ± 6
АТсер. на момент забору нирки, мм рт. ст.	89 ± 9	87 ± 17
<b>Аналіз крові на момент забору нирки</b>		
pH	7,41 ± 0,03	7,39 ± 0,04
лактат, ммоль/л	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,7
Тривалість періоду ішемії трансплантата, хв*	205 ± 29	217 ± 32
<b>Реципієнти</b>		
Періопераційний об'єм рідини, мл/кг	55,9 ± 13,0	58,2 ± 17,8
BIS	42 ± 7	46 ± 7
АТсер. на момент включення нирки в кровотік, мм рт. ст.	92 ± 12	85 ± 8
<b>Аналіз крові на момент включення нирки в кровотік</b>		
pH	7,35 ± 0,04	7,32 ± 0,05
лактат, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,6
<i>Примітка.</i>	* - тривалість періоду ішемії трансплантата (хв) включала час, що минав від моменту забору нирки з організму донора до моменту включення нирки в організм реципієнта.	

нирки – зменшення з 20% (діагностовано у 6 хворих) до 10% (діагностовано у 3 хворих), частоти первинної дисфункції трансплантата ( $p = 0,353$ ) – редукція з 6% (діагностовано у 2 хворих) до 3% (діагностовано у 1 хворого). Показник TCr50 також зменшувався в середньому із 120 год (25%; 75% = 72; 132) до 96 (25%; 75% = 56; 120) год після використання запропонованої методики RIPC ( $n = 30$ ,  $U = 338$ ,  $p = 0,094$ ). Статистична незначущість даних може бути пов'язана з малою кількістю хворих у кожній групі на даний момент дослідження.

Вплив виду втручання на ШКФ при спостереженні на 3, 6-й та 12-й місяці після трансплантації визначали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

Контрольна група (без RIPC).

ШКФ через 3 міс –  $(63,4 \pm 3,8)$  мл/хв і 6 міс –  $(61,1 \pm 5,3)$  мл/хв, скоригована РСЗ 2,3, 95% ДІ  $(-0,6 - 5,2)$ ,  $p = 0,18$ .

ШКФ через 3 міс –  $(63,4 \pm 3,8)$  мл/хв і 12 міс –  $(57,4 \pm 3,3)$ , скоригована РСЗ 5,9, 95% ДІ  $(3 - 8,8)$ ,  $p = 0,0001$ .

ШКФ через 6 міс –  $(61,1 \pm 5,3)$  мл/хв і 12 міс –  $(57,4 \pm 3,3)$  мл/хв, скоригована РСЗ 3,7, 95% ДІ  $(0,8 - 6,6)$ ,  $p = 0,009$ .

Основна група (RIPC).

ШКФ через 3 міс –  $(66,0 \pm 4,6)$  мл/хв і 6 міс –  $(68,7 \pm 3,3)$  мл/хв, скоригована РСЗ 2,6, 95% ДІ  $(0,3 - 5)$ ,  $p = 0,026$ .

ШКФ через 3 міс –  $(66,0 \pm 4,6)$  мл/хв і 12 міс –  $(63,4 \pm 2,5)$  мл/хв, скоригована РСЗ 2,7, 95% ДІ  $(0,3 - 5,1)$ ,  $p = 0,021$ .

