

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

**Andrejus Bura**

**STRUKTŪRINIO MAGNETINIO  
REZONANSO IR VOLEMIJOS VERTINIMO  
REIŠMĖ PACIENTŲ PO INKSTO  
TRANSPLANTACIJOS IŠEIČIŲ  
PROGNOZAVIMUI IR STEBĖSENAI**

Daktaro disertacija  
Medicinos ir sveikatos mokslai,  
medicina (M 001)

Kaunas, 2026

Disertacija rengta 2021–2025 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Nefrologijos klinikoje.

### **Mokslinė vadovė**

prof. dr. Rūta Vaičiūnienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

### **Konsultantas**

doc. dr. Antanas Jankauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

### **Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos medicinos mokslo krypties taryboje:**

#### **Pirmininkas**

prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

#### **Nariai:**

prof. dr. Saulius Lukoševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Daimantas Milonas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. habil. dr. Andrzej Wiecek (Silezijos medicinos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2026 m. gegužės 14 d. 13 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Naujausių farmacijos ir sveikatos technologijų centro A-205 auditorijoje. Disertacijos gynimo vietos adresas: Sukilėlių pr. 13, LT-50166 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Andrejus Bura**

**THE RELEVANCE OF STRUCTURAL  
MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
AND VOLEMIA ASSESSMENT FOR  
PREDICTING AND MONITORING  
OUTCOMES IN PATIENTS AFTER  
KIDNEY TRANSPLANTATION**

Doctoral Dissertation  
Medical and Health Sciences,  
Medicine (M 001)

Kaunas, 2026

The dissertation has been prepared in the Nephrology Department of the Lithuanian University of Health Sciences during the period 2021–2025.

### **Scientific Supervisor**

Prof. Dr. Rūta Vaičiūnienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

### **Consultant**

Assoc. Prof. Dr. Antanas Jankauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

### **The dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:**

#### **Chairperson**

Prof. Habil. Dr. Limas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

#### **Members:**

Prof. Dr. Saulius Lukoševičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Daimantas Milonas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Habil. Dr. Andrzej Wiecek (Silesian Medical University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on May 14, 2026, at 1 p.m. in Auditorium A-205 of the Centre for the Advanced Pharmaceutical and Health Technologies at the Lithuanian University of Health Sciences.  
Address: Sukilėlių 13, LT-50166 Kaunas, Lithuania.

# TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS .....	9
1. DARBO TIKSLAS .....	11
2. MOKSLINIO DARBO NAUJUMAS .....	12
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
3.1. Donorinio inksto kokybės vertinimo metodų apžvalga.....	14
3.2. Protokolinė inksto biopsija: auksinis standartas.....	16
3.3. Transplantuoto inksto biopsija po inksto kraujotakos atkūrimo ....	16
3.4. Transplantuoto inksto biopsija po 3 ir 12 stebėjimo mėnesių ....	16
3.5. Ūminiai ir lėtiniai transplantuoto inksto histologiniai pakitimai .....	18
3.6. Branduolių magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo reikšmė inkstų transplantacijos srityje.....	18
3.7. T1 relaksacijos laikų žemėlapiai sveikų žmonių populiacijoje ...	19
3.8. T1 relaksacijos laikų žemėlapiai inksto transplantaciją patyrusių žmonių populiacijoje .....	21
3.9. T2 relaksacijos laikų žemėlapiai sveikų žmonių populiacijoje ...	22
3.10. T2 relaksacijos laikų žemėlapių vertės transplantuotame inkste.....	23
3.11. Difuzijos svertinis vaizdinimas .....	24
3.12. Transplantuoto inksto difuzija parentas vaizdinimas .....	24
3.13. Volemijos reikšmė transplantuoto inksto funkcijai .....	25
4. TYRIMO KONTINGENTAS IR METODAI.....	27
4.1. Duomenų kaupimas .....	27
4.2. Tiriamųjų kontingentas.....	28
4.2.1. Pirmas tyrimo etapas.....	28
4.2.2. Transplantuoto inksto funkcijos vertinimas ankstyvuoju laikotarpiu ir po 1 metų stebėjimo.....	29
4.2.3. Volemijos būklės vertinimo metodika.....	30
4.2.4. Antras tyrimo etapas .....	32
4.2.5. Transplantuoto inksto struktūrinių skirtumų palyginimas su kontrolinės grupės inkstų struktūra ir jų sąsaja su volemijos būkle.....	34
4.2.6. Transplantuoto inksto funkciją nulemiančių veiksnių tyrimas .....	34
4.2.7. Histologinių pokyčių transplantuotų inkstų protokoliniuose biopsijose sąsają su MRT vaizdinių tyrimų struktūriniais pokyčiais tyrimas.....	35

5.	BRANDUOLINIO MAGNETINIO REZONANSO TYRIMO VAIZDINIAI ŽYMENYS.....	38
5.1.	Vaizdinimo protokolas.....	38
5.2.	Vaizdų analizė.....	39
5.2.1.	Kontrolinės grupės ir tiriamųjų vaizdų analizė .....	39
6.	MATEMATINĖ STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ .....	42
7.	DARBO REZULTATAI .....	43
7.1.	Pirmasis tyrimo etapas.....	43
7.1.1.	Volemijos būklės pokyčiai stebėjimo laikotarpiu .....	44
7.1.2.	Transplantuotų inkstų funkcijos, klinikinių duomenų ir volemijos pokyčių analizė tiriamuoju laikotarpiu .....	45
7.1.3.	Lėtos ir vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos ir ją prognozuojančių veiksnių analizė.....	48
7.1.4.	Kūno hidratacijos ir transplantuoto inksto funkcijos sąsaja po vienu metų.....	49
7.2.	Antrasis tyrimo etapas .....	50
7.2.1.	Transplantuotų inkstų struktūrinių skirtumų palyginimas su kontrolinės grupės inkstų struktūra .....	50
7.2.2.	Kūno volemijos įtaka MRT transplantuotų inkstų struktūriniais pokyčiams stebėjimo laikotarpiu .....	54
7.2.3.	Transplantuotų inkstų MRT struktūrų koreliacija su funkciniais rodikliais ir morfologiniais transplantuotų inkstų biopsijos radiniais .....	59
7.2.4.	Transplantuotų inkstų kartotinių MRT tyrimų vertė indentifikuojant pacientus, turinčius padidėjusią lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo riziką .....	76
8.	REZULTATŲ APITARIMAS.....	80
8.1.	Pirmojo tyrimo aptarimas .....	80
8.2.	Antrojo tyrimo aptarimas .....	82
	IŠVADOS.....	92
	SUMMARY .....	93
	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	108
	DOKTORANTO INDĖLIS .....	120
	CURRICULUM VITAE .....	122

# SANTRUMPOS

**Difuzijos svertinis vaizdinimas (DWI)** – jautrus metodas vandens judėjimui audiniuose įvertinti (angl. *Diffusion Weighted Imaging*).

**Išeminis–reperfuzinis sindromas** – kompleksinis patofiziologinis procesas, lemiantis ląstelių mirties mechanizmus, endotelio disfunkciją, transkripcijos pokyčius ir įgimto bei įgyto imuninio atsako aktyvaciją.

**Natyvinis (bekontrastis) T1 relaksacijos laikas** – T1 relaksacijos laikas, kai inkstas nėra paveiktas kontrastinės medžiagos.

**T1 relaksacijos vertė** – laiko konstanta, apibūdinanti vandenilio protonų grįžimo laiką į pusiausvyros padėtį po magnetinio lauko poveikio, veikiančio išilgine ašimi, kai atsistatymo laikas yra matuojamas milisekundėmis.

**T2 relaksacijos vertė** – laiko konstanta, apibūdinanti vandenilio protonų grįžimo laiką į pusiausvyros padėtį po magnetinio lauko poveikio, veikiančio skersine ašimi, kai atsistatymo laikas yra matuojamas milisekundėmis.

**Vidutinis kiekybinis difuzijos koeficientas (ADC)** – visapusiškas vandens difuzijos ir mikrocirkuliacijos matavimas audiniuose (angl. *Apparent Diffusion Coefficient*).

**Žemėlapių kūrimas** – procesas, kai inksto MRT vaizdai, atspindintys specifines magnetines tiriamo audinio (inksto žievės ir šerdies) savybes (T1 ir T2 relaksacijos vertes), kompiuterinėse programose yra išmatuojami kiekviename pikselyje, vėliau juos priskiriant inksto struktūroms.

aGFG	–	apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis
AKR	–	šlapimo tyrimas, nustatantis albumino/kreatinino santykį
Banff	–	Banff klasifikacija yra tarptautiniu mastu pripažinta schema, naudojama inkstų transplantacijos patologijos diagnozei ir ataskaitoms, ypač susijusioms su atmetimu, standartizuoti bioimpedanso analizė
BIA	–	(angl. <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i> )
BL	–	B linijos, nustatytos plaučių echoskopijos metu
BVT	–	bendras vandens tūris
ci	–	transplantuoto inksto intersticinė fibrozė
CKD-EPI	–	lėtinės inkstų ligos epidemiologinis bendradarbiavimas (angl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> )
COST	–	Europos bendradarbiavimas mokslo ir technologijų srityje (angl. <i>European Cooperation in Science and Technology</i> ).
ct	–	transplantuoto inksto kanalėlių atrofija
DGF	–	vėluojanti transplantuoto inksto funkcija (angl. <i>delayed graft function</i> )
DNR	–	deoksiribonukleo rūgštis
ERA	–	Europos inkstų asociacija (angl. <i>European Renal Association</i> )
GS	–	galimybių santykis
HD	–	hemodializė
IAT	–	inversijos atsistatymo technika
IFTA	–	transplantuoto inksto intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija

IGF	–	greita transplantuoto inksto funkcija (angl. <i>Imidiatly graft function</i> )
IKK	–	tarpklasinis koreliacijos koficientas tarp tyrėjų
IL	–	inversijos laikas
IL-18	–	interleukinas – 18
IT	–	inkstų transplantacija
IQR	–	interkvartilinis intervalas (angl. <i>the interquartile range</i> )
JAV	–	Jungtinės Amerikos Valstijos
Kauno klinikos	–	Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos
KDPI	–	inkstų donoro profilio indeksas (angl. <i>Kidney Donor Profile Index</i> )
KDRI	–	inkstų donoro rizikos indeksas (angl. <i>Kidney Donor Risk Index</i> )
KIM-1	–	inkstų pažeidimo molekulės-1 (angl. <i>Kidney Injury Molecule-1</i> )
LIL	–	lėtinė inkstų liga
MOLLI	–	modifikuotas inversijos atkūrimo vaizdavimas (angl. <i>Modified Look-Locker inversion recovery</i> )
MRT	–	branduolių magnetinio rezonanso vaizdinimo tyrimas
PARENCHIMA	–	Europos iniciatyva, skirta magnetinio rezonanso tomografijos naudojimui inkstų būklei vertinti, ypač lėtinės inkstų ligos atveju, standartizuoti ir tobulinti
PI	–	pasikliautinis intervalas
PIT	–	pakaitinė inkstų terapija
PKR	–	šlapimo tyrimas, nustatantis baltymo/kreatinino santykį
PMRI	–	parametrinio MRT analizės programinė įranga (Parametric MRI   Medical Imaging Software   Philadelphia, be datos, JAV, versija 1.0)
PNF	–	pirminis transplantuoto inksto nefunkcionavimas po transplantacijos (angl. <i>primary non function</i> )
PUG	–	plaučių ultragarsinis tyrimas
RNR	–	ribonukleino rūgštis
ROI	–	dominantis sritis analizuojant vaizdinius MRT tyrimus (angl. <i>Region-of-Interest</i> )
ROC	–	sprendimus priimančioji ypatybių kreivė (angl. <i>Receiver operating characteristic</i> )
SGF	–	lėta transplantuoto inksto funkcija (angl. <i>slow graft function</i> )
sKr	–	kreatinino koncentracijos serume
SN	–	standartinis nuokrypis
SPSS	–	statistinės duomenų analizės programinis paketas (angl. <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> )
SSFP	–	svorinė vieno kadro subalansuota seka (angl. <i>steady-state free precession</i> )
UNOS	–	nacionalinė organų paskirstymo sistema (angl. <i>United Network For Organ Sharing</i> )
UVT	–	užląstelinis vandens tūris
ŪIP	–	ūminis inkstų pažeidimas
VVT	–	viduląstelinis vandens tūris
ŽLA	–	žmogaus leukocitų antigenai
ŽŠD	–	žievės–šerdis diferenciacija

## IVADAS

Inkštų transplantacija (IT) yra optimalus galutinės lėtinės inkštų ligos (LIL) stadijos gydymo būdas [1]. Remiantis Europos inkštų asociacijos (angl. *European Renal Association*, ERA) registru, 2022 m. [2] Lietuvoje IT skaičius siekia 29 atvejus milijonui gyventojų. 94 proc. inkštų transplantuojama iš mirusių donorų. Mirusio donoro IT susijusi su daugybe pro-uždegiminių ir pro-fibrozinų procesų, sąveikaujančių su struktūriniais ir funkciniais transplantuotų inkštų pokyčiais, kurie trumpina transplantato išgyvenamumą [3]. Transplantuoto inksto funkcija ir išgyvenamumas priklauso nuo šaltos išemijos trukmės, žmogaus leukocitų antigenų suderinamumo [4], pakaitinės inkštų terapijos (PIT) tipo ir trukmės, kitų ligų, amžiaus [5]. Transplantuotų inkštų išgyvenamumas yra sėkmingos transplantacijos kokybės rodiklis.

Standartiniai tyrimai, tokie kaip apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) ir proteinurija, yra kritikuojami dėl to, kad atspindi tik ligos progresavimo pasekmes, o ne padeda nustatyti ankstyvuosius pokyčius ir užkirsti kelią jai progresuoti. Nauji laboratoriniai diagnostikos metodai, leidžiantys anksčiau nustatyti persodintų inkštų lėtinius pokyčius, šiuo metu yra klinikinių tyrimų stadijose.

Daug žadančių rezultatų duoda proteomikos, metabolomikos, ribonukleino rūgšties (RNR) biologinių žymenų ir deoksiribonukleorūgšties (DNR) ląstelių tyrimai. Deja, šie biožymenys vis dar nėra patvirtinti ir dar nėra plačiai naudojami klinikinėje praktikoje [6]. Rezultatams po inksto transplantacijos prognozuoti rekomenduojama vertinti inkštų donoro rizikos indeksą, naudojant daugelį donoro ir recipiento charakteristikų, tačiau neatsižvelgiama į histologinius ar kitus struktūrinių persodintų inkštų pokyčių vertinimo metodus [7]. Siekdami pašalinti šią spragą, kai kurie centrai atlieka protokolines adatinės transplantuotų inkštų biopsijas [8]. Išvados, įvertintos pagal Banff klasifikaciją [9], suteikia vertingos informacijos apie subklinikinį atmetimą, kalcineurino inhibitorių toksiškumą ir lėtinę transplantato fibrozę, padeda prognozuoti transplantato išgyvenamumą ir priimti savalaikės gydymo taktikos sprendimus. Lėtinė transplantato nefropatija histologiškai apibūdinama kaip neaiškios etiologijos intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija (IFTA) [10]. Protokolinė adatinė transplantuoto inksto biopsija yra intervencinė procedūra, susijusi su hospitalizacija ir komplikacijų rizika [11].

Vaizdinimo metodai yra daug žadanti alternatyva invazinei transplantuoto inksto struktūrai ir funkcijai įvertinti. Pagrindinis vaizdinimo privalumas yra jo saugumas ir pakartojamumas, kuris, derinamas su klinikiniais duomenimis, gali suteikti neįkainojamos informacijos apie transplantuotame inkste vykstančius patologinius procesus. Europos bendradarbiavimo mokslo

ir technologijų srityje (angl. *European Cooperation in Science and Technology*, COST) finansuota darbo grupė PARENCHIMA siekė į klinikinę praktišką integruoti daugiaparametrinį inkstų branduolių magnetinio rezonanso vaizdinimą (MRT) [12]. MRT pažanga leidžia surinkti daugybę kiekybinių rodiklių, įvertintų per vieną skenavimo seansą, morfologijai, audinių mikrostruktūrai, oksigenacijai, kraujotakai ir perfuzijai įvertinti. Pradiniai tyrimai, kuriuose MRT naudojamas struktūriniais ir funkciniais transplantuotiems inkstų pokyčiams vertinti, parodė šio tyrimo prognostinę vertę vėlesniam transplantato funkcijos pablogėjimui [13].

Inkstų MRT gali būti taikomas ir recipiento volemijos analizei – jos reikšmė dėl transplantuoto inksto išgyvenimo dar nėra pakankamai įvertinta klinikiniais tyrimais. Galutinės stadijos LIL sergančių pacientų volemijos būklės vertinimas yra sudėtingas. Keletas mokslinių publikacijų pateikia rekomendacijas, kaip taikyti įvairius objektyvius ir instrumentinius metodus šių pacientų volemijos būklei vertinti [14–17]. Kiek mums žinoma, tik nedaugeliu tyrimų bandyta įvertinti IT patyrusių recipientų volemijos būklę taikant bioimpedanso analizę [14, 15], o plaučių ultragarsas volemijai vertinti šiems pacientams iki šiol nebuvo naudotas. LIL sergančių pacientų vandens pasiskirstymas yra pakitęs – stebimas padidėjęs bendras ir užląstelinio vandens tūriai [14]. Tuo tarpu pacientams, kuriems inksto transplantatas po IT funkcionuoja gerai, vandens pasiskirstymas normalizuojasi ir tampa panašus į sveikų asmenų.

Transplantuoto inksto ir recipiento išgyvenimo trukmė yra laikoma pagrindiniu transplantacijos kokybės ir pažangos rodikliu. Šiuolaikinės transplantologijos tikslas – gerinti transplantacijos baigtis ir tiksliau jas prognozuoti, šiam tikslui ieškoma naujų diagnostinių galimybių. Šio darbo tikslas – įvertinti neinvazinio struktūrinio MRT ir volemijos klinikinę ir prognostinę vertę pacientam po inksto transplantacijos bei prognozuojant rezultatus.

# 1. DARBO TIKSLAS

Nustatyti neinvazinio struktūrinio magnetinio rezonanso tyrimo ir volemijos klinikinę ir prognostinę vertę pacientams po inksto transplantacijos.

## **Darbo uždaviniai:**

1. Įvertinti kūno vandens tūrio sąsajas su transplantuoto inksto funkcija bei išgyvenamumu ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu ir po vienerių metų, nustatyti transplantuoto inksto MRT duomenų ryšį su recipientų volemijos būkle, vertinta bioimpedanso ir plaučių echoskopijos metodais.
2. Palyginti transplantuoto inksto MRT duomenis ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniais laikotarpiais su sveikų asmenų kontroline grupe.
3. Nustatyti MRT multiparametrinės analizės koreliacijas su funkciniais rodikliais ir morfologiniais inksto biopsijos radiniais. Kartojant MRT tyrimus įvertinti struktūrinių pokyčių sąsają su transplantuoto inksto intersticiumo fibrozės progresavimu.
4. Ištirti, ar kartotiniai MRT tyrimai siejasi su transplantuoto inksto funkciniais ir struktūriniais pokyčiais ir gali identifikuoti pacientus, turinčius padidėjusią lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo riziką.

