

*Prof. Vytauto Kuzminskio*  
*VIKTORINA*

**ATSAKYMAI**

# 1 klausimas

Ar mineralkortikoidų receptorių blokada gali veikti profilaktiškai prieš ūminio inkstų pažeidimo (ŪIP) išsivystymą?

Galimi atsakymai:

1. Gali, nes aldosteronas yra vazokonstriktorius, skatinantis oksidacinį stresą, endotelio disfunkciją, o hipoperfuzija ir išemija (ŪIP patogeneziniai faktoriai) sukelia renino – angiotenzino – aldosterono sistemos aktyvaciją.
2. Negali.
3. Neaišku.

# Teisingas 1 klausimo atsakymas

*R. Barba – Navarro et al. The effect of spironolactone on acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized, placebo - controlled trial.*

*AJKD, 2017, vol.69, No2 (February), 192-199.*

Meksikiečių randomizuotas, dvigubai aklas tyrimas.

233 pacientai, suskirstyti prieš širdies chirurgiją į 2 grupes: 100mg spironolaktono 12-24 val. prieš operaciją, po operacijos po 25 mg spironolaktono 1, 2, 3 dieną. Placebo grupė analogiškai gavo placebo.

Pirmos stadijos ŪIP dažnesnis buvo spironolaktono grupėje (35,6 proc.: 22 proc.;  $p < 0,02$ )

Teisingas atsakymas – (2).

V.K. komentaras: Tyrimo dizainas įdomus, pacientų grupės didelės, tyrimas dvigubai aklas, bet pirmos stadijos ŪIP? Labai „švelnus“ galutinis taškas (end point).

## 2 klausimas

Jeigu dializės centras siunčia daug ligonių į transplantacijos centrą spręsti dėl tinkamumo inksto transplantacijai, tai reiškia:

1. Kad dializės kokybės rodikliai dializės centre yra geri.
2. Tai neatspindi dializės kokybės.
3. Neturiu nuomonės.

# Teisingas 2 klausimo atsakymas

*L.C. Plantinga et oth. Referral for kidney transplantation and indicators of quality of dialysis care: a cross – sectional study. AJKD, 2017, 62, 2, 257-265.*

~ 13.000 HD pacientų iš 241 HD centro. Apie 25 proc. buvo pasiūsti spęsti dėl tinkamumo inksto tx per pirmus HD metus. „Siunčiamumas“ ir įtraukimas į laukiančių tx sąrašus nebuvo susiję HD kokybės parametrais.

Teisingas atsakymas - ②.

V.K. komentaras: 13.000 HD pacientų – įspūdinga. Bet 25 proc. siunčiami ekspertizei dėl tinkamumo transplantacijai per pirmus HD metus, kažkaip įtartinau daug.

# 3 klausimas

Kaip Jūs žinote, von Willebrando faktorius (vWF) yra endoteliocitų gaminamas „didelis“ multimerinis glikoproteinas, skatinantis trombocitų adheziją ir agregaciją. Laimei, yra proteazė, vadinama ADAMTS13. (nepriklausanti žinomai šeimynėlei), kuri „sukarpo“ vWF į mažesnius, mažiau prokoagulantinius multimerus. Kai ADAMTS13 trūksta arba yra antikūnai prieš ją, gali vystytis trombozinė mikroangiopatija.

## Klausimas:

O gal yra ryšys tarp vWF ir ADAMTS13 bei inkstų funkcijos blogėjimo greičio?

Galimi 3 klausimo atsakymai:

1. Kuo didesnis vWF ir ADAMTS13 kiekis, tuo greičiau blogėja inkstų funkcija.
2. Kuo didesnis vWF: ADAMTS13 santykis, tuo greičiau blogėja inkstų funkcija.
3. Kuo mažesnis vWF: ADAMTS13 santykis, tuo greičiau blogėja inkstų funkcija.
4. Jeigu nesivysto trombozinė mikroangiopatija (TTP-thrombotic thrombocytopenic purpura), jokio ryšio tarp šių rodiklių neturėtų būti.