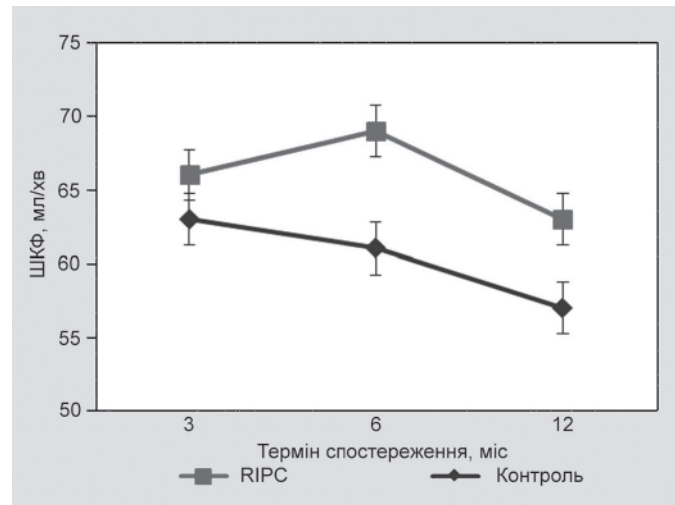
ШКФ через 6 міс –  $(68,7 \pm 3,3)$  мл/хв і 12 міс –  $(63,4 \pm 2,5)$  мл/хв, скоригована РСЗ 5,3, 95% ДІ  $(3 - 7,7)$ ,  $p = 0,0001$ .

На діаграмі, побудованій на основі даних, отриманих за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, відображено маргінальні середні значення ШКФ у кожній групі залежно від терміну визначення. Планки похибок відображають  $\pm 1$  стандартну помилку маргінальних середніх значень (див. рисунок).

## Обговорення

Минуло більше 30 років, як С. Е. Murry і співавтори [15] в 1986 р., досліджуючи модель гострого інфаркту міокарда у собак, описали, що зробити міокард більш стійким до тривалої ішемії та зменшити подальший розмір зони експериментального інфаркту на 75% можна попереднім перетисканням циркумфлексорної артерії з подальшою реперфузією. Це надалі отримало назву «ішемічне преко-ндиціонування». Згодом за результатами досліджень *in vivo* було встановлено, що такий феномен є універсальним і характерним для всіх біологічних істот [16–20], а також що він специфічний не лише для міокарда, а й для інших органів, у яких підвищується толерантність до ішемії внаслідок ішемічного преко-ндиціонування [21–23]. У подальшому на прикладі підготовки нирок до IPT у експериментальних тварин було досліджено, що аналогічного ефекту можна досягти ішемією–реперфузією віддалено до зони оперативного втручання на судинах – дистанційним преко-ндиціонуванням [24–27].

Розвиток хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії розширює можливості реалізації ТН, яку наразі розглядають як більш привабливий метод надання допомоги при



Вплив RIPC на ШКФ на 3, 6-й та 12-й місяці спостереження.

термінальній ХНН порівняно з діалізом. Ішемічне преко-ндиціонування – перспективний метод додаткового захисту і збереження трансплантата на етапі забору органа від живого родинного донора. Проте ефективність цього методу неоднозначна через низку причин, зокрема, різні протоколи його застосування, обмежений обсяг вибірки та складність пацієнтів з ТН (вік, супутня патологія, прийом препаратів тощо) [1, 9, 11, 19, 28].

Проведене дослідження показало, що дистанційне преко-ндиціонування методикою індукції чотирьох циклів сублетальної ішемії інфляцією манжети для вимірювання АТ на плечі до 40 мм рт. ст. вище систолічного АТ, розмежованих 5-хвилинними періодами дефляції манжети, супроводжується статистично значущим ( $p < 0,05$ ) збільшенням ШКФ трансплантованої нирки через 3 міс із  $(63,4 \pm 3,8)$  до  $(66,0 \pm 4,6)$  мл/хв, через 6 міс із  $(61,1 \pm 5,3)$  до  $(68,7 \pm 3,3)$  мл/хв, через 12 міс із  $(57,4 \pm 3,3)$  до  $(63 \pm 3)$  мл/хв; зменшенням частоти часткової затримки функції трансплантованої нирки у 3 рази, гострого відторгнення та первинної дисфункції трансплантата у 2 рази, а також прискоренням зменшення концентрації креатиніну на 50% від початкового значення у 1,25 разу ( $p = 0,094$ ). Механізми можливого позитивного впливу кондиціонування продовжують досліджуватися. Припускаються дві часові фази захисту: рання (настає протягом декількох хвилин і триває до 4 год) і пізня (через 24 год тривалістю до 72 год). Провідні механізми першої із зазначених часових фаз пов'язані з медіаторами, що утворюються під час гіпоксії. Вони ініціюють каскад захисту активацією рецепторів, пов'язаних з G–білком, сприяючи індукції протеїнкіназ (таких як фосфатидилінозитол–4,5–біфосфат–3–кіназа, позаклітинна регульована сигналом кіназа, мітоген–активована протеїнкіназа, протеїнкіназа С тощо), котрі у свою чергу активують калієвозалежні АТФ–канали в мембранах мітохондрій, що приводить до закриття проникиності пор у них, запобігаючи потоку іонів через цей канал (зокрема, іонів кальцію), попереджаючи розрив мі-