## 2. MOKSLINIO DARBO NAUJUMAS

Per pastarąjį dešimtmetį pastebimas intensyvėjantis mokslinių tyrimų, analizuojančių MRT reikšmę inkstų ligų diagnostikai, prognozėms bei ligos eigos stebėsenai, augimas. Nors pirminiai tyrimų rezultatai vertinami kaip daug žadantys, vis dar stokojama jų išorinės validacijos, o MRT sekos nėra standartizuotos. Be to, nėra atliktų tarptautinių multicentrinių MRT tyrimų inkstų transplantacijos srityje. Remiantis darbo grupės PARENCHIMA ir ClinicalTrials.gov viešinamomis studijomis, šiuo metu atliekamos vienacentrės ir daugiacentrės studijos, vertinančios MRT sąsajas su transplantuotų inkstų histologiniais ir funkciniais pokyčiais.

Iki šiol Lietuvoje nebuvo atlikta MRT tyrimų, skirtų transplantuotų inkstų struktūriniais ypatumams ir jų sąsajai su histologiniais bei funkciniais rodikliais vertinti. Savo tyrimo metu pritaikėme MRT galimybes ištirti transplantuotus inkstus, įdiegėme šių tyrimų vertinimo metodiką. Atsižvelgę į tai, kad šiuo metu nėra plačiai taikomų standartizuotų T1, T2 ir difuzijos svartinio vaizdinimo (angl. *Diffusion-Weighted Imaging*, DWI) MRT sekų, bendradarbiaudami su Groningeno universiteto medicinos centru (Olandija), šias sekas adaptavome ir įdiegėme Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Radiologijos klinikoje.

Tyrimo unikalumas ir pagrindinė mokslinė vertė slypi pasirinktoje transplantuoto inksto įvertinimo laiko struktūroje: skirtingai nuo ankstesnių studijų, čia analizuojama ne vienkartinė būklė, o parametrų dinamika per tris kliniškai reikšmingus laikotarpius – 10–15 paras, 3 mėnesius bei 12 mėnesių po operacijos. Remiantis naujausia literatūros analize, tokia nuosekli šių specifinių laiko taškų stebėseną dar nebuvo aprašyta, todėl tyrimas suteikia naujų išvalgų prognozuojant transplantato rezultatus ir optimizuojant pacientų stebėseną.

Mūsų rezultatai papildė kitų transplantacijos centrų keliamą hipotezę, kad nuoseklus transplantuotų inkstų vertinimas MRT ir rezultatų koreliacija su protokolinių biopsijų duomenimis gali padėti identifikuoti transplantatus, kurie turi didesnę lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo riziką.

Kitas svarbus šio tyrimo aspektas – kūno vandens būklės įtaka transplantuoto inksto struktūriniais parametrams, vertinamiems pagal MRT sekas.

Savo darbe suteikėme papildomų žinių apie transplantuotų pacientų hipervolemijos reikšmę ir vertinimo būdus. Tyrimo rezultatai patvirtina plaučių ultragarso pranašumą prieš bioimpedanso analizę: ultragarsas tiksliau prognozuoja vėluojančią transplantato funkciją, nes identifikuoja veninę stazę, o ne bendrą hipervolemiją. Taip pat nustatyta, kad nors MRT nėra tinkamas

metodas volemijai vertinti, jis stebėjimo laikotarpiu atskleidžia reikšmingas sąsajas tarp inksto struktūrinių pokyčių, histologijos ir funkcijos dinamikos.

Tikimasi, kad šio tyrimo rezultatai bei įgytos žinios ir technologinė patirtis sudarys prielaidas MRT plačiau diegti klinikinėje praktikoje, bei skatinti tolimesnį tarptautinį bendradarbiavimą ir aktyvų dalyvavimą multicentriniuose moksliniuose tyrimuose.

### 3. LITERATŪROS APŽVALGA

Inksto transplantacija – efektyviausias pakaitinės inkstų terapijos metodas.

Dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės bei augančio sergamumo arterine hipertenzija, cukriniu diabetu ir nutukimu daugėja pacientų, sergančių galutinės stadijos LIL, o kartu auga ir PIT poreikis [18]. Remiantis ERA registro duomenimis, Europoje kasmet daugėja dializuojamų ir transplantacijos laukiančių pacientų.

Irodyta, kad sėkminga inksto transplantacija pagerina pacientų gyvenimo kokybę, sumažina gydymo ir socialines išlaidas [19, 20] bei širdies ir kraujagyslių ligų riziką [21–23], lyginant su dializuojamais pacientais. Remiantis dr. Rūtos Auglienės disertacijos duomenimis [24], Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų bendras transplantuotų inkstų išgyvenimas: 1 m. – 87,9 proc., 3 m. – 82,2 proc., 5 m. – 75,7 proc., 10 m. – 64,8 proc., 15 m. – 52,1 proc. Transplantuotų inkstų išgyvenimas, atmetus mirusių su veikiančiu transplantuotu inkstu: 1 m. – 89,9 proc., 3 m. – 87,1 proc., 5 m. – 82,8 proc., 10 m. – 77,3 proc., 15 m. – 67,1 proc. Inkstų recipientų išgyvenimas: 1 m. – 95,7 proc., 3 m. – 91,6 proc., 5 m. – 87,9 proc., 10 m. – 79,4 proc., 15 m. – 72,6 proc.

Pastarųjų dešimtmečių imunologijos, imunosupresinės terapijos, chirurgijos ir pooperacinės priežiūros pažanga nulėmė transplantacijų skaičiaus augimą ir jų rezultatų gerėjimą.

Transplantacijos baigčiai turi įtakos daugybė veiksnių – nuo donoro ir recipiento parinkimo iki komplikacijų valdymo, todėl ilgalaikio paciento ir transplantuoto inksto išgyvenamumo analizė bei ją lemiančių veiksnių identifikavimas išlieka vienu pagrindinių šiuolaikinės transplantologijos tikslų.

#### 3.1. Donorinio inksto kokybės vertinimo metodų apžvalga

Donorinio inksto kokybės įvertinimas yra esminis veiksnys, lemiantis sėkmingą transplantaciją ir ilgalaikį recipientų išgyvenamumą.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje donoro inksto funkcijai vertinti dažniausiai naudojami šlapimo tyrimo ir kreatinino koncentracijos serume (sKr) rodikliai. Vis dėlto sKr nėra pakankamai jautrus ar specifinis ūminiams inkstų funkcijos pokyčiams nustatyti [25]. Jo koncentracija priklauso nuo daugelio veiksnių: amžiaus, lyties, raumenų masės, mitybos, kūno vandens būklės ir tam tikrų vaistų poveikio, todėl šis žymuo dažnai neparodo realios inkstų būklės [26].

Be to, inkstų perfuzijos sutrikimai (pvz., esant kardiorenaliniam ar hepatorenaliniam sindromui) gali lemti sKr padidėjimą be struktūrinės pažai-

dos, o vadinamasis „inkstų rezervas“ gali ilgą laiką kompensuoti inkstų funkcijos sumažėjimą [27]. Dėl šių priežasčių ūminio inkstų pažeidimo (ŪIP) diagnozė, paremta vien sKr reikšmėmis, dažnai būna pavėluota ir neatitinka histologinių pokyčių.

Pavyzdžiui, viename tyrime net 49 proc. donorų, kuriems nebuvo diagnozuotas ŪIP pagal sKr, histologiškai buvo nustatyta ženkli kanalėlių pažeidimas [28]. Tyrimų duomenys rodo, kad sKr nėra patikimas nei ankstyvųjų (pvz., vėluojančios inksto funkcijos), nei vėlyvųjų komplikacijų prognozės rodiklis.

Albumino/kreatinino santykis (AKR) ir baltymo/kreatinino santykis (PKR) yra gerai žinomi tiek transplantuotų, tiek netransplantuotų pacientų [29, 30] inkstų funkcijos blogėjimo prognoziniai rodikliai. Ankstesni tyrimai parodė, kad patloginės albuminurijos buvimas skirtingais laikotarpiais po IT didina transplantato praradimo riziką [29, 31–33]. Nepaisant šių įrodymų, vis dar egzistuoja klinikinis poreikis atrasti naujų diagnostinių metodų, kurie leistų anksčiau aptikti lėtinius pokyčius transplantuotuose inkstuose.

2009 m. Panduranga S. Rao ir bendraautoriai, remdamiesi Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Transplantacijos recipientų registro (angl. *Scientific Registry of Transplant Recipients*) duomenimis, sukūrė inkstų donoro rizikos indeksą (angl. *Kidney Donor Risk Index*, KDRI) – kiekybinį modelį, apimančią 14 kintamųjų (tarp jų – donoro amžių, gretutines ligas, mirties priežastį, šaltosios išemijos trukmę ir kt.), leidžiantį konkretaus donoro santykinę transplantuoto inksto nepakankamumo riziką įvertinti, lyginant su „vidutinio“ donoro (40 m. amžiaus, baltosios rasės, be cukrinio diabeto) transplantuoto inksto nepakankamumo rizika.

2012/2014 m. JAV nacionalinė organų paskirstymo sistema (angl. *United Network For Organ Sharing*, UNOS) įdiegė modifikuotą donorinių inkstų vertinimo modelį – inkstų donoro profilio indeksą (angl. *Kidney Donor Profile Index*, KDPI). KDPI – tai procentinė KDRI išraiška, apskaičiuojama remiantis dešimčia donoro charakteristikų (tarp jų – amžius, ūgis, svoris, rasė, ligotumas, sKr koncentracija, donoro tipas ir kt.). KDPI reikšmės nuo 0 proc. iki 100 proc. leidžia kiekybiškai įvertinti inksto kokybę ir prognozuojamą išgyvenamumą – kuo mažesnė reikšmė, tuo geresnė prognozė. Papildomas KDRI modelio tikslas buvo sumažinti atmetamų donorinių inkstų skaičių, suteikiant standartizuotą ir kiekybiškai pagrįstą organų kokybės vertinimą [34].

Nors KDRI ir KDPI plačiai taikomas JAV ir yra vertingas sprendimų priėmimo įrankis, jo prognozinis tikslumas kitose šalyse, įskaitant Europą, vis dar vertinamas nevienareikšmiškai [34–39].

Atliekant kelis tyrimus, analizuotos KDRI ir KDPI sąsajos su protokolinių biopsijų rezultatais. Nustatyta, kad, didėjant KDRI reikšmei, dažniau pasitaiko ryškesnių lėtinių histologinių pokyčių, tokių kaip intersticinė

fibrozė, kanalėlių atrofija, mezangiumo matrikso proliferacija ir arteriolų hialinozė. Be to, penkerių metų stebėjimo laikotarpiu mažesnė KDRI reikšmė buvo susijusi su geresne ilgalaikė transplantato funkcija, įvertinta pagal didesnę aGFG [40, 41].

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama biologiniams žymenims, galintiems pagerinti transplantuoto inksto funkcijos ir išgyvenamumo prognozavimą. 2025 m. Rima Maslauskienė savo disertacijoje įvertino interleukino-18 (IL-18) ir inkstų pažeidimo molekulės-1 (angl. *Kidney Injury Molecule-1*, KIM-1) reikšmę. Tyrimo rezultatai parodė, kad šie žymenys, vartojami kartu su įprastais klinikiniais rodikliais, geriau prognozavo vėluojančią transplantuoto inksto funkciją (angl. *delayed graft function*, DGF). Taip pat nustatyta, kad IL-18 ir KIM-1 koncentracijos buvo didesnės, kai transplantacijai buvo naudotas ribinių kriterijų donoras ir ilgesnės šaltos išemijos trukmės inkstai [42, 43].

### **3.2. Protokolinė inksto biopsija: auksinis standartas**

Protokolinės inksto biopsijos atlikimas po transplantuoto inksto kraujotakos atkūrimo, o vėliau kartojimas po 3 mėn. ir po 12 mėn. stebėjimo, yra dažna praktika daugelyje pasaulio transplantacijos centrų [8, 44]. Kauno klinikų Nefrologijos klinikos Nefrologijos skyriuje taip pat atliekamos protokolinės inkstų biopsijos gavus raštišką paciento sutikimą.

### **3.3. Transplantuoto inksto biopsija po inksto kraujotakos atkūrimo**

Literatūros duomenų apie šios biopsijos tipą yra nedaug. Komplikacijų dažnis po šios biopsijos atlikimo yra sąlyginai mažas, siekia 4 proc. Tyrimas gali suteikti vertingos informacijos apie transplantuoto inksto išeminį reperfuzinį pažeidimą, donorinio organo kokybę [45]. Tačiau lyginti skirtingų mokslinių darbų rezultatus yra sudėtinga, nes nėra priimto vienodo laiko, kada atliekamos šio tipo biopsijos, o uždegiminis procesas transplantuotame inkste per pirmas valandas yra labai dinaminis [44]. Transplantuoto inksto pažeidimo pobūdį ir jo eigą atspindi protokolinės inksto biopsijos, atliekamos po 3 ir 12 stebėjimo mėnesių.

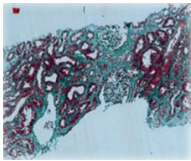
### **3.4. Transplantuoto inksto biopsija po 3 ir 12 stebėjimo mėnesių**

Vėlyvučiu 70-mečiu ir ankstyvučiu 80-mečiu protokolinės inkstų biopsijos dėmesys buvo nukreiptas į ūminį atmetimą ir ciklosporino nefrotoksiškumą [46]. Vėliau protokolinėse biopsijose rasti pokyčiai buvo lyginami su

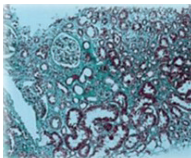
transplantuoto inksto rezultatais, todėl naują prasmę įgavo lėtiniai kanalėlių ir širdies pokyčiai, kurie turi ryšių su transplantuoto inksto išgyvenamumu [47]. Banff kriterijai [9], kurie pirmą kartą buvo pristatyti 1991 m. Kanadoje, leidžia sistemingai, standartizuotai ir objektyviai interpretuoti transplantuotų inkstų biopsijos rezultatus. Pagal Banff, histologiniai pokyčiai skirstomi į šias kategorijas: normali biopsija arba nespecifiniai pakitimai, B ląstelių medijuojama atmetimo reakcija, paribinė atmetimo reakcija, T ląstelių medijuojama atmetimo reakcija, kiti pakitimai. 1977 m. Banff susitikimo metu buvo įvesta nauja kategorija, atspindinti lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos būklę, vertinant lėtinę pažaidą pagal širdies fibrozės ir kanalėlių atrofijos kriterijų. Ši būklė pasižymi audinių struktūros persitvarkymu, padidėjusia fibrilinių baltymų sankaupa, sutrikusia mikroperfuzija ir progresuojančiu organo funkcijos blogėjimu.

Pagal Banff kriterijus, intersticinė fibrozė žymima „ci“, o kanalėlių atrofija – „ct“. IFTA skirstoma į tris laipsnius (3.4.1 pav.) [9]:

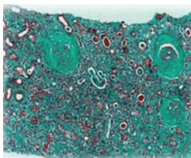
- I laipsnis – ci1 ir/arba ct1,
- II laipsnis – ci2 ir/arba ct2,
- III laipsnis – ci3 ir/arba ct3.



Ankstyvieji lėtiniai pokyčiai su legva intersticine fibroze (fibroziniai audiniai nusidažo žaliai) ir kanalėlių atrofija (IFTA, I laipsnis). Glomerulai yra gana normalūs. Arterija nebuvo įtraukta. (Trichromo dažai, ×100)



Transplantato biopsija rodo vidutinį intersticinės fibrozės (fibrozinis audinys nusidažo žaliai) ir kanalėlių atrofijos sunkumą (IFTA, II laipsnis). Glomerulai yra nepažeisti. Nėra glomerulito ar lėtinių pakitimų. Į šį lauką neįtraukta jokia arterija. (Trichromo dažai, ×100)



Išplitę lėtiniai pokyčiai su sunkia intersticine fibroze ir tubuline atrofija bei išplitusia glomeruloskleroze. Tai vertinama kaip sunki IFTA arba III laipsnis. (Trichromo dažai, ×100)

### **3.4.1 pav. Transplantuoto inksto intersticinės fibrozės ir kanalėlių atrofijos sunkumo laipsniai**

Ši klasifikacija leidžia objektyviai įvertinti lėtinio pažeidimo sunkumą ir stebėti transplantato būklės progresavimą.

### 3.5. Ūminiai ir lėtiniai transplantuoto inksto histologiniai pakitimai

Hiperūminiai transplantuoto inksto atmetimai, pasireiškiantys per pirmas valandas po transplantacijos, šiuo metu yra labai reti. Nuo 10 iki 30 proc. per pirmus tris mėnesius pasireiškia ūminis kraujagyslinis arba ląstelinis transplantuoto inksto atmetimas. IFTA, randėjimas, sklerozė ir vaskulopatija yra pagrindinės priežastys negrįžtamam transplantuoto inksto funkcijos blogėjimui: sKr didėjimui ir baltymo šlapime atsiradimui. Ši būklė dažniausiai pasireiškia per pirmus metus po inksto transplantacijos [48]. IFTA pasireiškimo dažnis transplantuose inkstuose, vartojant imunospresijos schemą su kalcineurinio inhibitoriais – 40, 60 ir 90 proc. po 3 mėn., 2 ir 5 metų, atitinkamai [49]. Tuo tarpu glomerulų kraujagyslių pokyčių progresavimas yra lėtesnis negu IFTA [49]. IFTA buvimas protokolinėse transplantuotų inkstų biopsijose yra nepriklausomas transplantato išgyvenamumo prognozės rodiklis [50, 51]. Tačiau naujais tyrimais parodė, kad IFTA, kartu su papildomais pažeidimais, tokiais kaip transplantato vaskulopatija, subklinikinis atmetimas arba transplantato glomerulopatija, rodo blogesnę prognozę, lyginant vien su IFTA. Nors histologiniai pakitimai gali prognozuoti transplantato išgyvenamumą, jų tikslumas nėra visiškai įvertintas. Kitas būdas prognozavimo tikslumui padidinti – naudoti sudėtines galutines vertes, kuriose derinami histologiniai, klinikiniai, biologiniai ir analitiniai duomenys [8].

### 3.6. Branduolių magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo reikšmė inkstų transplantacijos srityje

MRT tyrimas be invazinės intervencijos į žmogaus organizmą suteikia galimybę organų patofiziologiniams procesams įvertinti. Šiam tyrimui atlikti nėra naudojama kontrastinė medžiaga. MRT pritaikymas nefrologijoje, ypač inkstų transplantacijos srityje, nėra realizuotas.