# Teisingas 3 klausimo atsakymas

*S.Sedaghat et oth. Von Willebrand factor, ADAMTS13 activity and decline in kidney function: a population – based cohort study. AJKD, 2016, vol.68, No5, 716-732.*

Populiacinio (n=2479) ilgai (mediana 11 metų) trukusio tyrimo Roterdame duomenys. Vidutinis pacientų amžius 65,1 metai, vidutinis inkstų funkcijos mažėjimo (visos populiacijos) greitis  $0,96 \pm 0,92$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per metus.

Inkstų funkcija greičiau mažėjo tiems, kurių vWF : ADAMTS13 santykis buvo didesnis.

Teisingas atsakymas - ②.

V.K. komentaras: Turtingos šalies didelės apimties, ilgas ir brangus tyrimas.

Teoriškai išvada teisinga – padidėjęs prokoaguliantinis aktyvumas gali būti susijęs su greitesniu inkstų funkcijos blogėjimu, bet praktiškai tai kol kas nelabai aktualu.

# 4 klausimas

Nuo 1999 m. Eurotransplante vykdoma Senjorų programa: virš 65 m. a. recipientams persodinami virš 65 m.a. donorų inkstai be HLA tipavimo. Tikslas – sutrumpinti inksto transplantacijos laukimo ir šaltosios išemijos laikus.

Kokia Jūsų nuomonė?

1. Vyresnio amžiaus recipientų imunologinė sistema yra mažiau reaguojanti, todėl HLA tipavimas nebūtinas.
2. Vyresnio amžiaus recipientų laukiama gyvenimo trukmė yra neilga, todėl nei atmetimo reakcijos, nei donorui specifinių antikūnų atsiradimas nėra aktualūs.
3. HLA tipavimas reikalingas persodinant inkstą bet kokio amžiaus recipientams.
4. HLA tipavimo poreikis recipientams – senjorams neaiškus.



# Teisingas 4 klausimo atsakymas

*F. Halleck et. oth. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA - DR matching ? NDT, 2016, vol.31, No12, 2143-2149.*

Berlyno Šarite ligoninės duomenys: retrospektyvinis tyrimas (2004-2014 m.), 972 transplantacijos, iš jų – 244 senjorams

7 metų išgyvenimas (senjorai : jaunesni): inkstų 75 proc.: 87 proc.,  
pacientų 60 proc : 89 proc. ( $p < 0,001$ ).

7 metų donoro specifinių antikūnų (DSA) de novo atsiradimas – 33 proc : 25 proc. ( $p = 0,034$ )

7 metų T ląstelinio atmetimo dažnis – 39 proc.: 27 proc. ( $p < 0,001$ )

7 metų humoralinio atmetimo dažnis: 5 proc.: 9 proc. ( $p = 0,221$ ) ← nėra skirtumo

Analizavo HLA – DR donorų ir recipientų suderinamumą ir nustatė, kad jam blogėjant, daugiau būna ląstelių atmetimų ir dažniau išsivysto DSA de novo.

Siūlo šį tyrimą atlikti ir senjorams.

Teisingas atsakymas (tur būt?) - ④.

V.K. komentaras: Man pasirodė įdomus šaltos išemijos laikas (mediana): 12 val. jaunesniems ir 9 val. senjorams. Lietuvoje mažiausiai jis dvigubai ilgesnis, todėl mes gal ir daugiau sutrumpintume šaltą išemiją netipuodami pagal HLA, bet Šarite ligoninės duomenys rodo, kad gal vis tik mūsų taktika (tipavimas) ir nebloga.

### Charite universitetinė ligoninė Berlyne.

Įkurta 1710 m., dirba 233 profesoriai, biudžetas 1,3 mlrd.eurų.

11 Nobelio premijos laureatų.

3095 lovos, 135095 stacionaro ligonių ir 1296318 ambulatorinių konsultacijų, ~7000 studentų.

Nefrologijos departamente gydoma apie 2500 pacientų per metus.

# 5 klausimas

Kas, Jūsų nuomone, yra bendro tarp atipinio hemolizinio ureminio sindromo (a HUS) ir C3 glomerulopatijos (C3G)?