тохондрій і загибель клітин шляхом апоптозу. Пізня часова фаза пов'язана з регуляцією синтезу антиапоптотичних і протизапальних генів гуморальним (накопичення аденозину, опіоїдів, ендоканабіноїдів, брадикініну, CGRP та похідного стромального клітинного фактора 1 $\alpha$  тощо), нейронним (стимуляція еферентних нервів, які захищають орган), системним (генерація системної проти-запальної/антиапоптотичної геномної відповіді за допомогою регуляції синтезу протизапальних генів та інгібування активації лейкоцитів) шляхами. Серед них саме останній більшою мірою пов'язаний із дистанційним пре-кондиціонуванням [16, 17, 29, 30 – 34].

## Висновки

Використання оригінальної методики RIPC у комплексі анестезіологічного забезпечення у донора дозволило покращити протиішемічний захист трансплантата та підвищити ефективність його функціонування, а саме спостережено статистично значуще підвищення ШКФ через 3, 6 та 12 міс після трансплантації, а також клінічно значуще зменшення частоти часткової затримки функції трансплантата, його гострого відторгнення та первинної дисфункції. RIPC є безпечним, зручним для пацієнта та низькозатратним методом, який покращує функцію трансплантованої нирки і в такий спосіб може продовжити термін її життя. Хоча докази впливу RIPC на обрані нами кінцеві точки дослідження були слабкими, можливо, через невелику кількість пацієнтів, а також залежність клінічного ефекту RIPC від загального стану та супутньої патології реципієнта тощо, є переконливі свідчення клінічно значущого поліпшення функції нирок після трансплантації.

**Фінансування.** Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

**Внесок авторів.** Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

**Етичні аспекти.** Всі процедури, які виконували в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам щодо клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 р. з поправками.