MRT realiu laiku suteikia informaciją apie visame inkste vykstančius struktūrinius, mikrostruktūrinius, hemodinaminius ir oksigenacijos pokyčius. Pavyzdžiui, ADC jautrumas fibrozei transplantuotame inkste yra didesnis nei aGFG [52]. Tyrimuose su gyvūnais T1 relaksacijos laikų žemėlapiai ir ADC žievės–šerdies diferenciacija (ŽŠD) koreliavo su aGFG ir fibroze [53], o Berchtoldo ir kt. tyrime ADC ŽŠD buvo nustatytas kaip nepriklausomas inkstų funkcijos blogėjimo prognozės rodiklis [54]. T1 relaksacijos laikų žemėlapiai rodo daug žadančią galimybę IT atmetimui ir ūmiai kanalėlių nekrozei nustatyti [55–57]. Taip pat nustatyta koreliacija su aGFG ir T1 relaksacijos laikų žemėlapių vertėmis [53, 58–61]. T2 relaksacijos laikų žemėlapis parodė, kad pailgėja transplantuotų inkstų relaksacijos laikas [58, 62]. T1 ir T2 relaksacijos laikų žemėlapių trukmė inkstuose koreliuoja su

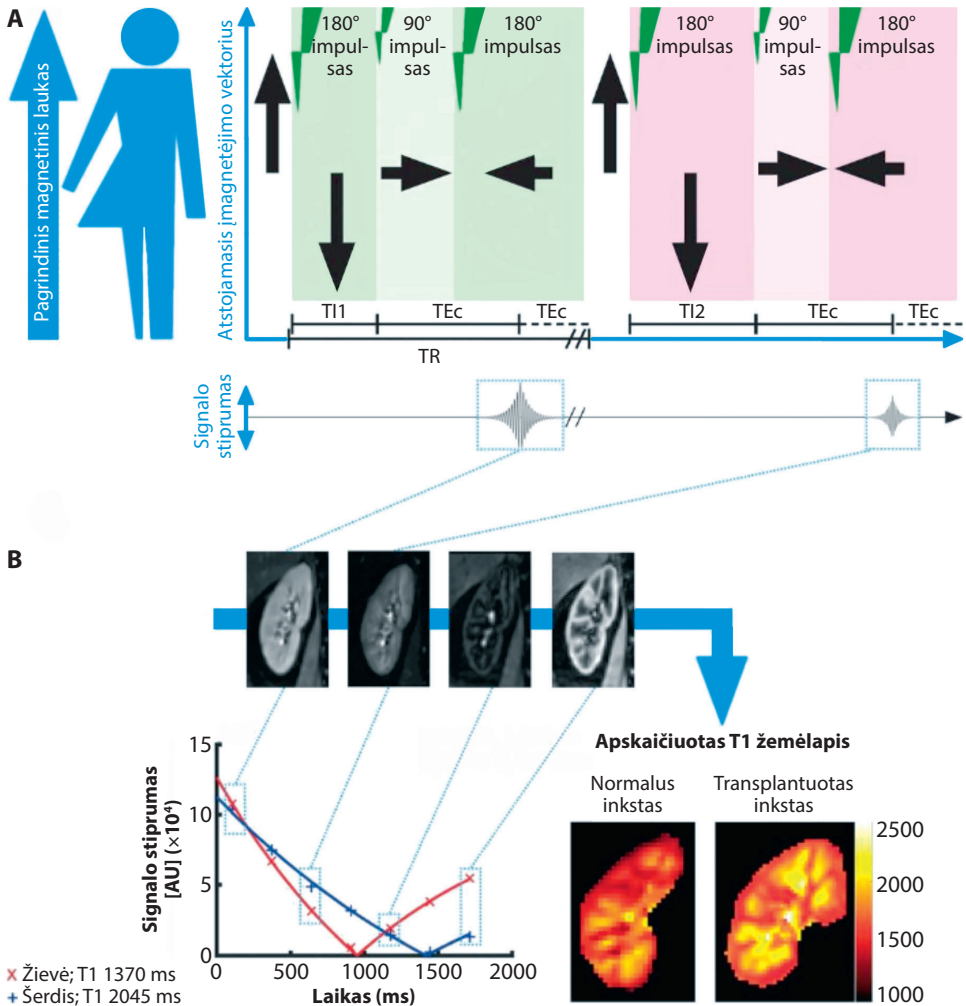
kūno vandens balansu [63, 64], kuris gali turėti įtakos ir transplantuoto inksto funkcijai. Pakartotinis tyrimas gali suteikti savalaikę ir išsamesnę informaciją apie visame inkste vykstančius dinامينius patofiziologinius procesus.

Sudėtinga atlikti tyrimų kokybės analizę dėl skirtingų MRT sekų, kurias reikia standartizuoti. COST finansuojama darbo grupė PARENCHIMA pateikė strategines rekomendacijas būsimiems klinikiniais tyrimams, kuriuose naudojamas inkstų MRT [65]. Deja, nepaisant šių rekomendacijų, kai kurių mažesnės apimties tyrimų rezultatai gana prieštaringi.

MRT vertinimo metodikos sukūrimas ir pritaikymas transplantuoto inksto patologijai nustatyti – nauja, šiuo metu dar tyrinėjama sritis. Yra įrodymų, kad MRT T1 ir T2 relaksacijos laikų žemėlapiai gali būti naudojami inkstų pažeidimo ir lėtinės transplantuoto inksto nefropatijos sukeltiems parenchiminiais pokyčiams vertinti [66]. Nors MRT žemėlapiai jau dažnai naudojami, tiriant kitų organų (pvz., širdies) edemai ar fibrozei vertinti, inkstų tyrimams taikomas palyginti retai [67].

### **3.7. T1 relaksacijos laikų žemėlapiai sveikų žmonių populiacijoje**

Auksinis standartas T1 sekos matavimams – inversijos atsistatymo technika (IAT). Vandens branduoliai magnetizuojami z kryptimi, naudojant 180 laipsnių pulsą, laukimo laikotarpis – inversijos laikas (IL), skirtas branduoliams pasiekti 90 laipsnių kryptį, o pasiekus lydimas duomenų nuskaitymu ir 180 laipsnių pulso pakartojimu. IAT kartojama kelis kartus, kurių metu ilginamas IL, kad užtikrintų pilną branduolių relaksaciją iki kito pulso. Šis metodas yra ilgas, suderinus su kvėpavimo sulaikymu šį metodą galima modifikuoti į skirtingo posūkio kampo ir Look-Locker (1970 m.) autorių pasiūlytą modifikuotą inversijos atkūrimo vaizdavimo (angl. *Modified Look-Locker inversion recovery*, MOLLI) metodiką [68] (3.7.1 pav.).



**3.7.1 pav.** Supaprastinta T1 sekos principo iliustracija (A) ir relaksacijos laikų matavimo schema (B)

MOLLI sekoje atsisakoma išankstinio sužadavimo pusiausvyros ir pateikiamas modifikuotas, trumpesnis tariamasis T1, gautas pakartotinai efektyviai imant vieno sužadavimo impulso mėginius. Tokio tipo seka yra pakankamai greita.

MRT pritaikymas inkstų anatomijoje yra naujas tyrimo būdas, todėl svarbiausias žingsnis – nustatyti referentinės inksto žievės ir šerdies vertes [58]. 1980 metais inksto T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose buvo aptikta, kad reliatyviai šerdies reikšmė yra padidėjusi lyginant su žieve. ŽŠD yra nulemta didesnio vandens molekulių judrumo šerdies kanalėlių sistemoje negu žievės glomeruluose [63]. Hricark su bendraautoriais iškėlė hipotezę, kad vandens

balansas yra svarbus veiksnys, vertinat inkstų T1 relaksacijos laikų žemėlapius, kadangi hipovolemijos atveju ŽŠD mažėja, sąlyginai didėjant T1 relaksacijos vertei žievėje ir, atvirkščiai – ŽŠD didėja, pasiekus normovolemiją [63]. Tačiau šis tyrimas nebuvo pakartotas. Taip pat inkstų referentinėms reikšmės turi įtakos MRT galingumas, kvėpavimo technika tyrimo metu. Kadangi nėra plačiai priimtų referentinių inksto žievės ir šerdies reikšmių, į tai turi būti atkreiptas dėmesys lyginant skirtingas studijas [67]. Remiantis Lisa C. Adams ir kitų autorių darbais [58, 67], 3 teslų MRT T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose referentinės inkstų vertės sveikų žmonių inkstų žievėje ir šerdyje svyruoja nuo 1514 ms iki 1939 ms.

### **3.8. T1 relaksacijos laikų žemėlapiai inksto transplantaciją patyrusių žmonių populiacijoje**

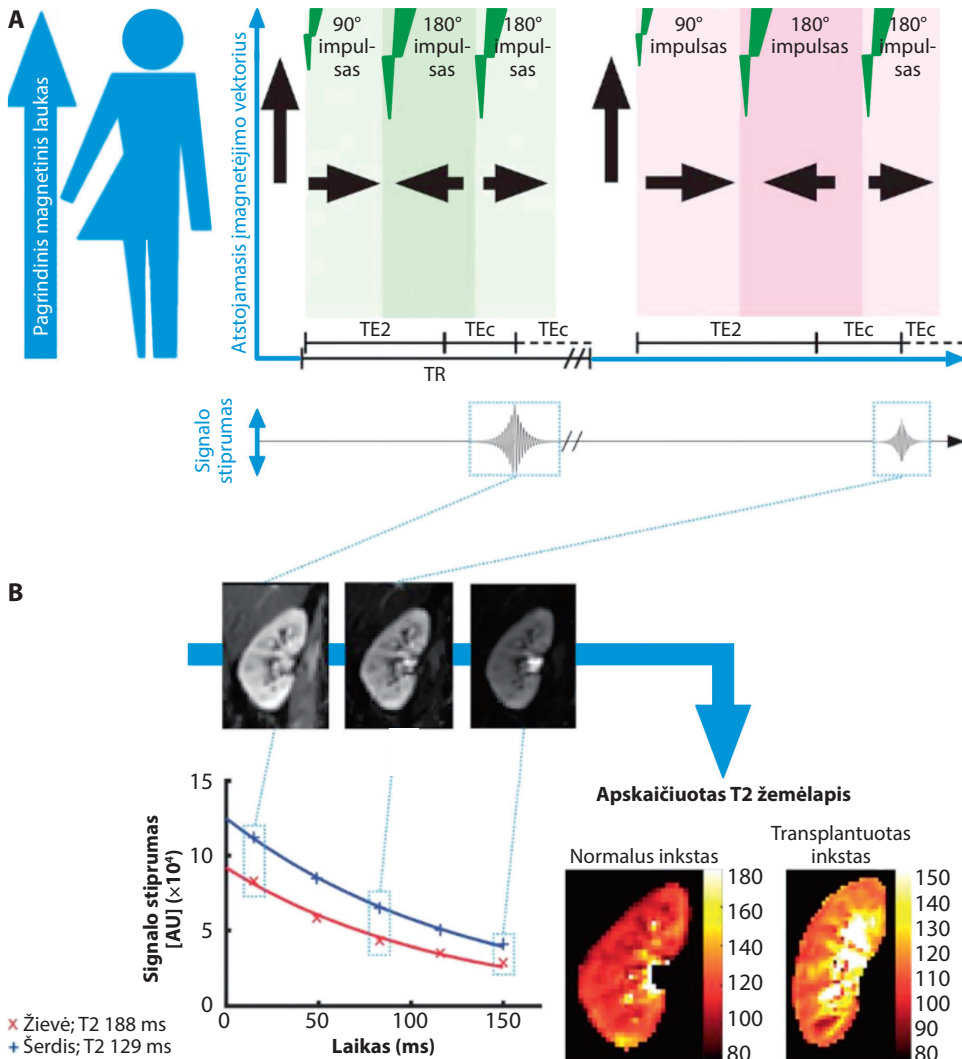
Inkstų morfologinė struktūra yra sudėtinga. Patologija inkstuose apima struktūrinius ir funkcinius pokyčius, kuriuos galima aptikti MRT. Šiuo metu edemos, fibrozės ar amiloido vertinimas MRT inkstuose yra nepakankamas [67]. Inkstų MRT suteikia galimybę kokybiškai įvertinti tarpląstelinės medžiagos pokyčius, ląstelių edemą, fibrozę.

Transplantuoto inksto MRT tyrimai pradėti dar 1980 metais [55]. Ūmaus inksto atmetimo atveju T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose ŽŠD ženkliai sumažėja, o lėtinio atmetimo atveju visiškai išnyksta [69]. Tačiau dar nepakanka duomenų tvirtai diferencijuoti ūminę kanalėlių nekrozę su ūminiu atmetimu, edema ar fibroze, o tai iš dalies paaiškina žemą MRT tyrimo specifiškumą vertinant transplantuotus inkstus [70].

Huagan ir bendraautoriai [71] 2011 metais atliktame 1.5 teslų MRT tyrime aptiko, kad transplantuotų inkstų T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose vertės žievėje ir šerdyje turi polinkį ilgėti, lyginant su sveikų pacientų inkstų atitinkamų struktūrų T1 relaksacijos vertėmis. Tokia pati tendencija stebima Adams ir bendraautorių tyrime su 3 teslų MRT [58]. Friedli ir bendraautoriai [53] atliko transplantuotų inkstų vertinimą 3 teslų MRT, įtraukdami ir histologinių vaizdų vertinimą. Jie aptiko, kad T1 ŽŠD vidutiniškai koreliuoja su tarpląsteline fibroze. Koreliacija su intersticiumo fibroze buvo patvirtinta ir kituose tyrimuose su transplantuotais inkstais [72–74]. Kelių publikacijų autoriai [53, 58, 59, 71] nustatė transplantuotų inkstų žievės, šerdies T1 relaksacijos laikų koreliacijas su aGFG. Huber A. ir bendraautoriai aptiko, kad aukštos inksto žievės T1 relaksacijos vertės prognozuoja greitą inkstų funkcijos blogėjimą ir PIT pradėjimą [75]. Imunoglobulino A nefropatijos [76] ir LIL [77, 78] sergančių pacientų tyrimai tai patvirtina. Šie tyrimai teikia vilties, kad transplantuotų inkstų T1 ŽŠD gali būti naudojamas kaip vaizdinis žymuo tarpląstelinei fibrozei vertinti [53, 59].

### 3.9. T2 relaksacijos laikų žemėlapiai sveikų žmonių populiacijoje

Labiausiai paplitęs T2 relaksacijos verčių matavimo metodas yra daugialypė sukinio seka, kurios metu pirmiausia taikomas  $90^\circ$  impulsas, kad magnetizacija būtų pakreipta į x/y plokštumą, o tada taikomi keli  $180^\circ$  impulsai x/y plokštumoje, kad būtų atkurta magnetizacija ir pagal signalo stiprumą būtų galima įvertinti T2 relaksacijos vertes. Šis metodas pasiekiamas per vieną IAT, o tai daug greičiau nei T1 matavimai, ir leidžia visiškai aprėpti inkstą per kelis kvėpavimo sulaikymus (3.9.1 pav.).



3.9.1 pav. Supaprastinta T2 sekos principo iliustracija (A) ir relaksacijos laikų matavimo schema (B)

Tačiau T2 matavimai yra jautrūs netiksliesiems pjūvio pasirinkimo impulsų profiliams, difuzijos, srauto ir lauko nehomogeniškumui [79].

Sveikų žmonių inkstų struktūrose, šerdies T2 relaksacijos laikų žemėlapuose vertė yra ilgesnė negu žievės. Žmogaus mityba neturi įtakos T2 relaksacijos vertėms, tačiau yra duomenų, kad teigiamas vandens balansas (diurezės aktyvinimas) sumažina ŽŠD [63]. Visgi šis tyrimas nebuvo pakartotas. Inkstų referentinėms reikšmėms turi įtakos ir MRT galingumas, kvėpavimo technika tyrimo metu. Kadangi nėra visuotinai priimtų referentinių inksto žievės ir šerdies reikšmių, į tai turi būti atkreiptas dėmesys, lyginant skirtingas studijas. Remiantis Lisa C. Adams ir kitų autorių darbais [58, 80], referentinės inkstų 3 teslų MRT T2 relaksacijos laikų žemėlapių vertės sveikų žmonių inkstų žievėje ir šerdyje dažniausiai svyruoja tarp 76–78 ms ir 56–81 ms.

### **3.10. T2 relaksacijos laikų žemėlapių vertės transplantuotame inkste**

Klinikinių *in vivo* tyrimų, atliekant T2 relaksacijos laikų žemėlapių analizę su transplantuotais inkstais, yra mažai. Transplantuotų inkstų T2 relaksacijos laikų žemėlapiai pasitarnauja skysčio sankaupoms žuvusiuose inksto audiniuose, perinefrinėse limfocelėse arba hematomose indentifikuoti [55]. Pirmas atliktas kokybinis tyrimas, vertinant transplantuotų inkstų T2 relaksacijos vertes [62], parodė, jog T2 relaksacijos vertės transplantuotų inkstų žievėje ilgėja lyginant su sveikų žmonių inkstais. Tačiau T2 relaksacijos verčių koreliacijos su transplantuoto inksto funkcija nebuvo aptiktos.

Atliktuose tyrimuose su gyvūnais T2 žemėlapiuose pastebimi grįžtami pokyčiai inkstuose, kurie patyrė išeminių-reperfuzinį sindromą: ankstyvos išemijos metu T2 relaksacijos vertės inksto šerdyje sutrumpėja, o reperfuzijos metu ilgėja [81, 82]. Naujausi tyrimai su gyvūnais, kurie patyrė išeminių-reperfuzinį sindromą, rodo statistiškai patikimą žievės T2 relaksacijos vertės koreliaciją su kanalėlių epitelio edema ( $r = 0.686$ ,  $p < 0.001$ ), tačiau ji nebuvo rasta su kanalėlių epitelio nekroze ir tarpląstelinės terpės uždegimu [64]. Studijos su žmonėmis [72, 73] neaptiko koreliacijos tarp T2 relaksacijos laikų ir inkstų tarpląstelinės fibrozės. Tikslinga tęsti tyrimus su žmonėmis T2 relaksacijos laikų žemėlapių pokyčiams ir jų prognostinei reikšmei, nustatant inkstų atsistatymą po ūminio inkstų pažeidimo, vertinti [67].

### 3.11. Difuzijos svertinis vaizdinimas

Kita perspektyvi struktūrinio inkstų transplantacijos MRT vaizdinio tyrimo seka yra DWI. DWI yra jautrus metodas vandens judėjimui audiniuose įvertinti. Šis įrankis suteikia galimybę vertinti mikrostruktūras ir fibrozės buvimą inkstuose. DWI biologiniai žymenys gali būti klasifikuojami į šias keturias kategorijas: 1) ADC – visapusiškas vandens difuzijos ir mikrocirkuliacijos matavimas audiniuose; 2) tikroji difuzija; 3) pseudodifuzija ir 4) tėkmės frakcija – suteikia skirtingą informaciją apie difuziją, perfuziją ir tėkmę kanalėlių viduje; frakcinė anisotropija – matuoja mikrostruktūrų orientaciją erdvėje [83]. Kalbant apie DWI klinikinę prasmę, ji turi didelį potencialą monitoruojant intersticinės fibrozės laipsnį lėtine inkstų liga sergančių pacientų inkstuose, ūminio inkstų pažeidimu metu – vertinant uždegimo laipsnį ir priimant sprendimą transplantuoto inksto biopsijai atlikti įtariant ūminį inkstų atmetimą [83]. Nepaisant sėkmingo sekos pritaikymo inkstuose, visgi trūksta aiškaus DWI sekos taikomojo aprašymo bei validacijos. Inksto perfuzija [53], glomerulų ir kanalėlių vidinė tėkmė [53, 84], vandens pusiausvyra gali keisti DWI signalus bei ADC vertes [83].