1. Panašūs morfologiniai pokyčiai inkstuose.
2. Panašus klinikinis inkstų pažeidimo vaizdas.
3. Panašūs ekstrarenaliniai simptomai.
4. Abi yra labai retos ligos, sukeltos komplemento sistemos sutrikimų.

# Teisingas 5 klausimo atsakymas

*Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Conference. K.I., 2017, vol. 91, issue 3, 539 – 551.*

Platus 12 puslapių straipsnis, todėl rekomenduoju perskaityti patiems.

a HUS – labai reta (0,5 atvejo 1 mln per metus) patologija, kai dėl alternatyvaus komplemento sistemos aktyvavimo pažeidžiamos smulkiųjų kraujagyslių endotelio ląstelės.

C3G – labai reta (1 atvejis 1 mln per metus) patologija, kai dėl nekontroliuojamo komplemento aktyvavimo C3 nusėda glomeruluose.

Tiek morfologija, tiek klinika yra skirtingi.

Todėl teisingas atsakymas – ④.

V.K. komentaras: Abu susirgimai gali sukelti galutinį inkstų nepakankamumą ir abu linkę atsinaujinti persodintame inkste.

a HUS atvejais tik apie 50 proc.(!) randami paveldimi ar įgyti (antikūnai prieš komplemento faktorius) komplemento sistemos sutrikimai.

Gydymui efektyvus ekulizumabas (monokloninis antikūnas prieš C5), dalinai plazmaferezė.

C3G etiopatogenezė ir gydymas neaiškūs, greitai progresuojančiais atvejais kartais gali padėti metilprednizolono pulsai, ekulizumabo efektyvumas neaiškus.

# 6 klausimas

Kurie iš šių teiginių yra teisingi?

1. Paraskydinės liaukos hormono (PTH) kiekis padidėja sumažėjus Ca koncentracijai kraujyje, jis aktyvuoja osteoklastų veiklą kauluose ir Ca kiekis kraujyje normalizuojasi.
2. PTH kiekis didėja vystantis inkstų nepakankamumui ir gali sukelti osteitis fibrosa.
3. PTH gali sukelti riebalinio ir raumeninio audinio nykimą.
4. Mažinant fosforo kiekį kraujyje (sergant lėtiniu inkstų nepakankamumu), PTH kiekis mažėja.

# 6 klausimo atsakymai

Teisingi visi 4 teiginiai, 3 iš jų chrestomatiniai, o trečiasis – neįprastas.

*Ch.M.Wyatt, W.E.Mitch. In experimental chronic kidney disease or cancer parathyroid hormone is a novel mediator of cachexia, K.J., 2016, vol. 89, issue 5, 973 – 975.*

Komentuoja 2 straipsnius: iš *Nature*; 2014,513:100-104 ir iš *Cell.Metab.*; 2016, 23 : 315 – 323.

Eksperimentuose su PTH susijęs baltymas (PTHrP, kuris veikia per tuos pačius receptorius kaip ir PTH) sukėlė riebalinio ir raumeninio audinio nykimą (kacheksiją).

V.K. komentaras: Ar tai pritaikoma mūsų pacientams – neaišku, gal PTH padidėjimas – viena iš LIN pacientų „nykimo“ priežasčių ?

„Nature“ – ypač prestižiškas žurnalas.

# 7 klausimas

Daliai lėtinių hemodializuojamų pacientų tenka naudoti maksimalias eritropoezę stimuliuojančių vaistų (ESV) dozes. Tai vadinama rezistentiškumu ESV. Kurie, Jūsų nuomone, teiginiai teisingi?

1. Tokiems pacientams trūksta geležies.
2. Tokių pacientų kraujyje feritino lygis aukštesnis, o TSAT – mažesnis.
3. Tokių pacientų mirštamumas didesnis.
4. Tarp tokių pacientų yra daugiau turinčių centrinės venos kateterį.



# 7 klausimo atsakymai

*J.Luo et oth. Spectrum and burden of erythropesis – stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients. AJKD, 2016, 68, N5 (November), 763-771.*

Retrospektyvinis Da Vita (didžiausias privačios dializės susivienijimas JAV) tyrimas (98.972 pacientai).