## References

- Cheungpasitporn W, Khoury NJ, Thongprayoon C, Craici IM. Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *J Invest Surg.* 2019 Jan;32(1):72–4. doi: 10.1080/08941939.2017.1380090. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29023177.
- Wu J, Feng X, Huang H, Shou Z, Zhang X, Wang R, et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res.* 2014 May 1;188(1):303–8. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.058. Epub 2013 Jul 22. PMID: 24556231.
- Veighey KV, Nicholas JM, Clayton T, Knight R, Robertson S, Dalton N, et al. Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the RENal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *Br J Anaesth.* 2019 Nov;123(5):584–91. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.019. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521337.
- Mohnen SM, van Oosten MJM, Los J, Leegte MJH, Jager KJ, Hemmelder MH, et al. Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities – Analysis of Dutch health insurance claims data. *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0220800. doi: 10.1371/journal.pone.0220800. PMID: 31415578; PMCID: PMC6695145.
- Perović S, Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Aug;66(8):639–44. doi: 10.2298/vsp0908639p. PMID: 19780419.
- Arze Aimaretti L, Arze S. Preemptive Renal Transplantation—The Best Treatment Option for Terminal Chronic Renal Failure. *Transplant Proc.* 2016 Mar;48(2):609–11. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.047. PMID: 27110013.
- MacAllister R, Clayton T, Knight R, Robertson S, Nicholas J, Motwani M, et al. RE mote preconditioning for Protection Against Ischaemia-Reperfusion in renal transplantation (REPAIR): a multicentre, multinational, double-blind, factorial designed randomised controlled trial. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 May. PMID: 26020087.
- Krogstrup NV, Oltean M, Bibby BM, Nieuwenhuijs–Moeke GJ, Dor FJ, et al. Remote ischaemic conditioning on recipients of deceased renal transplants, effect on immediate and extended kidney graft function: a multicentre, randomised controlled trial protocol (CONTEXT). *BMJ Open.* 2015 Aug 20;5(8):e007941. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007941. PMID: 26297360; PMCID: PMC4550713.
- Zhou CC, Ge YZ, Yao WT, Wu R, Xin H, Lu TZ, et al. Correction: Limited Clinical Utility of Remote Ischemic Conditioning in Renal Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2018 Sep 14;13(9):e0204184. doi: 10.1371/journal.pone.0204184. Erratum for: *PLoS One.* 2017 Jan 27;12(1):e0170729. PMID: 30216391; PMCID: PMC6138457.
- Fernández AR, Sánchez–Tarjuelo R, Cravedi P, Ochando J, López–Hoyos M. Review: Ischemia Reperfusion Injury—A Translational Perspective in Organ Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 13;21(22):8549. doi: 10.3390/ijms21228549. PMID: 33202744; PMCID: PMC7696417.
- Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine.* 2018 Feb;28:31–42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29398595; PMCID: PMC5835570.
- Pöge U, Gerhardt T, Stoffel–Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clin Transplant.* 2006 Mar–Apr;20(2):200–5. doi: 10.1111/j.1399–0012.2005.00466.x. PMID: 16640527.
- Savaj S, Shoushtarizadeh T, Abbasi MA, Razavimanes SH, Ghods AJ. Estimation of glomerular filtration rate with creatinine-based versus cystatin C-based equations in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis.* 2009 Oct;3(4):234–8. PMID: 19841528.
- Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron.* 2018;140(2):94–8. doi: 10.1159/000491558. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30007955; PMCID: PMC6165700.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):1124–36. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124. PMID: 3769170.
- Nicholson ML, Pattenden CJ, Barlow AD, Hunter JP, Lee G, Hosgood SA. A Double Blind Randomized Clinical Trial of Remote Ischemic Conditioning in Live Donor Renal Transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(31):e1316. doi: 10.1097/MD.0000000000001316. PMID: 26252316; PMCID: PMC4616604.