Sveikos populiacijos inkstų žievė generuoja intensyvesnę ADC vertę lyginant su šerdimi [84].

### 3.12. Transplantuoto inksto difuzija paremtas vaizdinimas

Friedli ir kiti [53], atlikdami tyrimus su transplantuotais pacientais ( $n = 29$ ), nustatė DWI galimybę transplantuoto inksto žievei nuo šerdies skirti ir fibrozei įvertinti. Kitais metais autorius publikavo tyrimą, kuriame dalyvavo 27 pacientai po inksto transplantacijos, ir aptiko ADC žemėlapių verčių skirtumo tarp žievės ir šerdies neigiamą koreliaciją ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.001$ ) su fibrozės laipsniu histologiniuose tyrimuose [85].

Aptiktas stiprus koreliacijos ryšys tarp ADC ir sKr klirensu bei aGFG [59, 60, 86, 87]. Ankstesni tyrimai rodo statistškai reikšmingai sumažėjusias ADC žemėlapių vertes transplantuotuose inkstuose, kurių funkcija sutrikusi [88].

Žemos ADC vertės koreliuoja su sutrikusia transplantuoto inksto funkcija [89–91], tačiau DWI negeba atskirti transplantuoto inksto pažaidą sukėlusios patologijos (ūmaus atmetimo, ūmios kanalėlių nekrozės ar imunosupresentų sukkelto toksinio poveikio). Tikimasi, kad pagerinus DWI tyrimo sekos kokybę bus galimybė įvertinti transplantuoto inksto funkcijos sutrikimo priežastį bei suteikti pagalbą sprendžiant klausimą dėl inksto biopsijos atlikimo [58, 84].

### 3.13. Volemijos reikšmė transplantuoto inksto funkcijai

Transplantuoto inksto funkcija priklauso nuo šaltosios išemijos laiko, išplėstinių donoro kriterijų, donorinio inksto konservavimo metodo, žmogaus leukocitų antigenų suderinamumo su donoru ir recipientu, kitų veiksnių [4]. Recipiento savybės, tokios kaip dializės tipas ir trukmė, gretutinės ligos ir amžius, taip pat turi įtakos ankstyvajai transplantuoto inksto funkcijai [5]. Transplantuoto inksto funkcijai svarbi perioperacinė ir pooperacinė skysčių terapijos dozės. Daugelyje straipsnių daug dėmesio skirta skysčių terapijos dozės perioperaciniu ir pooperaciniu laikotarpiu poveikiui ankstyvajai transplantato funkcijai. Van Loo ir kiti [92] parodė, kad hemodializuojamiems (HD) pacientams ultrafiltravimas 24 val. laikotarpiu prieš transplantaciją padidino DGF riziką. Liberalus skysčių terapijos būdas per pirmąsias 72 val. po inksto transplantacijos buvo susijęs su mažesniu DGF dažniu, nepriklausomai nuo centrinio veninio slėgio [93]. Dėl hipovolemijos pasireiškia audinių deguonies badas, kurio fone gali pasireikšti organo disfunkcija. Tuo tarpu hipervolemija gali lemti endotelio glikokalikso pažeidimą ir netolygų vandens pasiskirstymą iš intravaskulinio tarpo į užląstelinį, sukelti audinių edemą. Shin su bendraautorais įvertino 92 094 pacientų rezultatus po ne širdies tipo operacijų atsižvelgiant į perioperacinių skysčių dozę ir nustatė, kad skysčių ribojimas bei perteklinis jų skyrimas padidina sergamumą, mirštamumą, gydymo kaštus ir trukmę [94]. Myles ir bendraautorai į klinikinį tyrimą atsitiktinai įtraukė 3000 pacientų, kuriems buvo atlikta didelės apimties pilvo srities operacija. Tyrimo tikslas buvo įvertinti riboto ir laisvo perioperacinių skysčių skyrimo įtaką pooperaciniams rezultatams. Riboto skysčių skyrimo grupėje rizikos santykis patirti ūminį inkstų pažeidimą buvo 1,71 (95 proc. PI 1,29–2,27) [95]. Šios studijose nebuvo įtraukti transplantuoti pacientai. Normali inkstų kraujotaka yra reguliuojama užtikrinant adekvačią perfuziją ir slėgį, padedant aferentinėms ir eferentinėms arteriolėms. Transplantuotame inkste, kuris yra denervuotas, šis autoreguliacijos mechanizmas yra sutrikęs, todėl kraujotaka linijiškai priklauso nuo sisteminės kraujotakos [96–98], tad reikia atsižvelgti ir į paciento hidratacijos būklę prieš transplantaciją.

LIL sergančių pacientų volemijos būklės vertinimas yra sudėtingas. Straipsniuose patariama, kaip stebėti pacientų, sergančių LIL, volemijos būklę, taikant įvairius objektyvius ir instrumentinius metodus [14–17]. Populiariausi instrumentiniai metodai yra bioimpedanso analizė (angl. BIA - Bioelectrical Impedance Analysis) ir plaučių ultragarsinis tyrimas (PUG). BIA pagrįstas kintamosios srovės tiekimu į kūną ir impedanso (varžos) pokyčių matavimu. Juo galima kiekybiškai nustatyti bendrą vandens tūrį (BVT), viduląstelinį vandens tūrį (VVT), užląstelinį vandens tūrį (UVT),

baltymų ir riebalų kiekį [16]. PUG gali nustatyti padidėjusį plaučių užlaštelinį vandens tūrį prieš pasireiškiant simptomams [99]. Šio metodo loginis pagrindas yra tas, kad, esant plaučių audinio hipervolemijai, ultragarso spindulį reflektuoja sustorėjusios tarpalveolinės pertvaros, todėl tarp edematozinių pertvarų ir jas dengiančios pleuros susidaro hiperechogeniniai reverberacijos artefaktai (ultragarso pluoštai siaurame pagrinde, einantys nuo ultragarso keitiklio iki ekrano ribos, vadinamosios plaučių kometos, B linijos (BL)) [99]. Zoccali su bendraautoriais, atlikdami multicentrinį tyrimą, įrodė, kad, pasitelkiant PUG, LIL sergančių pacientų su PIT poreikiu asimptominę plaučių hipervolemiją nustatyti nėra sudėtinga, be to, PUG analizė prognozuoja mirtingumo ir širdies įvykius [100].

Mūsų žiniomis, tik keliais tyrimais bandyta įvertinti IT recipientų vole- mijos būklę naudojant BIA [14, 15] ir nė viename tyrime nenaudotas PUG. Andreia Coroas ir kiti [14] savo tyrimu įrodė, kad pacientams, sergantiems LIL, būdingas pakitęs vandens pasiskirstymas – padidėjęs BVT ir UVT kiekis. Skirtingi kūno vandens skyriai recipientų, turinčių gerą transplantuoto inksto funkciją, greitai susilygina ir atitinka normalių asmenų sudėtį. Gueuten V. ir kiti [15] įrodė, kad hipovolemijos būklė, nustatyta pagal BIA, yra susijusi su DGF.

## 4. TYRIMO KONTINGENTAS IR METODAI

### 4.1. Duomenų kaupimas

Mirusių donorų ir jų inkstų recipientų stacionarinio gydymo laikotarpio duomenys buvo renkami iš Kauno klinikų gydymo stacionare ligos istorijų (forma Nr. 033/a), ambulatorinio stebėjimo duomenys – iš ambulatorinio gydymo kortelių (forma Nr. 025/a) ir/arba iš įrašų ligoninės informacinėje sistemoje. Nuasmeninti tiriamųjų duomenys buvo tvarkomi ir kaupiami neautomatiniu būdu, sudarant elektronines bylas, skirtas būtent šiam tyrimui. Elektroninės bylos buvo koduojamos ir prieinamos tik tyrėjui. Kompiuteris, kuriame buvo laikomos bylos, turi slaptažodį, kurį žino tik tyrėjas. Surinkti mirusių inkstų donorų demografiniai ir klinikiniai duomenys: amžius, lytis, galvos smegenų mirties priežastis, sergamumas arterine hipertenzija, diurezė paskutinę parą prieš inksto paėmimo operaciją, laboratorinių tyrimų rezultatai (bendrojo šlapimo tyrimo; šlapalo, sKr, natrio kiekio kraujo serume), šaltosios išemijos trukmė. Remiantis tarptautiniais UNOS nustatytais kriterijais [101], identifikuoti ribiniai inksto donorai. Ribiniams donorams priskirti visi vyresni nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sKr kiekis kraujyje daugiau nei 135  $\mu\text{mol/l}$ .

Sukaupti inkstų recipientų demografiniai bei klinikiniai duomenys: amžius, lytis, galutinės stadijos LIL sukėlusį priežastis, taikytas PIT gydymo metodas (peritoninė dializė ar hemodializė), PIT taikymo trukmė iki transplantacijos, sergamumas cukriniu diabetu, sergamumas arterine hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligų anamnezė, ankstesnių inksto transplantacijų skaičius.

Surinkti duomenys apie recipiento imunologinę būklę bei paskirtą imunosupresinį gydymą. Prieš transplantacijos operaciją mirusiems inkstų donorams ir potencialiems recipientams atliekamas žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) tipavimas – ŽLA genotipo identifikavimas iš kraujo mėginio. Kuo didesnis donoro ir recipiento poros nesutampančių ŽLA skaičius, tuo didesnė transplantuoto inksto atmetimo rizika. Remiantis inksto recipiento imunologinės rizikos nustatymo kriterijais, apibrėžtais Kauno klinikų patvirtintame Inkstų transplantacijos protokole, prieš inksto transplantacijos operaciją įvertinama recipiento imunologinė rizika ir numatomas įvadinis ir palaikomasis imunosupresinis gydymas. Visais atvejais įvadinei imunosupresijai buvo paskirtas metilprednizolonas į veną bei peroralinis mikofenolato mofetilis. Jeigu recipientui nustatyta vidutinė arba didelė imunologinė rizika,

papildomai skirti ir monokloniniai antikūnai į veną (basiliksimumas (Simulect)). Didelės recipientų imunologinės rizikos atveju, esant dideliame citotoksinių antikūnų kiekiui recipientų kraujyje, kai per pirmuosius metus po ankstesnės transplantacijos buvo prarastas transplantuotas inkstas (dėl imuninių veiksnių), buvo skirtas antitimosinis globulinas. Pagrindinei imunosupresinei terapijai buvo skirti trys medikamentai: metilprednizolonas, mikofenolato mofetilis bei kalcineurinių inhibitorių (KNI) grupės vaistas (ciklosporinas arba takrolimusas). Ciklosporinas skirtas esant įprastai imunologinei rizikai, o takrolimusas – esant vidutinei ir didelei imunologinei rizikai. Atsižvelgiant į tam tikrą klinikinę būklę (onkologines ligas, infekciją) ar vaistų sukeltą nepageidaujamą reakciją, po transplantacijos gali kisti paskirtų medikamentų dozė ir imunosupresinio gydymo schema. Mirusiesiems donorams, potencialiems inksto recipientams bei transplantuotiems pacientams laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai buvo atliekami vadovaujantis Sveikatos apsaugos ministerijos nustatyta tvarka bei Kauno klinikų patvirtintu inksto transplantacijos protokolu. Vykdamas mūsų tyrimą buvo atlikti papildomi tyrimai: volemijos vertinimas BIA ir PUG bei transplantuoto inksto MRT vaizdinimo tyrimas.

## 4.2. Tiriamųjų kontingentas

### 4.2.1. Pirmas tyrimo etapas

Klinikinis prospektyvusis tyrimas – kūno vandens tūrio poveikis transplantuoto inksto funkcijai bei išgyvenamumui ankstyvuojančiu pooperaciniu laikotarpiu ir po vieno metų – buvo atliekamas 2016–2023 metais Kauno klinikų Nefrologijos klinikoje. Tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis Helsinkio deklaracija. Gautas Kauno regioninio biomedicinų tyrimų etikos komiteto leidimas, P1-BE-2-9/2014.

Tiriamųjų atranka vyko nuo 2016 m. rugsėjo mėn. iki 2023 m. sausio mėn. Visi atrankos kriterijus atitinkantys pacientai buvo kviečiami dalyvauti tyrime.

Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

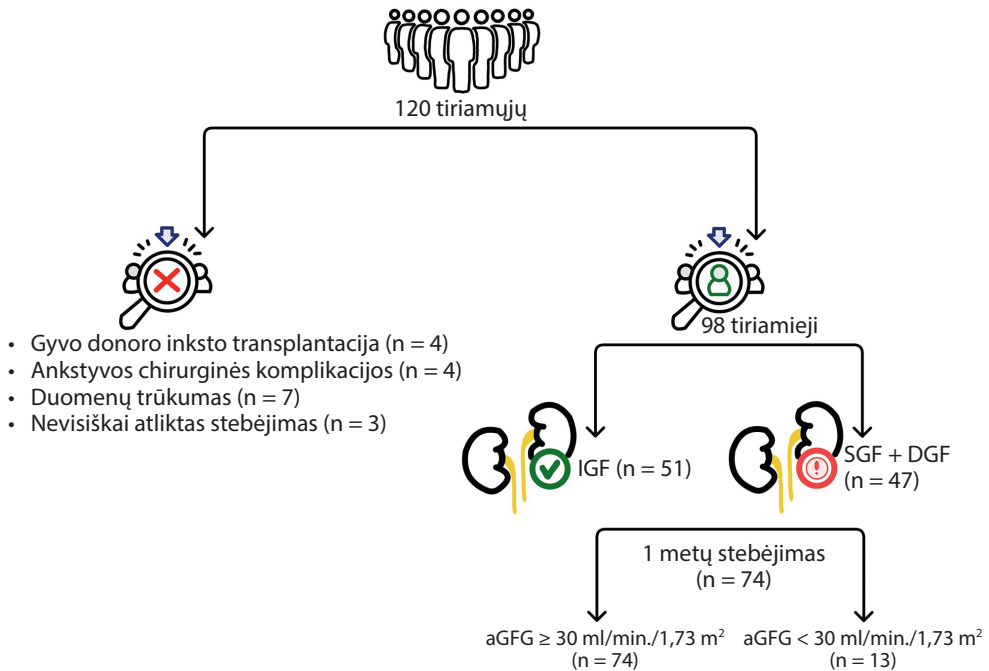
- pagrindinė tiriamųjų grupė: galutiniu inkstų nepakankamumu sergantys pilnamečiai pacientai, kuriems Kauno klinikose atlikta mirusio donoro inksto transplantacija.

Neįtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijai:

- žodinis atsisakymas dalyvauti tyrime.

Per tiriamąjį laikotarpį buvo įtraukti 120 inksto transplantaciją patyrę recipientai. Į analizę neįtraukti recipientai, gavę inkstą iš gyvo donoro ( $n = 4$ ), taip pat pacientai, kuriems pasireiškė ankstyvos chirurginės komplikacijos,

inksto arterijos ar venos trombozė (n = 4), pirminis transplantuoto inksto nefunkcionavimas po transplantacijos (PNF) (n = 4), esant duomenų trūkumui (n = 7) ar nevisiškai atliktam stebėjimui (n = 3). Pradžioje buvo įtraukti 98 pacientai. Po vienu metų sekimo analizėje dalyvavo 74 recipientai (iš 98), kadangi 24 recipientai buvo atmesti dėl duomenų stokos (4.2.1.1 pav.).



4.2.1.1 pav. Pirmojo etapo tyrimo dizainas

#### 4.2.2. Transplantuoto inksto funkcijos vertinimas ankstyvuojau laikotarpiu ir po 1 metų stebėjimo

Šiame tyrime, vertinant ankstyvą transplantato funkciją, buvo taikytas Isaac E. Hall ir bendraautorių [102] pasiūlytas apibrėžimas, pagal kurį išskiriami trys transplantato funkcionavimo tipai: greita transplantuoto inksto funkcija (angl. *imidiatly graft function*, IGF), lėta (angl. *slow graft function*, SGF) ir vėluojanti (DGF) funkcija. Tyrime naudota autorių pasiūlyta formulė, apskaičiuojanti sKr sumažėjimo santykį: (sKr. 0 val. – sKr. 7 dieną) / sKr. 0 val. Pacientų, kuriems nereikėjo hemodializės, SGF buvo apibrėžta kaip sKr sumažėjimo santykis < 0,7, o IGF –  $\geq$  0,7. DGF buvo apibrėžta kaip bent vienas hemodializės seansas per 7 dienas po transplantacijos, išskyrus atvejus, kai hemodializė buvo atlikta dėl ankstyvos pooperacinės hiperkalemijos. PNF buvo apibrėžtas kaip nuolatinis transplantato funkcijos nebuvimas nuo transplantacijos momento.

Tyrime buvo identifikuotas 51 pacientas su IGF, 32 su SGF, 15 su DGF ir 4 su PNF. Dėl mažo pacientų skaičiaus DGF grupėje galutinei analizei ji buvo sujungta su SGF grupe, todėl buvo analizuojamos dvi grupės: IGF ir SGF+DGF (4.1.1.1 pav.). PNF grupės pacientai iš analizės buvo pašalinti.

Po vienu metų stebėjimo transplantuotų pacientų aGFG buvo 46,85 (SD 20,77) ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Siekiant įvertinti ankstyvosios volemijos būklės įtaką 1 metų transplantuoto inksto funkcijai, tiriamieji buvo suskirstyti į šias grupes: aGFG ≥ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> – gera funkcija (n = 61) ir aGFG < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> – sutrikusi funkcija (n = 13).

Po transplantacijos ambulatoriniu laikotarpiu laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai recipientams buvo atliekami vadovaujantis Sveikatos apsaugos ministerijos nustatyta tvarka bei Kauno klinikose patvirtintu Inksto transplantacijos protokolu šios įstaigos laboratorijose. sKr buvo tirtas kiekybiniu fotometriniu Jaffe metodu Kauno klinikų Laboratorinės medicinos klinikoje ir išreikštas mikromoliais litre (μmol/l). Transplantuotų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG, naudojant lėtinės inkstų ligos epidemiologijos bendradarbiavimo (angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) formulę be cistatino:

$$\text{aGFG} = 141 \times \text{Min. (sKr./}\kappa, 1)\alpha \times \text{Maks. (sKr./}\kappa, 1) - 0,544 \times \\ \times 0,9938 \text{ amžius} \times 1,012 \text{ (jei moteris)}$$

Čia: sKr. – kreatinino kiekis kraujo serume (μmol/l); α – koeficientas (–0,241 moterims ir –0,302 vyrams); κ – stabili kreatinino kiekio kraujo serume reikšmė (moterims – 61,9 μmol/l, vyrams – 79,6 μmol/l); Min. – mažiausias nustatytas kreatinino kiekis kraujo serume/κ arba 1; Maks. – didžiausias nustatytas kreatinino kiekis kraujo serume/κ arba 1; amžius – tiriamojo amžius (metai).