12.361 (12,5 proc.) traktuoti kaip blogai reaguojantys į ESV: Hb<100 g/l 2 tyrimuose iš eilės, gaunant daugiau kaip 7700 vienetų injekcijai ESV.

Lyginant su likusiais pacientais, jų feritino lygis buvo aukštesnis, TSAT – žemesnis, nuolatinių CV kateterių dažnis didesnis, mirštamumas – didesnis.

Teisingi atsakymai: ②, ③, ④.

V.K. komentaras: Gerai žinomi dalykai, cituojami tam, kad auditorija patirtų satisfakciją. Tyrimas imponuoja dideliu pacientų skaičiumi, gerai tvarkoma pacientų duomenų baze.

Į ESV „blogai reaguojantys“ pacientai buvo jaunesni, daugiau juodukų, su mažesniu Kt/v, albuminu, didesniu PTH ir dvigubai dažnesniu antibiotikų vartojimu.

# 8 klausimas

Mums gerai žinomas angliškasis terminas „adherens“, kalbant apie vaistų vartojimo tvarkingumą (VVT), kuris ypač svarbus pacientams po inkstų transplantacijos, ypač pirmą pusmetį, kai yra didžiausia ūminio atmetimo rizika. Spėkit, koks jis buvo viename amerikiečių tyrime pirmą pusmetį po inksto transplantacijos?

1. ~90 proc.
2. ~80 proc.
3. ~70 proc.
4. ~60 proc.

# Teisingas 8 klausimo atsakymas

*P. P. Reese et.oth. Automated reminders and physician notification to promote immunosuppression adherence among kidney transplant recipients: a randomized trial. AJKD 2017, vol. 69, No3 (March), 400 – 409.*

120 pacientų po inksto transplantacijos gavo po specialų buteliuką (wireless pill bottle), kuris registravo buteliuko atidarymo laiką ir perduodavo į centrą.

Buteliukuose buvo takrolimas (neprailginto atsipalaidavimo). Pirmos ir antros grupių buteliukai buvo su šviesiniu priminimo signalu, trečiosios - be jo.

Antrajai grupei papildomai buvo centre skaičiuojamas 2 savaičių adherence (VVT) ir sumažėjus mažiau 90 proc., būdavo skambinama pacientui telefonu.

Šioje grupėje VVT buvo 88 proc., pirmojoje (su šviesiniu priminimu) – 78 proc., trečiojoje (be priminimų) – 55 proc.

Teisingas atsakymas - ④.

V.K. komentaras: Siaubas!

Vidutinis dalyvių amžius - 50 metų (nei piemenys, nei sklerotikai),

40 proc. juodaodžių,

38 proc. gavo inkstus iš gyvų donorų.

Metinės pajamos: 20.000 – 60.000 USD – 30 proc.;

60.000 – 100.000 USD – 28 proc.;

virš 100.000 USD – 25 proc.

Bet visiškai nesuprantama – takrolimo lygis visose grupėse nesiskyrė ir buvo virš 9!

# 9 klausimas

Jūsų nuomone, kuris teiginys teisingas?

1. Padovanoję savo inkstą kitam, gyvi donorai jokios žalos savo sveikatai nepatiria.
2. Gyviems donorams po inksto eksplantacijos labai nežymiai dažniau vystosi galutinis inkstų nepakankamumas (lyginant su kontroline grupe).
3. Gyviems donorams po inksto eksplantacijos galutinio inkstų nepakankamumo rizika 8 – 11 kartų didesnė (lyginant su kontroline grupe).

# 9 klausimo atsakymas

*U. Maggiore et.oth. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. NDT, 2017, vol.32, No2, 2016 – 223.*

DESCARTES – Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States.

2014 metais paskelbti 2 didelės apimties gyvų donorų stebėjimo duomenys.

Norvegijos (G. Mjoen, K.I., 2014:86, 162 – 167):

1901 donoras, stebėjimo mediana 15 metų, 80 proc. giminingų su recipientais, galutinio inkstų nepakankamumo išsivystymo rizika 11,4 karto didesnė nei kontrolinėje (n = 32621) grupėje.