17. Krogstrup NV, Oltean M, Nieuwenhuijs–Moeke GJ, Dor FJ, Møldrup U, Krag SP, et al. Remote Ischemic Conditioning on Recipients of Deceased Renal Transplants Does Not Improve Early Graft Function: A Multicenter Randomized, Controlled Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2017 Apr;17(4):1042–9. doi: 10.1111/ajt.14075. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27696662.
18. Thornton J, Striplin S, Liu GS, Swafford A, Stanley AW, Van Winkle DM, et al. Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. *Am J Physiol*. 1990 Dec;259(6 Pt 2):H1822–5. doi: 10.1152/ajpheart.1990.259.6.H1822. PMID: 2260706.
19. McCafferty K, Forbes S, Thiemermann C, Yaqoob MM. The challenge of translating ischemic conditioning from animal models to humans: the role of comorbidities. *Dis Model Mech*. 2014 Dec;7(12):1321–33. doi: 10.1242/dmm.016741. PMID: 25481012; PMCID: PMC4257001.
20. Yellon DM, Alkhalafi AM, Browne EE, Pugsley WB. Ischaemic preconditioning limits infarct size in the rat heart. *Cardiovasc Res*. 1992 Oct;26(10):983–7. doi: 10.1093/cvr/26.10.983. PMID: 1486593.
21. Burns PG, Krunkenkamp IB, Calderone CA, Kirvaitis RJ, Gaudette GR, Levitsky S. Is the preconditioning response conserved in senescent myocardium? *Ann Thorac Surg*. 1996 Mar;61(3):925–9. doi: 10.1016/0003–4975(95)01188–9. PMID: 8619719.
22. Sumeray MS, Yellon DM. Ischaemic preconditioning reduces infarct size following global ischaemia in the murine myocardium. *Basic Res Cardiol*. 1998 Oct;93(5):384–90. doi: 10.1007/s003950050106. PMID: 9833150.
23. Xi L, Hess ML, Kukreja RC. Ischemic preconditioning in isolated perfused mouse heart: reduction in infarct size without improvement of post–ischemic ventricular function. *Mol Cell Biochem*. 1998 Sep;186(1–2):69–77. PMID: 9774187.
24. Li G, Chen S, Lu E, Hu T. Protective effects of ischemic preconditioning on lung ischemia reperfusion injury: an in–vivo rabbit study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Feb;47(1):38–41. doi: 10.1055/s–2007–1013106. PMID: 10218619.
25. Hardy KJ, McClure DN, Subwongcharoen S. Ischaemic preconditioning of the liver: a preliminary study. *Aust N Z J Surg*. 1996 Oct;66(10):707–10. doi: 10.1111/j.1445–2197.1996.tb00722.x. PMID: 8855928.
26. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, et al. Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail*. 1999 Mar;21(2):135–45. doi: 10.3109/08860229909066978. PMID: 10088174.
27. Wever KE, Masereeuw R, Wagener FA, Verweij VG, Peters JG, Per-tijs JC, et al. Humoral signalling compounds in remote ischaemic preconditioning of the kidney, a role for the opioid receptor. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1721–32. doi: 10.1093/ndt/gfs601. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23389998.
28. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res*. 1990 Apr;66(4):1133–42. doi: 10.1161/01.res.66.4.1133. PMID: 2317890.
29. Yang J, Shakil F, Cho S. Peripheral Mechanisms of Remote Ischemic Conditioning. *Cond Med*. 2019 Feb;2(2):61–8. PMID: 32313875; PMCID: PMC7169943.
30. Menting TP, Wever KE, Ozdemir–van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 4;3(3):CD010777. doi: 10.1002/14651858.CD010777.pub2. PMID: 28258686; PMCID: PMC6464274.
31. Thuret R, Saint Yves T, Tillou X, Chatauret N, Thuillier R, Barrou B, Billault C. Ischemic pre– and post–conditioning: current clinical applications. *Prog Urol*. 2014 Jun;24 Suppl 1:S56–61. doi: 10.1016/S1166–7087(14)70065–X. PMID: 24950935.
32. Smith SF, Hosgood SA, Nicholson ML. Ischemia–reperfusion injury in renal transplantation: 3 key signaling pathways in tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 2019 Jan;95(1):50–6. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.009. PMID: 30606429.
33. Kierulf–Lassen C, Nieuwenhuijs–Moeke GJ, Krogstrup NV, Oltean M, Jespersen B, Dor FJ. Molecular Mechanisms of Renal Ischemic Conditioning Strategies. *Eur Surg Res*. 2015;55(3):151–83. doi: 10.1159/000437352. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26330099.
34. Nielsen MB, Krogstrup NV, Oltean M, Nieuwenhuijs–Moeke GJ, Dor FJMF, Birn H, et al. Remote ischaemic conditioning and early changes in plasma creatinine as markers of one year kidney graft function–A follow–up of the CONTEXT study. *PLoS One*. 2019 Dec 30;14(12):e0226882. doi: 10.1371/journal.pone.0226882. PMID: 31887168; PMCID: PMC6936785.

Надійшла 18.07.2021