Apskaičiuota reikšmė pateikiama ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

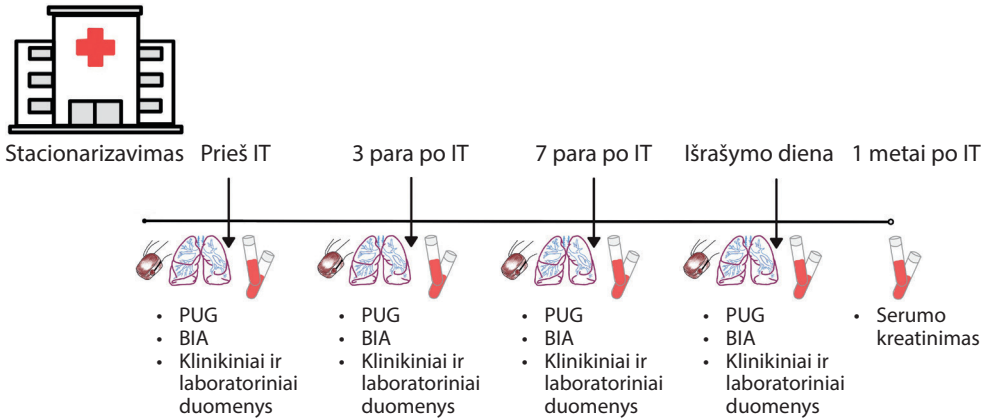
AKR ir PKR vienkartiniais šlapimo tyrimais buvo tirti turbidimetriniu ir spalviniu fotometriniu metodais Kauno klinikų Laboratorinės medicinos klinikoje ir išreikšti miligramais/milimoliui (mg/mmol).

### 4.2.3. Volemijos būklės vertinimo metodika

Volemijos būklei įvertinti buvo atlikta BIA, naudojant „InBody S10“ analizatorių (Biospace, Seulas, Pietų Korėja), o plaučių volemijos būklei vertinti – PUG atliktas su „Mindray“ Z5 modelio aparatu, naudojant 35C50EA modelio išgaubtą daviklį.

Visiems tiriamiesiems BIA ir PUG buvo atlikti to paties tyrėjo prieš inksto transplantaciją, taip pat 3-ią ir 7-ą dienas po transplantacijos bei išrašymo dieną. Papildomai prieš transplantaciją buvo registruojami šie rodikliai:

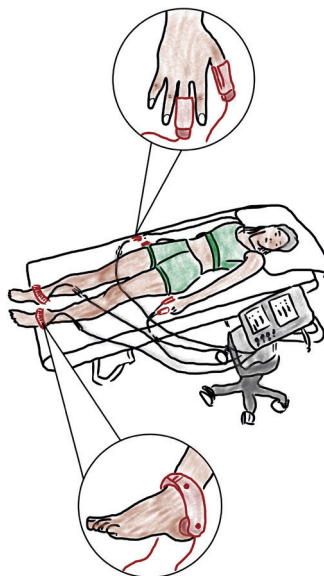
liekamoji diurezė, natrio koncentracija serume ir bendras baltymų kiekis kraujyje (4.2.3.1 pav.). Hospitalizacijos metu buvo renkami duomenys apie skysčių terapiją transplantacijos dieną ir po jos, taip pat paros diurezės kiekis.



**4.2.3.1 pav.** *Volemijos žymenų tyrimas ir duomenų surinkimo schema*

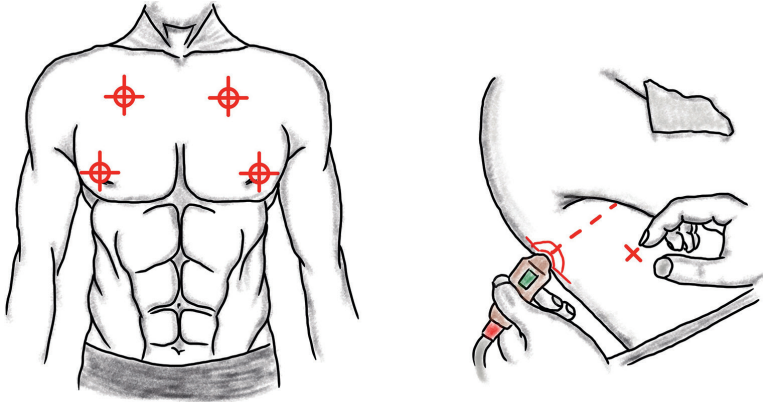
IT – inksto transplantacija; PUG – plaučių ultragarsinis tyrimas; BIA – bioimpedansas.

Atliekant BIA, buvo vertinamas užlaštelinio ir bendro vandens tūrio santykis (UVT/BVT). BIA analizės įrangos gamintojo teigimu, hipervolemiją nurodo UVT/BVT santykis  $> 0,390$ . BIA analizė buvo atliekama vadovaujantis gamintojo instrukcijomis (4.2.3.2 pav.). Jei prieš transplantaciją buvo atliekama hemodializė, BIA buvo atlikta po dializės seanso.



**4.2.3.2 pav.** *Kūno padėtis ir elektrodų tvirtinimas BIA tyrimo metu*

Plaučių ultragarso metodikai buvo taikytos „point-of-care“ plaučių ultragarso rekomendacijos [100]. Vertinimui buvo naudojama validuota aštuonių zonų plaučių ultragarsinė schema (4.2.3.3 pav.), pagal kurią buvo apskaičiuota BL suma. Remiantis gautais rezultatais, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: turinčius bent vieną BL (hipervolemija) ir neturinčius BL prieš transplantaciją (normovolemija).



4.2.3.3 pav. Kūno padėtis ir echoskopijos tyrimo vietos PUG tyrimo metu

#### 4.2.4. Antras tyrimo etapas

Klinikinis prospektyvusis tyrimas – neinvazinio struktūrinio MRT klinikinė ir prognostinė vertė pacientams po inksto transplantacijos gydyti ir rezultatams prognozuoti – buvo atliekamas 2021–2025 m. Kauno klinikų Nefrologijos ir Radiologijos klinikose. Tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis Helsinkio deklaracija. Gautas Kauno regioninio biomedicinų tyrimų etikos komiteto leidimas, BE-2-12/2022.

Tiriamųjų atranka vyko nuo 2022 m. vasario mėn. iki 2024 m. kovo 31 d. Visi atrankos kriterijus atitinkantys pacientai ir inkstų ligomis nesergantys savanoriai buvo kviečiami dalyvauti tyrime.

Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- pagrindinė tiriamųjų grupė: galutiniu inkstų nepakankamumu sergantys pilnamečiai pacientai, kuriems Kauno klinikose atlikta inksto transplantacija;
- kontrolinė tiriamųjų grupė: sveiki, pilnamečiai žmonės savanoriai, neturintys anatominių, laboratorinių inkstų patologijos požymių.

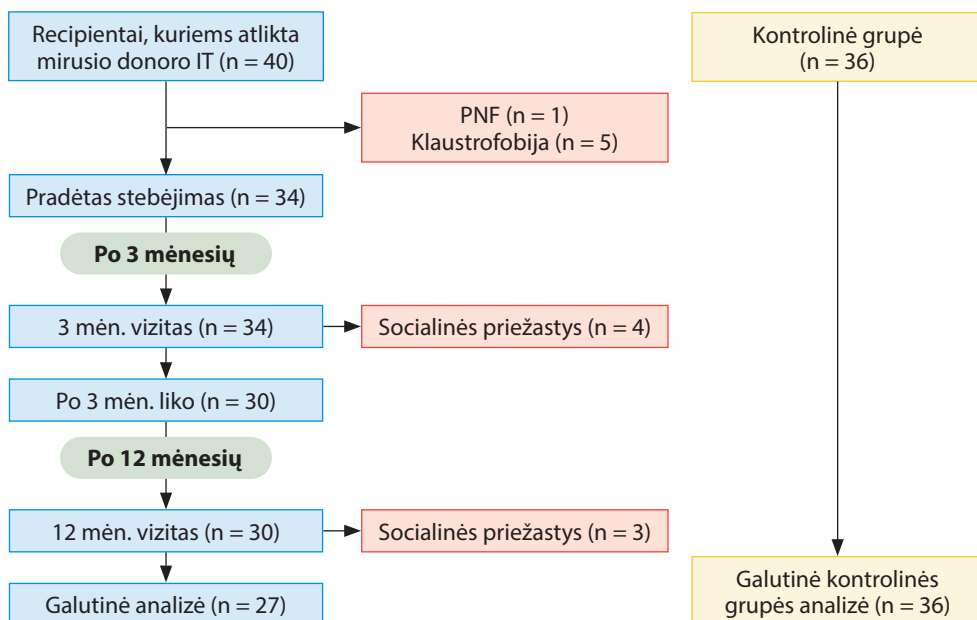
Neįtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijai:

- žodinis atsisakymas dalyvauti tyrime;
- klaustrofobija – uždarytų erdvių baimė (lot. *claustrum* – uždaras), pagal D. M. Hudson [103];

- širdies defibriliatorius ir (ar) stimulatorius, kurie nesuderinami su aparato magnetinio lauko galia, kiti elektroniniai medicininiai implantai (diafragmos stimulatorius, kochleariniai implantai);
- nemedicininės paskirties metaliniai svetimkūniai (kulka, metalinė skeveldra ir pan.) įvairiose kūno vietose, jei nėra duomenų apie tokių svetimkūnių suderinamumą su tyrimu.

Tiriamuoju laikotarpiu buvo įtraukta 40 recipientų, kuriems atlikta mirusio donoro inksto transplantacija. Į analizę nebuvo įtraukti recipientai, kuriems pasireiškė PNF (n = 1) arba klaustrofobija (n = 5).

Į galutinį tyrimą įtraukti 34 suaugę recipientai po mirusio donoro inksto transplantacijos ir 36 kontroliniai tiriamieji. Recipientų stebėjimo laikotarpis buvo vieni metai, skaičiuojant nuo įtraukimo iki 2025 m. kovo 31 d. Tų tiriamųjų, kurie išvyko tolimesniai gydymui į kitą transplantacijos centrą arba atsisakė tęsti tyrimą, stebėjimo trukmė buvo trumpesnė. Trijų mėnesių stebėjimo metu tyrime liko 30 recipientų (4 pacientai pasitraukė dėl socialinių priežasčių), 12 mėnesių – 27 recipientai (3 pacientai pasitraukė dėl socialinių priežasčių). Analizuoti donorų, kurių inkstai panaudoti transplantacijai tyrime dalyvaujantiems recipientams, duomenys (4.2.4.1 pav.).



4.2.4.1 pav. Antrojo etapo tyrimo dizainas

IT – inksto transplantacija; PNF – pirminis transplantuoto inksto nefunkcionavimas po transplantacijos (angl. *primary non function*).

#### **4.2.5. Transplantuoto inksto struktūrinių skirtumų palyginimas su kontrolinės grupės inkstų struktūra ir jų sąsaja su volelijos būkle**

Tiriamuoju laikotarpiu, 10–15 dieną po IT, buvo atlikti 34 MRT tyrimai, po 3 mėn. – 30, po 12 mėn. – 27 tyrimai. 36 kontrolinės grupės tiriamiesiems atlikti 36 inkstų MRT. Pirmuoju etapu atlikta kontrolinės inkstų grupės ir transplantuotų pacientų MRT struktūrinių pokyčių analizė visais tyrimo pjūviais. Antruoju etapu buvo vertinama kūno vandens būklės įtaka MRT vaizdiniais rezultatams. Abiejose grupėse prieš MRT buvo atliekami BIA ir PUG. Abiejų grupių tiriamieji buvo suskirstyti į atitinkamas volelijos būklės grupes:

Kontroliniai tiriamieji pagal BIA ir PUG buvo euvolemijos būklės (n = 36).

Transplantuoti tiriamieji suskirstyti į grupes:

- 10–15 diena po transplantacijos pagal PUG:
  - Normovolemijos būklė – 16;
  - Hipervolemijos būklė – 18;
- 10–15 diena po transplantacijos pagal BIA:
  - Normovolemijos būklė – 23;
  - Hipervolemijos būklė – 11;
- 3 mėn. po transplantacijos pagal PUG:
  - Normovolemijos būklė – 30;
- 3 mėn. po transplantacijos pagal BIA:
  - Normovolemijos būklė – 20;
  - Hipervolemijos būklė – 11;
- 12 mėn. po transplantacijos pagal PUG 27 tiriamieji buvo normovolemijos būklės.
- 12 mėn. po transplantacijos pagal BIA:
  - Normovolemijos būklė – 19;
  - Hipervolemijos būklė – 8;

#### **4.2.6. Transplantuoto inksto funkciją nulemiančių veiksnių tyrimas**

Kaip ir pirmojo etapo analizės aprašyme ankstyvoji transplantuotų inkstų funkcija buvo vertinta pagal Isaac E. Hall ir bendraautorių pasiūlytą klasifikaciją [102]. Tarp stebėtų pacientų 20 turėjo IGF, 3 – SGF, o 11 – DGF. Dėl nedidelės SGF ir DGF grupių tiriamųjų dalies galutinei analizei šios grupės buvo sujungtos. Transplantuoto inksto funkcija pagal aGFG buvo fiksuota išrašymo metu, po 3 ir 12 mėn. Kiekviename laiko pjūvyje analizavome transplantuoto inksto funkcijos ryšį su kūno vandens būklės ir MRT tyrimų įverčiais.

Pacientai papildomai buvo suskirstyti pagal aGFG:

- išrašymo metu: aGFG  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 17) ir  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 17),
- po 3 mėn.: aGFG  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 11) ir  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 19),

ir

- po 12 mėn.: aGFG  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 11) ir  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (n = 16).

Remiantis AKR bei PKR rodikliais po 3 ir 12 mėnesių nuo inksto transplantacijos, pacientai buvo suskirstyti į šias grupes:

- AKR  $\geq 3$  mg/mmol (n = 16) ir AKR  $< 3$  mg/mmol (n = 14);
- PKR  $\geq 15$  mg/mmol (n = 19) ir PKR  $< 15$  mg/mmol (n = 11);

ir

- AKR  $\geq 3$  mg/mmol (n = 13) ir AKR  $< 3$  mg/mmol (n = 14);
- PKR  $\geq 15$  mg/mmol (n = 15) ir PKR  $< 15$  mg/mmol (n = 12).

Tarp grupių buvo atliekama MRT vaizdinių tyrimų rezultatų analizė, siekiant įvertinti struktūrinius pokyčius ir kartotinių MRT tyrimų prognostinę vertę identifikuojant pacientus su padidėjusia lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo rizika.

#### **4.2.7. Histologinių pokyčių transplantuotų inkstų protokolinėse biopsijose sąsajų su MRT vaizdinių tyrimų struktūriniais pokyčiais tyrimas**

Remiantis Kauno klinikose patvirtintu inksto transplantacijos protokolu atliekamos transplantuoto inksto nulinės biopsijos ir rekomenduojamos protokolinės biopsijos praėjus 3 mėn. ir 1 m. po inksto transplantacijos. Histologinis transplantato įvertinimas, atliekamas remiantis Banff klasifikacija [9], suteikia reikšmingos informacijos apie subklinikinį atmetimą, kalcineurino inhibitorių toksinį poveikį bei lėtinę transplantato pažaidos raišką – tarp jų IFTA [104]. Šie morfologiniai duomenys yra itin svarbūs prognozuojant ilgalaikį transplantato funkcionavimą ir priimant individualizuotus klinikinius sprendimus, siekiant optimizuoti gydymo eigą bei rezultatus [105, 106].

Nulinė inksto biopsija buvo atlikta 34 pacientams. 1 nulinė biopsija nebuvo pakankamai informatyvi. Stebėjimo laikotarpiu po 3 mėn. buvo atliktos 22 protokolinės biopsijos. 8 pacientams nebuvo atliktos transplantuoto inksto biopsijos: 1 – kontraindikuotina dėl antikoagulantų vartojimo, 2 – pasikartoję šlapimo takų infekcijos, 5 – pacientai atsisakė atlikti inksto biopsiją. Po 12 mėn. buvo atlikta 15 protokolinių biopsijų, 12 pacientų nebuvo atliktos transplantuoto inksto biopsijos: 1 – kontraindikuotina dėl

antikoagulantų vartojimo, 2 – pasikartoję šlapimo takų infekcijos, 9 – pacientai atsisakė atlikti inksto biopsiją. Visi biopsijos vertinimai buvo atlikti Nacionaliniame patologijos centre. Stebėjimo laikotarpiu nebuvo dokumentuotas nei vienas ūmaus atmetimo atvejis (4.2.7.1 lentelė).

**4.2.7.1 lentelė. Biopsijos duomenys**

	Nulinių transplantuotų inkstų biopsijų duomenys		Transplantuotų inkstų biopsijų duomenys			
			3 mėn. po IT		12 mėn. po IT	
	Vidurkis (SD)	n (viso/pokyčiai)	Vidurkis (SD)	n (viso/pokyčiai)	Vidurkis (SD)	n (viso/pokyčiai)
Glomerulų skaičius	13,15 (8,47)	33/33	24,64 (11,93)	22/22	30,40 (14,37)	15/15
Glomerulosklerozė, balas	0,56 (0,94)	33/12	1,14 (1,91)	22/11	1,00 (1,31)	15/7
Glomerulitas, balas	0,09 (0,29)	33/3	0,23 (0,53)	22/4	0,67 (0,82)	15/7
Uždegiminiai infiltratai	0,0 (0,0)	33/0	0,0 (0,0)	22/0	0,0 (0,0)	15/0
Prekanalelinis kapiliaritas, balas	0,0 (0,0)	33/0	0,05 (0,21)	22/1	0,20 (0,41)	15/3
Intersticiumo fibrozė, balas	0,12 (0,33)	33/4	0,36 (0,58)	22/7	0,80 (0,86)	15/9
Kanalėlių atrofija, balas	0,03 (0,17)	33/1	0,5 (0,51)	22/11	0,87 (0,74)	15/11
Arteriolių hialinozė, balas	0,0 (0,0)	33/0	0,18 (0,39)	22/4	0,66 (0,62)	15/9
IFTA* balas	1,15 (0,364)	33/5	1,82 (0,91)	22/11	1,67 (1,54)	15/11

Dėl prasto medianos (IQR) reprezentatyvumo pateikiame tik vidurkį (SD), kad būtų galima išsamiau suprasti IFTA\* intersticinės fibrozės ir kanalėlių atrofijos pasiskirstymą.

Remiantis struktūriniais pokyčiais, kurie buvo vertinami transplantuotų inkstų biopsiatuose pagal IFTA sumos balą (intersticinės fibrozės ir kanalėlių atrofijos balų suma), tiriamieji pacientai buvo suskirstyti į grupes: nebuvimas arba minimalūs pokyčiai (IFTA 0 b.), I laipsnio IFTA (1 b.), II (2 b.) ir III laipsnio IFTA (3 b.). Banff ūmios pažaidos balai nulinės biopsijos, trijų ir dvylikos mėnesių kontrolinės biopsijos metu nebuvo vertinti, nes nenustatyta ūmios atmetimo reakcijos požymių.