JAV (Muzaale, JAMA 2014;311:579 – 586):

96217 gyvi donoriai, stebėjimo mediana 8 metai, 67 proc. giminingi su recipientais, galutinio inkstų nepakankamumo reliatyvi rizika 8 kartus didesnė nei kontrolinėje (n = 9364) grupėje.

Straipsnyje nagrinėjami šie duomenys, pabrėžiama, kad neigiami nefrektomijos padariniai reiškiasi po ilgesnio (15 – 25 metai) laikotarpio, pvz. Norvegijos tyrime nefrektomija didino mirtingumo riziką 30 proc.

Atkreipiamas dėmesys, kad gali būti giminės polinkis inkstų ligoms, kuris išryškėja po ilgo laikotarpio. Siūlo skaičiuoti riziką konkrečiam donorui, ypač jauniems donorams.

Teisingas atsakymas - ③.

V.K. komentaras: Niekad nebuvo gyvos donorystės entuziastas, išskyrus atvejus – tėvas / motina – vaikui, kur transplantacija ne tik gerina gyvenimo kokybę, bet ir leidžia augti, mokytis, o paskui daugintis.



# 10 klausimas

Jūsų nuomone, kurie teiginiai teisingi ?

1. Jeigu paciento paros šlapimo tyrimuose stebimas didesnis kalio kiekis, galimai, ir jo maiste daugiau kalio.
2. Jeigu pacientų paros šlapimo tyrimuose stebimas didesnis kalio kiekis, jų gyvenimo prognozė yra geresnė.
3. Jeigu pacientų paros šlapimo tyrimuose stebimas didesnis kalio kiekis, jų inkstų nepakankamumo išsivystymo rizika yra mažesnė.
4. Mažas kalio kiekis paros šlapimo tyrimuose susijęs su didesne arterinės hipertenzijos ir širdies – kraujagyslių ligų rizika.

# 10 klausimo atsakymas

*A.K. Leonberg – Yoo et. oth. Urine potassium excretion, kidney failure, and mortality in CKD. AJKD, 2017, vol.69, No3, 341 – 349.*

## MDRD tyrimas.

812 pacientų, vidutiniškai 52 m.a., kurių vidutinis GFG buvo 32,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (matuota iothalamato klirensu metodu), buvo matuotas per 24 val. surinktame šlapime kalio kiekis (kas mėnesį, viso vidutiniškai po 24 kartus). Pagal kalio kiekį paros šlapime (vidutinį) pacientai buvo suskirstyti į kvartilius.

Mirtingumas sektas vidutiniškai 19 metų.

Pusė (53 proc.) pacientų mirė.

Kuo didesnis buvo kalio kiekis paros šlapimo tyrimuose, tuo bendras mirtingumas buvo mažesnis.

Su inkstų nepakankamumo progresavimo rizika ryšio nebuvo.

Cituojami literatūros duomenys, kad mažas kalio kiekis maiste (kartu ir šlapime) susijęs su didesne arterinės hipertenzijos ir širdies - kraujagyslių rizika.

Teisingi atsakymai - ①, ②, ④.

V.K. komentaras. Labai motyvuoti tie amerikiečiai – 24 kartus rinkti paros šlapimą !  $812 \times 24 \times 2 (\text{ltr}) = 38976 \text{ ltr} = \sim 40 \text{ tonų šlapimo!}$

Nejuokaujant, tyrimas įdomus: inkstų funkcija vertinta labai tiksliai, kalio išskyrimas skaičiuotas iš daug tyrimų, stebėjimas ilgas (kol pusė išmirė).

Problemos: kalio naudojimas: kalio išskyrimas.

Turbūt, yra linijinė priklausomybė? Naudojimą matuoti sunkiau.

Kalis yra daržovėse, vaisiuose. Gal ne vien kalis teigiamai veikia? Gal kiti ingredientai veikia?

Iš to išplaukiantis baigiamasis pasiūlymas - valgyti daug vaisių ir daržovių!