Pagal IFTA būklę transplantatai nulinės biopsijos metu buvo suskirstyti:

- IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai (n = 28);
- I laipsnio IFTA (n = 5).

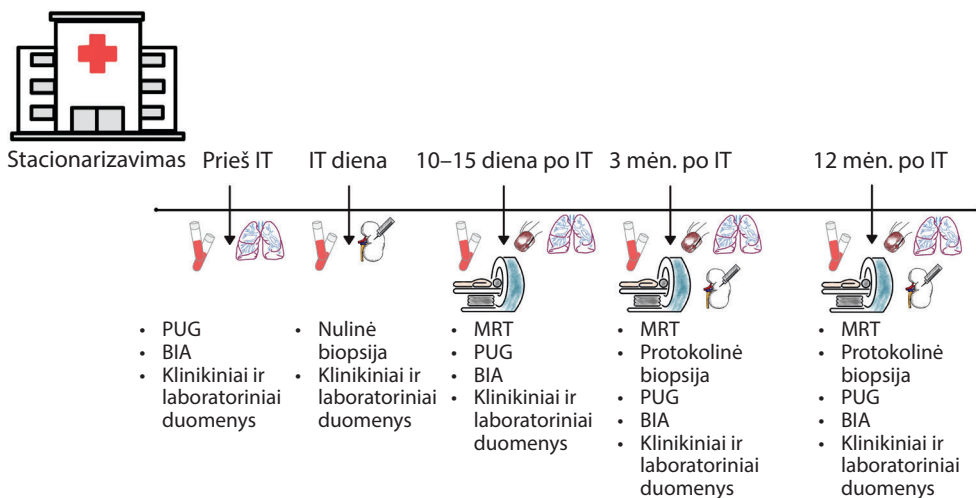
Po trijų mėnesių transplantatai buvo suskirstyti į šias grupes:

- IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai (n = 11);
- I–II laipsnio IFTA (n = 11).

Po dvylikos mėnesių transplantatai buvo suskirstyti į šias grupes:

- IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai (n = 7);
- I laipsnio IFTA (n = 0);
- II–III laipsnio IFTA (n = 8).

Po transplantacijos laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai recipientams buvo atliekami vadovaujantis Sveikatos apsaugos ministerijos nustatyta tvarka bei Kauno klinikose patvirtintu inksto transplantacijos protokolu šios įstaigos laboratorijose. Papildomai 1 dieną prieš numatomą protokolinę transplantuoto inksto biopsiją buvo atliekami MRT ir recipiento kūno vandens būklės įvertinimo tyrimai (tyrimo metodika aprašyta pirmojo etapo 4.2.1 skyriuje) (4.2.7.1 pav.).



#### 4.2.7.1 pav. Vaizdinių tyrimų žymenų ir inksto biopsijų atlikimo schema

IT – inksto transplantacija; PUG – plaučių ultragarsinis tyrimas; BIA – bioimpedansas; MRT – branduolių magnetinio rezonanso vaizdinimo tyrimas.

## 5. BRANDUOLINIO MAGNETINIO REZONANSO TYRIMO VAIZDINIAI ŽYMENYS

MRT relaksacijos laikų žemėlapiai yra tinkami klinikiniam naudojimui ir leidžia gauti taškinio tikslumo parametrinius žemėlapius, atspindinčius audinio struktūrai būdingus T1 ir T2 relaksacijos laikus. Šie žemėlapiai gali būti naudojami neinvaziniams inkstų parenchimos pokyčiams, susijusiems su inkstų pažeidimu ir transplantato disfunkcija, vertinti. ADC matuoja vandens molekulių difuziją audiniuose, pateikia vertingos informacijos apie audinių struktūrą ir funkciją. Relaksacijos laikų žemėlapiai ir difuzijos sekos kartu yra galingi įrankiai, leidžiantys prognozuoti intersticinės fibrozės sunkumą inkstuose [107, 108].

### 5.1. Vaizdinimo protokolas

Visi tyrimai buvo atlikti naudojant 3 Tesla MRT (angl. *MAGNETOM Skyra*, *Siemens Medical Solutions*, Erlangenas, Vokietija) su 32 kanalų kūno rite pilvo sričiai, vadovaujantis publikuotomis sutarimo rekomendacijomis [109, 110], nenaudojant kontrastinės medžiagos. Ištyrimo trukmė – 5 min. 10 s. Lokalizacija: HASTE sekos buvo naudojamos transplantatuotam inkstui lokalizuoti. T1 ir T2 relaksacijos laikų žemėlapių sudarymas: buvo projektuotos trys frontalinės pjūvio plokštumos (8 mm storio), einančios per priekinę, vidurinę ir užpakalinę transplantuoto inksto sritis. Sudarant T1 relaksacijos laikų žemėlapius naudota MOLLI schema su vieno sužadavimo subalansuota pastovios būsenos laisvos precesijos seka (angl. *Steady-state free precession*, SSFP). Sudarant T2 relaksacijos laikų žemėlapius naudota T2 – svertinė vieno sužadavimo SSFP seka.

T1 ir T2 svertiniai vaizdai buvo koreguoti dėl judesių. MOLLI vaizdų kadru analizė leido atlikti vidinę judesių korekciją – buvo sekami ir koreguojami kiekvieno taško (pikselio) judesiai, leidžiantys tiksliai kompensuoti specifinius judesių modelius.

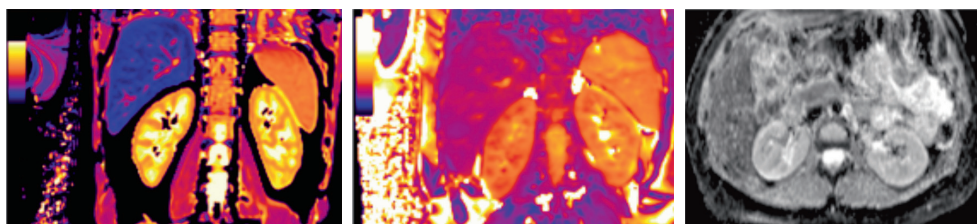
Ašinės DWI sekos atliktos naudojant laisvo kvėpavimo echo-planarinę techniką su 4 b reikšmėmis: 0, 100, 200 ir 800 s/mm<sup>2</sup>.

## 5.2. Vaizdų analizė

### 5.2.1. Kontrolinės grupės ir tiriamųjų vaizdų analizė

Pirminiai MRT vaizdai buvo apdoroti ir analizuoti naudojant parametrinio MRT analizės programinę įrangą (PMRI – Parametric MRI | Medical Imaging Software | Philadelphia, be datos, JAV, versija 1.0). ADC žemėlapiai buvo sugeneruoti, taikant monoekspONENTINĮ modelį iš DWI signalų per visas b reikšmes. Taip pat buvo analizuojami T1 ir T2 relaksacijos laikų žemėlapiai, atspindintys inksto audinių savybes [67].

2 radiologai su 11 ir 2 metų darbo patirtimi ir vienas gydytojas nefrologas atliko vaizdų analizę. Jie vertino T1, T2 ir ADC žemėlapiuose kontrolinių tiriamųjų abiejų inkstų reikšmes vidurinėje dalyje, priekinėje plokštumoje. Kiekvienas inkstas buvo sąlygiškai suskirstytas į dvi dalis: žievę ir šerdį (5.2.1.1 pav.). Kiekvieno kontrolinio tiriamąjo žievėje ir šerdyje buvo pažymėti 2 dominantys regionai (angl. *Region-of-Interest*, ROI), užtikrinant kiekvieno regiono vienodą dydį ir lokalizaciją. Apskaičiuotas tyrėjų vidurkis ir standartinis žievės ir šerdies sričių nuokrypis. Buvo apskaičiuota ŽSD, siekiant išryškinti santykinius skirtumus tarp žievės ir šerdies verčių bei normalizuoti duomenis. Intraklasės koreliacijos koeficientai (IKK) tarp tyrėjų pateikti 5.2.1.1 lentelėje ir patvirtina, kad tarp tyrėjų IKK koreliacija yra statistiškai reikšminga, o ne atsitiktinė.



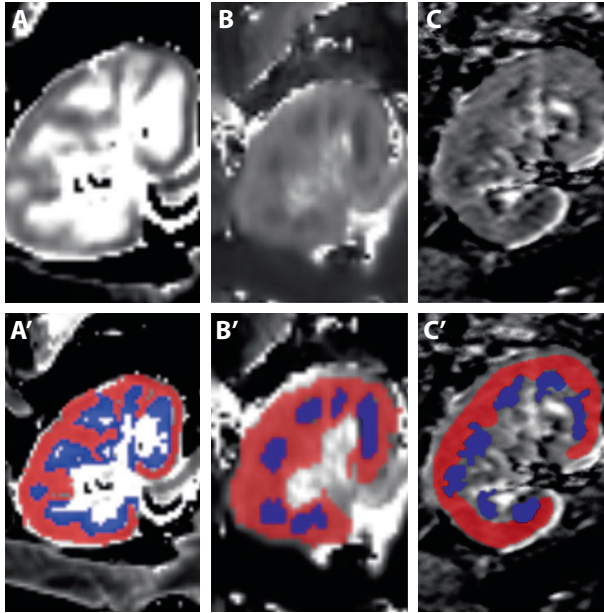
5.2.1.1 pav. Iš kairės į dešinę T1, T2 žemėlapiai ir ADC

**5.2.1.1 lentelė.** Intraklasės koreliacijos koeficientai, apskaičiuoti tarp nepriklausomų vertintojų, vertinant žievės ir šerdies T1, T2 žemėlapių bei ADC reikšmes

	T1, IKK*	T2, IKK*	ADC, IKK*
Žievė	0,88 (95 proc. PI 0,72–0,95)	0,94 (95 proc. PI 0,87–0,98)	0,96 (95 proc. PI 0,88–0,98)
Šerdis	0,96 (95 proc. PI 0,88–0,98)	0,39 (95 proc. PI 0,01–0,69)	0,48 (95 proc. PI 0,11–0,74)

IKK\* – Intraklasės koreliacijos koeficientas;  $p < 0,001$ .

Tiriamųjų pacientų vaizdų analizę atliko radiologas ir nefrologas. Jie vertino T1, T2 ir ADC reikšmes transplantato inksto vidurinės dalies priekinėje plokštumoje. Kiekvienas transplantuotas inkstas buvo sąlygiškai suskirstytas į dvi dalis: žievę ir šerdį. Visų tiriamųjų pacientų žievėje ir šerdyje buvo pažymėti 2 ROI, užtikrinant kiekvieno regiono vienodą dydį ir lokalizaciją (5.2.1.2 pav.).



**5.2.1.2 pav.** Apdoroti transplantuotų inkstų MRT duomenų vaizdai

T1 žemėlapis (A), T2 žemėlapis (B) ir ADC žemėlapis (C). Inksto MRI duomenų segmentacija. Žievė ir šerdis buvo identifikuotos, o dominantys regionai (ROI) pusiau automatiškai pažymėti žievėje (raudona spalva) ir šerdyje (mėlyna spalva) T1 žemėlapyje (A'), T2 žemėlapyje (B') ir ADC žemėlapyje (C').

T2 relaksacijos laikų žemėlapiai, kurie buvo gauti įstrižoje vainikinėje plokštumoje, ROI iš T1 relaksacijos laikų žemėlapių buvo nukopijuoti į atitinkamus T2 relaksacijos laikų žemėlapių kontūrų pjūvius. Kai kuriais atvejais, jei T1 ir T2 relaksacijos laikų žemėlapių sritys nesutapo, buvo atlikti rankiniai patikslinimai. ADC žemėlapių, gautų ašinėje plokštumoje, ROI žievės ir šerdies srityse buvo koreguojami rankiniu būdu. Apskaičiuotas verčių vidurkis ir standartinis žievės ir šerdies sričių nuokrypis. Buvo apskaičiuoti ŽŠD aritmetiniai skirtumai, siekiant išryškinti santykinius skirtumus tarp žievės ir šerdies verčių bei normalizuoti duomenis.

IKK, apskaičiuoti dviejų nepriklausomų specialistų atskirais vertinimo laikotarpiais, pateikti 5.2.1.2 lentelėje.

**5.2.1.2 lentelė.** Intraklasės koreliacijos koeficientai, apskaičiuoti nepriklausomų vertintojų, vertinant žievės ir šerdies T1, T2 žemėlapių bei ADC reikšmes atskirais vertinimo laikotarpiais

	T1, IKK*	T2, IKK*	ADC, IKK*
<b>IKK, 10–15 dienų po transplantacijos</b>			
Žievė	0,889 (95 proc. PI 0,778–0,945)	0,976 (95 proc. PI 0,949–0,989)	0,921 (95 proc. PI 0,826–0,962)
Šerdis	0,906 (95 proc. PI 0,814–0,953)	0,910 (95 proc. PI 0,806–0,958)	0,829 (95 proc. PI 0,659–0,914)
<b>IKK, 3 mėn. po transplantacijos</b>			
Žievė	0,880 (95 proc. PI 0,748–0,943)	0,954 (95 proc. PI 0,904–0,978)	0,860 (95 proc. PI 0,706–0,933)
Šerdis	0,855 (95 proc. PI 0,696–0,931)	0,916 (95 proc. PI 0,824–0,960)	0,822 (95 proc. PI 0,626–0,915)
<b>IKK, 12 mėn. po transplantacijos</b>			
Žievė	0,971 (95 proc. PI 0,920–0,988)	0,986 (95 proc. PI 0,970–0,994)	0,956 (95 proc. PI 0,898–0,980)
Šerdis	0,955 (95 proc. PI 0,877–0,981)	0,979 (95 proc. PI 0,943–0,991)	0,866 (95 proc. PI 0,709–0,938)

IKK\* – Intraklasės koreliacijos koeficientas;  $p < 0,001$ .

## 6. MATEMATINĖ STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS, 29.0 versijos programinę įrangą (IBM Corp., Armonk, Niujorkas, JAV). Kiekybiniai dydžiai tikrinti ir analizuoti atsižvelgiant į jų pasiskirstymą pagal Gauso dėsnį. Išsidėstymas analizuotas pagal histogramą bei Kolmogorovo-Smirnovo, Shapiro-Wilk testus. Tenkinantys normalumo sąlygas dydžiai apibūdinti pateikiant vidurkį ir standartinį nuokrypį (vidurkis (SN), o neparametriniams dydžiams apibūdinti pateikta mediana ir mažiausios bei didžiausios reikšmės, Q1–Q3 kvartiliai arba tarpkvartilinis intervalas (angl. *the interquartile rangem*, IQR) (mediana [mažiausios ir didžiausios reikšmės; Q1–Q3 kvartiliai; IQR]. Kokybiniai požymiai aprašyti absoliučiais skaičiais (n), nurodant procentinę išraišką (proc.).

Normaliai išsidėsčiusiems nepriklausomiems skaitiniams dydžiams palyginti taikytas Stjudento t testas. Neparametriniams tolydiesiems dydžiams analizuoti taikytas Mann-Whitney testas, poriniams kintamiesiems palyginti esant nenormaliam skirstiniui – Vilkoksono testas. Priklausomų imčių kiekybiniais ir kokybiniais rodikliais vertinti naudoti Friedmano ir Vilkoksono testai. Kategorinių dydžių skirtumai tarp grupių buvo vertinti, naudojant Chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testą.

Kiekybinių kintamųjų, neatitinkančių normaliojo skirstinio, tarpusavio ryšiui įvertinti apskaičiuotas Spearman ir Pearson koreliacijos koeficientai. Ryšys laikytas silpnu, kai  $r < 0,3$ , vidutiniu, kai  $0,3 \leq r \leq 0,7$ , stipriu, kai  $r > 0,7$ .

Prognozių reikšmių vertinimas atliktas, naudojantis sprendimus priimančiojo ypatybių kreivėmis (angl. *Receiver operating characteristic*, ROC). Remiantis jomis, pagal Youden indeksą nustatytos matavimų ribinės vertės (angl. *cut off values*), pateiktas vertės jautrumo ir specifiškumo sąryšis. Analizės tikslumui nurodyti naudotas po ROC kreivę plotas (angl. *area under the ROC curve*, AUC), kurio reikšmė artima 1,0, nurodo aukštą vertės diagnostinį tikslumą. ROC kreivių prognozinėms tarpusavio vertėms palyginti naudotas Delong testas.

Atlikta vienaveiksnė dvinarė logistinė regresijos analizė ir atrinkti veiksniai, turintys prognozinę vertę inkstų funkcijai. Statistiškai reikšmingi vienveiksnės analizės rodikliai buvo naudoti daugiaveiksnės logistinės regresijos modeliams sudaryti. Jie buvo sudaryti taikant kintamųjų eliminavimo metodą ir įvertinus prognozių kintamųjų multikolinearumą. Daugiaveiksnės logistinės regresijos analizės rodikliai, kurių  $p < 0,05$ , buvo laikomi reikšmingais prognoziniais veiksniais. Apskaičiuotos jų galimybių santykių (GS) vertės su 95 proc. pasikliautiniais intervalais (95 proc. PI). Pasirinkta p vertė  $< 0,05$  laikyta statistiškai reikšminga.

## 7. DARBO REZULTATAI

### 7.1. Pirmasis tyrimo etapas

Į tyrimą įtraukti 98 recipientai inksto transplantacijai: 51 (52 proc.) vyras ir 47 (48 proc.) moterys. Tyriamųjų amžiaus vidurkis – 49 metai (12,33). Pakaitinės inkstų terapijos trukmės mediana – 21,5 mėnesiai [9–40,75], liekamoji diurezė 500 ml/24 val. [0,0–1000,0]. Volemijos būklė prieš IT – BL sumos vidurkis 1,4 linijos (2,28), o UVT/BVT santykis – 0,38 [0,38–0,39]. Visiems recipientams atlikta kadaverinio donoro IT. Šaltos išemijos laikas 900 min. [725,50–1079,25]. Analizės tikslais recipientai, atsižvelgiant į ankstyvąją transplantato funkciją, buvo suskirstyti į šias grupes: IGF grupėje buvo 51 recipientas, o SGF + DGF grupėje – 47. SGF + DGF grupės pacientai gavo vyresnio amžiaus donorų inkstus, kurių šaltosios išemijos laikas buvo ilgesnis. Operacijos dienos skysčių terapijos tūris tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (33,22 (11,75) ml/kg vs. 33,05 (14,61) ml/kg,  $p = 0,952$ ). SGF + DGF grupės recipientai turėjo didesnę BL sumą prieš IT, atitinkamai 2,07 linijų (3,25) vs. 0,92 linijų (1,67) IGF grupėje,  $p = 0,037$ . UVT/BVT santykis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Donoro ir recipiento charakteristikų palyginimas dviejose grupėse pateiktas 7.1.1 lentelėje.

*7.1.1 lentelė. Demografinių ir klinikinių duomenų prieš inksto transplantaciją ryšys su transplantato funkcija*

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
Recipientai	n = 51	n = 47	
Lytis: vyrai	26 (51 proc.)	25 (53,2 proc.)	0,827
Amžius (metai)	50,65 (12,07)	47,94 (12,57)	0,279
Pakaitinės inkstų terapijos trukmė (mėnesiai)	22,00 [9,0–49,0]	20,00 [9,0–37,0]	0,326
Liekamoji diurezė (ml/24 val.)	500 [0,0–1000,0]	600 [0,0–1500,0]	0,413
Serumo kreatininas (μmol/l)	774 [618,0–960,0]	646 [526,0–839,0]	0,032
Šlapalas (mmol/l)	19,4 [13,2–24,7]	17,2 [11,80–23,30]	0,413
Natris (mmol/l)	136 [134,0–138,0]	137 [134,0–139,0]	0,609
Bendras baltymas serume (g/l)	72,65 (6,51)	73,70 (5,96)	0,414
Hemoglobinas (g/l)	123 [114–129]	123 [114,0–130,0]	0,613
C-reaktyvus baltymas (mg/l)	5 [1,5–5,0]	3 [1,32–5,0]	0,305
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,18 (4,69)	26,27 (5,75)	0,349
BL <sup>2</sup> suma	0,92 (1,67)	2,07 (3,25)	0,037
UVT/BVT <sup>3</sup> santykis	0,381 [0,375–0,389]	0,381 [0,374–0,390]	0,646
Operacijos dienos skysčių terapijos tūris (ml/kg)	33,22 (11,75)	33,05 (14,61)	0,952

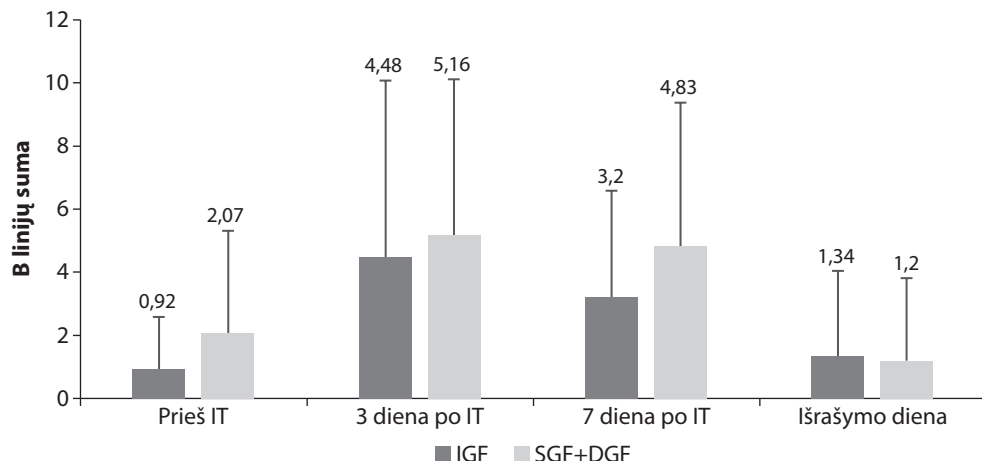
### 7.1.1 lentelės tęsinys

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
<b>Donorai</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 47</b>	
Amžius (metai)	46 [32,0–56,0]	54 [48,0–60,0]	0,003
Išplėstinių kriterijų donorai <sup>4</sup>	5 (20 proc.)	6 (25 proc.)	0,347
Valandinė diurezė (ml/val.)	112,5 [87,5–166,67]	116,67 [95,83–165,0]	0,91
Šaltos išemijos trukmė (min.)	840 [720,0–1020,0]	960 [800,0–1080,0]	0,044

<sup>1</sup>IGF, SGF ir DGF buvo nustatomi pagal šią formulę: skirtumas tarp kreatinino serume (Scr) 0 val. ir Scr 7 dieną padalytas iš Scr 0 val. tų, kuriems nereikėjo HD, SGF buvo definuojamas kaip kreatinino sumažėjimo santykis, mažesnis nei 0,7, o IGF – kaip santykis, didesnis arba lygus 0,7. DGF buvo definuojamas, jei per 7 dienas po transplantacijos buvo atliktas bent vienas HD seansas. <sup>2</sup>B linijų suma. <sup>3</sup>UVT/BVT santykis – ekstraląstelinio vandens ir bendro kūno vandens santykis. <sup>4</sup>Išplėstinių kriterijų donoras – vyresnis nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sKr kiekis kraujyje daugiau nei 135 μmol/l. Duomenys pateikti kaip skaičius (proc.), vidurkis (SD) arba mediana [IQR].

#### 7.1.1. Volemijos būklės pokyčiai stebėjimo laikotarpiu

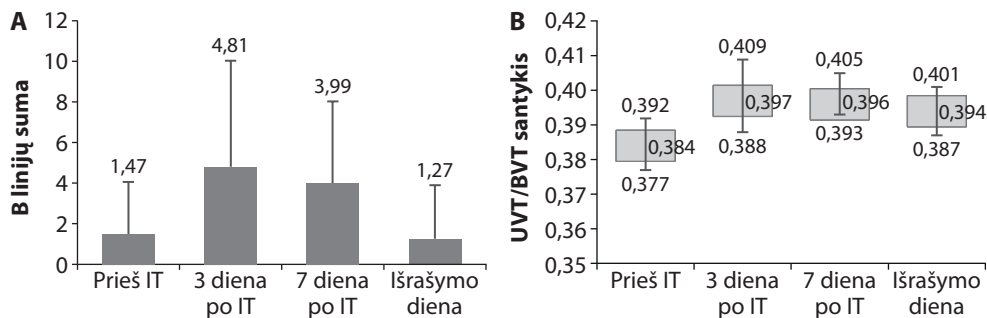
Hipervolemija pagal BIA prieš IT IGF bei SGF + DGF grupėse nebuvo nustatyta. Stebėjimo laikotarpiu po IT ji fiksuota abiejose grupėse, tačiau statistškai reikšmingo hipervolemijos skirtumo tarp grupių nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Plaučių BL suma prieš IT buvo statistškai reikšmingai didesnė SGF + DGF negu IGF grupėje (2,07 (3,25) BL suma vs. 0,92 (1,67) BL suma,  $p = 0,037$ ). Stebėjimo laikotarpiu plaučių hipervolemija iki išrašymo dienos abiejose grupėse nebuvo reikšmingai sumažėjusi ( $p > 0,05$ ) (7.1.1.1 pav.).



**7.1.1.1 pav.** Ryšys tarp B linijų ir transplantuoto inksto funkcijos atsistatymo stebėjimo laikotarpiu

Reikšmės pateiktos kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis.

Stebėjimo laikotarpiu pirmąją savaitę po IT visiems recipientams buvo nustatyta hipervolemija, kuri buvo patvirtinta dviem nepriklausomais metodais – PUG ir BIA (7.1.1.2 pav.).



**7.1.1.2 pav.** Recipientų volemijos būklės pokyčiai, vertinti PUG metodu (A) – pateikiami kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD), ir BIA metodu (B) – pateikiami kaip mediana ir tarpkvartilinis interkvartilis (IQR)

Pearsono  $\chi^2$  testas parodė, kad pacientams, kuriems prieš IT buvo nustatyta plaučių hipervolemija, SGF arba DGF pasireiškė dažniau nei IGF (33 pacientai vs. 21 pacientai,  $p = 0,031$ ), o neigiamas ryšys įvertintas Phi koreliacijos koeficientu  $-0,224$ ,  $p = 0,031$ . 3, 7 parą po IT ir išrašymo dieną BL skaičius nesusijęs su sK<sub>r</sub> sumažėjimo santykiu. Taip pat nenustatyta koreliacijos tarp UVT/BVT santykio prieš ir po IT ir sK<sub>r</sub> sumažėjimo.

### 7.1.2. Transplantuotų inkstų funkcijos, klinikinių duomenų ir volemijos pokyčių analizė tiriamuoju laikotarpiu

Lyginant IGF ir SGF+DGF pacientų grupes, trečią parą po transplantacijos vertinant BIA ir PUG metodais, recipientai buvo hipervolemijos būklės, volemijos būklė tarp grupių statistškai reikšmingai nesiskyrė. Skysčių terapija per 24 val. trečią parą buvo taikyta panašiais tūriais abiejose grupėse (46,86 (17,68) ml/kg/24 val. vs. 39,55 (17,42) ml/kg/24 val.,  $p = 0,068$ ). Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta infekcinė komplikacija, tačiau SGF + DGF grupėje C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija kraujyje buvo reikšmingai didesnė (17,2 [7,5–26,0] mg/l vs. 27,0 [11,9–46,56] mg/l,  $p = 0,013$ ). SGF + DGF grupėje taip pat buvo nustatytas reikšmingai mažesnis aGFR ir 24 valandų diurezė, palyginus su IGF grupe (7.1.2.1 lentelė).

**7.1.2.1 lentelė. Klinikinių ir volelijos būklės rodiklių palyginimas, atsižvelgiant į transplantuoto inksto funkciją, 3 dieną po transplantacijos**

	<b>IGF<sup>1</sup></b>	<b>SGF + DGF<sup>1</sup></b>	<b>p</b>
<b>Recipientai</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 47</b>	
aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	54,0 [29,0–71,0]	16,0 [8,0–34,5]	0,001
Natrio konc. serume (mmol/l)	137,0 [134,0–139,0]	136,0 [133,0–139,0]	0,125
Albuminas (g/l)	31,0 [30,0–33,38]	31,0 [30,0–34,0]	0,664
Hemoglobinas (g/l)	94,79 (16,37)	92,74 (12,78)	0,592
CRB (mg/l)	17,2 [7,5–26,0]	27,0 [11,9–46,56]	0,013
BL suma <sup>2</sup>	4,48 (5,6)	5,16 (4,96)	0,54
UVT/BVT santykis <sup>3</sup>	0,394 [0,385–0,404]	0,395 [0,387–0,404]	0,538
24 val. diurezė (ml/24 val.)	3622,45 (1623,53)	2475,39 (1534,92)	0,001
24 val. skysčių terapija (ml/kg/24 val.)	46,86 (17,68)	39,55 (17,42)	0,068

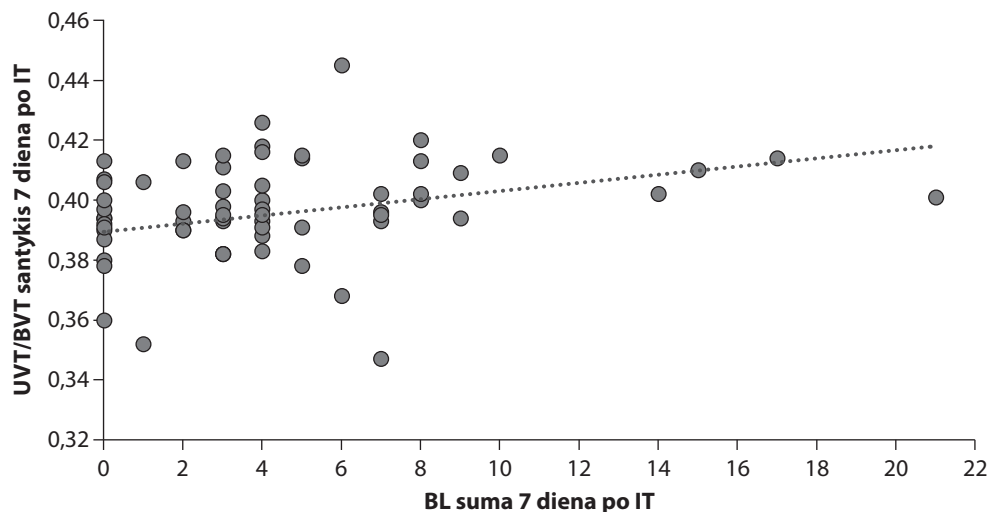
<sup>1</sup>IGF, SGF ir DGF buvo nustatomi pagal šią formulę: skirtumas tarp kreatinino serume (Scr) 0 val. ir Scr 7 dieną padalytas iš Scr 0 val. tų, kuriems nereikėjo HD, SGF buvo definuojamas kaip kreatinino sumažėjimo santykis, mažesnis nei 0,7, o IGF – kaip santykis, didesnis arba lygus 0,7. DGF buvo definuojamas, jei per 7 dienas po transplantacijos buvo atliktas bent vienas HD seansas. <sup>2</sup>B linijų suma. <sup>3</sup>UVT/BVT santykis – ekstraląstelinio vandens ir bendro kūno vandens santykis. <sup>4</sup>Išplėstinių kriterijų donoras – vyresnis nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sKr kiekis kraujyje daugiau nei 135 μmol/l. Duomenys pateikti kaip skaičius (proc.), vidurkis (SD) arba mediana [IQR].

Septintą parą po IT visi pacientai pagal BIA ir PUG metodus buvo hipervolemijos būsenos. IGF grupėje pastebėta tendencija plaučių hipervolemijai greičiau mažėti (3,2 (3,39) vs. 4,83 (4,55), p = 0,064), nors šiai grupei didesniu tūriu buvo skiriama skysčių terapija (54,68 (18,13) ml/kg/24 val. vs. 38,83 (34,58) ml/kg/24 val., p = 0,001) (7.1.2.2 lentelė). Nustatyta teigiama Spearmano koreliacija tarp BL ir UVT/BVT septintą parą po transplantacijos (r = 0,356, p = 0,004), kaip pavaizduota 7.1.2.1 pav.

**7.1.2.2 lentelė. Klinikinių ir volelijos būklės rodiklių palyginimas, atsižvelgiant į transplantuoto inksto funkciją, 7 dieną po transplantacijos**

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
Recipientai	n = 51	n = 47	
aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	64,94 (29,66)	30,38 (20,48)	0,001
Natrio konc. serume (mmol/l)	136,0 [135,0–138,0]	136,0 [135,0–138,0]	0,720
Albuminas (g/l)	33,0 [31,0–35,0]	33,0 [29,5–36,0]	0,646
Hemoglobinas (g/l)	102,08 (12,48)	96,62 (13,69)	0,042
CRB (mg/l)	5,0 [2,03–5,0]	6,35 [3,88–16,43]	0,002
BL suma <sup>2</sup>	3,2 (3,39)	4,83(4,55)	0,064
UVT/BVT santykis <sup>3</sup>	0,396 [0,390–0,406]	0,396 [0,390–0,404]	0,503
24 h diurezė (ml/24 val.)	3622,45 (1623,53)	2475,06 (1534,92)	0,001
24 valandų skysčių terapija (ml/kg/24 val.)	54,68 (18,13)	38,83 (34,58)	0,001

<sup>1</sup>IGF, SGF ir DGF buvo nustatomi pagal šią formulę: skirtumas tarp kreatinino serume (Scr) 0 val. ir Scr 7 dieną padalytas iš Scr 0 val. tų, kuriems nereikėjo HD, SGF buvo definuojamas kaip kreatinino sumažėjimo santykis, mažesnis nei 0,7, o IGF – kaip santykis, didesnis arba lygus 0,7. DGF buvo definuojamas, jei per 7 dienas po transplantacijos buvo atliktas bent vienas HD seansas. <sup>2</sup>B linijų suma. <sup>3</sup>UVT/BVT santykis – ekstraląstelinio vandens ir bendro kūno vandens santykis. <sup>4</sup>Išplėstinių kriterijų donoras – vyresni nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sK<sub>Cr</sub> kiekis kraujyje daugiau nei 135 μmol/l. Duomenys pateikti kaip skaičius (proc.), vidurkis (SD) arba mediana (IQR).



**7.1.2.1 pav. Koreliacija tarp B linijų (BL) sumos ir UVT/BVT santykio 7-ąją parą po inksto transplantacijos (IT)**

Išrašymo dieną abiejų recipientų grupėse nustatyta normovolemijos būklė plaučiuose, įvertinus PUG metodu, tačiau BIA rezultatai parodė, kad abiejose grupėse išliko hipervolemija. Inksto transplantato funkcija abiejose grupėse buvo gera, tačiau aGFG SGF + DGF grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis (64,5 (24,23) ml/min./1,73 m<sup>2</sup> vs. 41,57 (17,79) ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,001). Taip pat šios grupės pacientams nustatyta statistiškai reikšminga anemija (7.1.2.3 lentelė).

**7.1.2.3 lentelė.** *Klinikinių ir volemijos būklės rodiklių palyginimas, atsižvelgiant į transplantuoto inksto funkciją išrašymo dieną*

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
Recipientai	n = 51	n = 47	
aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	64,5 (24,23)	41,57 (17,79)	0,001
Natrio konc. serume (mmol/l)	136,0 [134,0–137,25]	137,0 [135,0–138,0]	0,092
Albuminas (g/l)	34,3 [31,0–37,0]	34,4 [32,2–37,0]	0,482
Hemoglobinas (g/l)	112,84 (13,77)	102,49 (13,50)	0,001
CRB (mg/l)	5 [1,19–5,0]	4,7 (1,0–5,0)	0,919
BL suma <sup>2</sup>	1,34 (2,71)	1,20 (2,62)	0,823
UVT/BVT santykis <sup>3</sup>	0,396 [0,390–0,406]	0,396 [0,393–0,407]	0,973
24 val. diurezė (ml/24 val.)	3479,41 (963,8)	3066,3 (1093,72)	0,051
24 val. skysčių terapija (ml/kg/24 val.)	44,5 (12,63)	40,87 (13,88)	0,261

<sup>1</sup>IGF, SGF ir DGF buvo nustatomi pagal šią formulę: skirtumas tarp kreatinino serume (Scr) 0 val. ir Scr 7 dieną padalytas iš Scr 0 val. tų, kuriems nereikėjo HD, SGF buvo definuojamas kaip kreatinino sumažėjimo santykis, mažesnis nei 0,7, o IGF – kaip santykis, didesnis arba lygus 0,7. DGF buvo definuojamas, jei per 7 dienas po transplantacijos buvo atliktas bent vienas HD seansas. <sup>2</sup>B linijų suma. <sup>3</sup>UVT/BVT santykis – užšalstinio vandens ir bendro kūno vandens tūrių santykis. <sup>4</sup>Išplėstinių kriterijų donoras – vyresnis nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sKr kiekis kraujyje daugiau nei 135 μmol/l. Duomenys pateikti kaip skaičius (proc.), vidurkis (SD) arba mediana (IQR).

**7.1.3. Lėtos ir vėluojančios transplantuoto inksto funkcijos ir ją prognozuojančių veiksnių analizė**

Atliktoje vienaveiksneje logistinės regresijos analizėje daugiau nei vienos BL buvimas, atliekant PUG prieš IT buvo susijęs su didesne rizika išsivystyti SGF ir DGF – galimybių santykis (GS) siekė 2,514 (95 proc. PI 1,079–5,858 (7.1.3.1 lentelė, 1-asis modelis). Tačiau daugiaveiksneje logistinės regresijos analizėje, atsižvelgiant į reikšmingus vieno kintamojo analizėje nustatytus veiksniai – tokius kaip šaltosios išemijos trukmė ir mirusio donoro amžius – šis ryšys tapo statistiškai nereikšmingas (GS 1,169 (95 proc. PI 0,941–1,452) 2-asis modelis) (7.1.3.1 lentelė).

**7.1.3.1 lentelė.** Vienaveiksnė ir daugiaveiksnė logistinės regresijos analizė, vertinant veiksnius, susijusius su lėta ir vėlyva transplantuoto inksto funkcija

Modeliai	Galimybių santykis (95 proc. PI)	p
<b>1. Vienaveiksnė analizė</b>		
Daugiau nei viena BL <sup>1</sup>	2,514 (1,079–5,858)	0,033
<b>2. Daugiaveiksmė analizė</b>		
Šaltos išemijos trukmė (minutės)	1,001 (0,999–1,002)	0,372
Donoro amžius (metai)	1,038 (1,004–1,073)	0,026
Daugiau nei viena BL <sup>1</sup>	1,169 (0,941–1,452)	0,159

<sup>1</sup> B linijos.

Atsižvelgiant į tai, kad SGF ir DGF grupėje buvo tik 47 atvejai, daugiaveiksnėje analizėje išlieka asociacijų stiprumo pervertinimo rizika. Vis dėlto yra svarių argumentų BL reikšmei pagrįsti: 2-ajame modelyje (7.1.3.1 lentelė), pašalinus B linijas, Akaike informacinis kriterijus (AIC) padidėjo, o Nagelkerke R<sup>2</sup> sumažėjo – atitinkamai iki 130,910 ir 0,114, palyginus su modeliu, kuriame BL buvo įtrauktos (AIC = 122,470; Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0,200). Šie rezultatai rodo, kad BL gali turėti prognostinę reikšmę, vertinant ankstyvą transplantato funkcijos sutrikimą po operacijos.

#### 7.1.4. Kūno hidratacijos ir transplantuoto inksto funkcijos sąsaja po vienų metų

Vienų metų stebėjimo laikotarpiu buvo įvertinti 74 iš 98 pacientų duomenys. Vidutinis aGFG po metų sudarė 46,85 (20,77) ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Recipientų, kuriems prieš IT nebuvo nustatyta BL (n = 29), transplantato funkcija po vienų metų buvo reikšmingai geresnė nei tų, kuriems prieš transplantaciją BL buvo ≥ 1 (n = 45): 52,09 (19,89) vs. 38,9 (17,73) ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, pagal CKD-EPI formulę (p = 0,034).

Nustatyta vidutinė neigiama koreliacija tarp BL sumos prieš IT ir aGFG po 1 metų (–0,256, p = 0,033).

Analizuojant BIA duomenis su 1 metų transplantuotų inkstų funkcija, statistiškai reikšmingų sąveikų nenustatyta.

Siekiant įvertinti BL reikšmę, prognozuojant transplantato funkciją, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: geros funkcijos (aGFG ≥ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) ir blogesnės funkcijos (aGFG < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Blogesnės funkcijos grupėje buvo 13 pacientų (17,6 proc.). Į daugiaveiksnę logistinės regresijos analizę buvo įtraukti šie kintamieji: >1 BL LUS, mirusio donoro amžius ir šaltosios išemijos trukmė. Tik donoro amžius išliko reikšmingas nepriklausomas veiksnys (7.1.4.1 lentelė).

**7.1.4.1 lentelė.** *Daugiaveiksniė logistinė regresijos analizė, skirta veiksniams, susijusiems su blogesne inkstų transplantato funkcija (aGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) po 1 metų, įvertinti*

Modelis	Galimybių santykis (95 proc. PI)	p
<b>Daugiaveiksniė analizė</b>		
Šaltos išemijos trukmė (minutės)	1,000 (0,998–1,002)	0,848
Donoro amžius (metai)	0,936 (0,885–0,990)	0,021
Daugiau nei viena BL <sup>1</sup>	1,090 (0,279–4,264)	0,902

<sup>1</sup> B linijos.

## 7.2. Antrasis tyrimo etapas

### 7.2.1. Transplantuotų inkstų struktūrinių skirtumų palyginimas su kontrolinės grupės inkstų struktūra

Tyrimo dalyvavo 30 sveikų tiriamųjų, kurių amžiaus vidurkis sudarė 41,52 (43,00) metų; 60 proc. (n = 18) sudarė vyrai. Sveikų asmenų sK<sub>Cr</sub> koncentracijos vidurkis buvo 77,64 (12,64) μmol/l. Kontrolinės grupės dalyviams nebuvo nustatyta anemijos ar padidėjusių uždegimo žymenų. Visiems tiriamiesiems atlikta kūno volelijos analizė BIA metodu, nustatyta euvolemija. Išsamesni duomenys pateikti 7.2.1.1 lentelėje.

**7.2.1.1 lentelė.** *Kontrolinės grupės tiriamųjų pagrindinės charakteristikos*

Tiriamųjų charakteristikos (n = 30)	
Lytis: vyrai (proc.)	18 (60)
Amžius (metai)	41,53 (43,00)
Serumo kreatininas (μmol/l)	77,64 (12,64)
Hemoglobinas (g/l)	138 (10,77)
Hematokritas (proc.)	40,24 (3,56)
UVT/BVT santykis <sup>1</sup>	0,37 (0,006)
Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, nustatytas pulsoksimetru (proc.)	98 [1]
Sistolinis kraujo spaudimas (mm Hg)	128 [16]
Diastolinis kraujo spaudimas (mm Hg)	80 [4,75]

<sup>1</sup>UVT/BVT santykis – užląstelinio vandens ir bendro kūno vandens tūrių santykis. Duomenys pateikti kaip vidurkis (standartinis nuokrypis) arba mediana [IQR].

Sveikų pacientų referentinės inkstų vertės, įvertintos MRT sekose, pateiktos 7.2.1.2 lentelėje.

**7.2.1.2 lentelė.** Kontrolinės grupės tiriamųjų inkstų struktūrų MRI sekų referentinės reikšmės

	T1 žemėlapio referentinės reikšmės (ms)	T2 žemėlapio referentinės reikšmės (ms)	ADC žemėlapio referentinės reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )
Žievė	1526,70 (116,00)	72,41 (10,55)	2037,78 (73,48)
Šerdis	2068,27 (286,93)	63,60 (10,56)	1730,36 (69,69)
Žievės–šerdis diferenciacija	-541,57 (217,54)	8,81 (3,82)	307,41 (59,14)

Duomenys pateikti kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

Tyrime dalyvavo 34 inkstų transplantacijos recipientai. Praėjus 3 mėnesiams po transplantacijos, stebėta 30 pacientų, o po 12 mėnesių – 27 pacientai.

Išsamūs klinikiniai duomenys apie transplantuotus pacientus skirtingais stebėjimo laikotarpiais pateikti 7.2.1.3 lentelėje.

**7.2.1.3 lentelė.** Transplantuotų pacientų pagrindinės charakteristikos stebėjimo laikotarpiu

	Transplantuoti pacientai (10–15 para)	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)
	n = 34	n = 30	n = 27
Lytis: vyrai (proc.)	25 (73,5)	21 (70)	18 (66,7)
Amžius (metai)	44,97 (13,49)	44,23 (13,85)	43,78 (13,51)
Pakaitinės inkstų terapijos trukmė (mėnesiai)	18,50 [42]	15,50 [34]	16,00 [37]
Serumo kreatininas ( $\mu\text{mol/l}$ )	255,15 (256,95)	130,4 (37,89)	131,39 (36,69)
Hemoglobinas (g/L)	97,29 (12,57)	132,27 (13,67)	140,87 (16,15)
Hematokritas (proc.)	28,94 (3,93)	39,86 (3,89)	42,14 (4,94)
C reaktyvinis baltymas (mg/l)	5 [2,1]	5,74 [0]	5,0 [0,60]
UVT/BVT santykis <sup>1</sup>	0,41 (0,089)	0,38 (0,12)	0,38 (0,014)
BL <sup>2</sup> suma	3 [6]	0 [0,75]	0 [0]
Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, nustatytas pulsoksimetru (proc.)	98 [3]	98 [2]	98 [2]
Sistolinis kraujo spaudimas (mm Hg)	149,00 [23]	159,00 [27,5]	139,00 [15,00]
Diastolinis kraujo spaudimas (mm Hg)	91,44 [15]	92,50 [12]	89,00 [18,00]
Transplantuoto inksto šaltos išemijos trukmė (min.)	800,73 (233,35)	nv.	nv.

<sup>1</sup>UVT/BVT santykis – užlaštelinio vandens ir bendro kūno vandens tūrių santykis. <sup>2</sup>BL suma – plaučių audinio B linijų suma. Duomenys pateikti kaip vidurkis (standartinis nuokrypis) arba mediana [IQR]. nv. – nevertinta.

Pacientų populiacijos stebėjimo laikotarpiu vyrų ir moterų santykis, amžiaus vidurkis, pakaitinės inkstų terapijos trukmės mediana, C reaktyviojo baltymo mediana bei arterinio kraujo įsotrinimo deguonimi mediana statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Ankstyvuojų laikotarpiu pacientų kreatinino reikšmė buvo reikšmingai didesnė, palyginus su 3 ir 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiais ( $p < 0,001$ ), taip pat šiuo laikotarpiu stebėta išreikšta anemija ( $p < 0,001$ ). BIA analizės duomenimis, 10–15 dienų po IT pacientai buvo statistiškai reikšmingos hipervolemijos ( $p = 0,017$ ). Tarp pacientų, stebėtų 3 ir 12 mėnesių laikotarpiais, statistiškai reikšmingų klinikinių požymių skirtumų nenustatyta. PUG duomenimis, pacientai 10–15 dieną po IT buvo statistiškai reikšmingos plaučių hipervolemijos ( $p = 0,034$ ), lyginant su 3 ir 12 mėn. laikotarpiais.

Transplantuotų ir kontrolinės grupės pacientų inkstų MRT vertės stebėjimo laikotarpio ir statistinė analizė pateiktos 7.2.1.4 lentelėje.

T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose viso stebėjimo laikotarpiu transplantuotų pacientų ŽŠD reikšmės išliko statistiškai reikšmingai blogesnės, palyginus su kontrolinės grupės tiriamųjų reikšmėmis, tam turėjo įtakos statistiškai reikšmingas transplantuotų pacientų šerdinių struktūrų verčių sumažėjimas. T2 relaksacijos laikų žemėlapiuose transplantuotų inkstų žievės ir šerdies reikšmės buvo statistiškai reikšmingai aukštesnės nei kontrolinės grupės, tačiau ŽŠD reikšmės – žemesnės. Be to, T2 relaksacijos laikų žemėlapiuose transplantuotų pacientų inkstų ŽŠD reikšmės reikšmingai pakito trečią stebėjimo mėnesį ir išliko viso stebėjimo laikotarpiu. ADC sekoje transplantuotų pacientų ŽŠD reikšmės viso stebėjimo laikotarpiu išliko statistiškai reikšmingai žemesnės nei kontrolinės grupės tiriamųjų (žr. 7.2.1.4 lentelę).

**7.2.1.4 lentelė. Transplantuotų pacientų ir kontrolinės grupės pacientų inkstų MRT struktūrų verčių analizė**

	Kontrolinė grupė	Transplantuoti pacientai (10–15 para)	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)	P	
						n = 30
T1 relaksacijos laikų žemėlapis reikšmės (ms)	Žievė	1526,70 (116,00)	1569,95 (212,05)	1561,16 (121,52)	1536,68 (148,89)	> 0,05
	Šerdis	2068,27 (286,93) <sup>a,b,c</sup>	1710,50 (231,15) <sup>a</sup>	1720,26 (131,60) <sup>b</sup>	1692,30 (178,22) <sup>c</sup>	< 0,05 <sup>a,b,c</sup>
	Žievės–šerdis diferenciacija	-541,57 (217,54) <sup>d,e,f</sup>	-140,55 (67,74) <sup>d</sup>	-159,09 (49,57) <sup>e</sup>	-155,62 (59,67) <sup>f</sup>	< 0,05 <sup>d,e,f</sup>
T2 relaksacijos laikų žemėlapis reikšmės (ms)	Žievė	72,41 (10,55) <sup>g,h,i</sup>	79,1 (11,55) <sup>g</sup>	78,64 (6,06) <sup>h</sup>	77,21 (6,73) <sup>i</sup>	< 0,05 <sup>g,h,i</sup>
	Šerdis	63,60 (10,56) <sup>j,k</sup>	78,80 (10,03) <sup>y</sup>	75,31 (5,23) <sup>y</sup>	74,46 (7,25) <sup>k</sup>	< 0,05 <sup>j,k</sup>
ADC žemėlapis reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	8,81 (3,82) <sup>o,p,r</sup>	0,3 (4,93) <sup>o,s,t</sup>	3,34 (2,55) <sup>p,s</sup>	2,75 (2,9) <sup>r,t</sup>	< 0,05 <sup>o,p,r,s,t</sup>
	Šerdis	2037,78 (73,48)	1927,53 (236,67)	1979,16 (119,49)	1955,22 (106,06)	> 0,05
	Žievės–šerdis diferenciacija	1730,36 (69,69)	1884,66 (159,17)	1901,13 (92,38)	1912,54 (78,43)	> 0,05
						< 0,05 <sup>u,v,z</sup>

<sup>a</sup> kontrolinės grupės T1 inksto šerdis reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T1 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>b</sup> kontrolinės grupės T1 inksto šerdis reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T1 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>c</sup> kontrolinės grupės T1 inksto šerdis reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T1 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>d</sup> kontrolinės grupės T1 inksto žievės – šerdis diferenciacija (ŽSD) reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T1 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>e</sup> kontrolinės grupės T1 inksto ŽSD reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T1 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>f</sup> kontrolinės grupės T1 inksto ŽSD reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T1 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>g</sup> kontrolinės grupės T2 inksto žievės reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T2 žievės reikšmė (p < 0,001); <sup>h</sup> kontrolinės grupės T2 inksto žievės reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T2 žievės reikšmė (p < 0,001); <sup>i</sup> kontrolinės grupės T2 inksto žievės reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T2 žievės reikšmė (p < 0,001); <sup>j</sup> kontrolinės grupės T2 inksto šerdis reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T2 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>k</sup> kontrolinės grupės T2 inksto šerdis reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T2 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>l</sup> kontrolinės grupės T2 inksto šerdis reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T2 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>m</sup> kontrolinės grupės T2 inksto šerdis reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T2 šerdis reikšmė (p = 0,002); <sup>n</sup> kontrolinės grupės T2 inksto šerdis reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T2 šerdis reikšmė (p < 0,001); <sup>o</sup> kontrolinės grupės T2 inksto žievės reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T2 žievės reikšmė (p < 0,001); <sup>p</sup> kontrolinės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T2 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>q</sup> kontrolinės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T2 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>r</sup> kontrolinės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto T2 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>s</sup> kontrolinės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto T2 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>t</sup> kontrolinės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto T2 ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>u</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>v</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>w</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>x</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 10–15 parą transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>y</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 3 mėn. transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001); <sup>z</sup> kontrolinės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė vs. 12 mėn. transplantuoto inksto ADC ŽSD reikšmė (p < 0,001). **Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).**

### 7.2.2. Kūno volelijos įtaka MRT transplantuotų inkstų struktūriniais pokyčiams stebėjimo laikotarpiu

Kūno skysčių analizės rezultatai parodė, kad 10–15 parą po IT pacientams būdinga hipervolemijos būklė, nustatyta tiek BIA, tiek PUG: UVT/BVT santykis siekė 0,41 (0,089), o plaučių BL suma buvo 3 [6].

Po 3 ir 12 mėnesių daugumos pacientų skysčių balansas stabilizavosi: PUG tyrime stebėta normovolemija, atitinkamai 0 [0,75] ir 0 [0], o BIA analizėje UVT/BVT santykis sumažėjo iki 0,38 (0,12) ir 0,38 (0,014).

Naudojant Wilcoxon testą nustatytas statistiškai reikšmingas UVT/BVT santykio sumažėjimas po 3 mėn. ir po 12 mėn., lyginant su 10–15 parą po IT laikotarpiu:

- 0,41 (0,089) vs. 0,38 (0,12),  $p < 0,001$ ;
- 0,41 (0,089) vs. 0,38 (0,014),  $p = 0,004$ .

PUG tyrimu nustatyta, kad plaučių audinių hipervolemija statistiškai reikšmingai sumažėjo ir pacientai pasiekė euvolemiją po 3 ir 12 mėnesių, palyginus su 10–15 paromis po IT:

- 3 [6] vs. 0 [0,75],  $p < 0,001$ ;
- 3 [6] vs. 0 [0],  $p = 0,046$ .

Siekiant įvertinti volelijos įtaką transplantuoto inksto struktūrų (žievės ir šerdies) pokyčiams, matomiems MRT sekose, remiantis 4.2.5. skyriuje aprašyta metodika, pacientai buvo suskirstyti į grupes, o gauti duomenys analizuoti. Rezultatai pateikti 7.2.2.1 ir 7.2.2.2 lentelėje.

**7.2.2.1 lentelė. Transplantuotųjų inkstų MRT struktūrų analizė skirtingais stebėjimo laikotarpiais, pacientus suskirsčius pagal BIA tyrimu nustatytą volemitę būklę**

	Transplantuoti pacientai (10–15 para)		p	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)		p	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)		p		
	Normovo-lemija (n = 23)	Hipervo-lemija (n = 11)		Normovo-lemija (n = 20)	Hipervo-lemija (n = 10)		Normovo-lemija (n = 19)	Hipervo-lemija (n = 8)			
T1 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1650,22 (193,68)	1531,56 (213,62)	0,064	1534,44 (125,26)	1587,73 (137,74)	0,318	1556,49 (172,62)	1479,66 (104,22)	0,177	Stebėjimo laikotarpiais tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Šerdis	1794,89 (220,42)	1670,13 (229,78)	0,072	1688,07 (137,23)	1754,59 (137,20)	0,228	1711,14 (204,71)	1637,66 (136,86)	0,397	Stebėjimo laikotarpiais tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Žievės–šerdis diferenciacija	-144,67 (58,36)	-138,57 (72,95)	0,405	-153,63 (40,77)	-166,85 (59,88)	0,54	-154,65 (63,55)	-157,99 (63,56)	0,644	Stebėjimo laikotarpiais tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
T2 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	78,95 (5,78)	79,18 (13,61)	0,961	79,75 (5,98)	78,69 (9,98)	0,762	77,38 (7,37)	75,9 (5,35)	0,892	Stebėjimo laikotarpiais tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Šerdis	77,77 (6,14)	79,29 (11,54) <sup>a,b</sup>	0,701	76,16 (4,96)	75,85 (8,67) <sup>a</sup>	0,916	74,84 (7,24)	73,49 (8,68) <sup>b</sup>	0,892	Stebėjimo laikotarpiais tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Žievės–šerdis diferenciacija	1,18 (2,29) <sup>c</sup>	-0,11 (5,79)	0,504	3,59 (2,82) <sup>c</sup>	2,84 (1,93)	0,404	2,55 (2,61)	2,41 (4,05)	0,683	< 0,05 <sup>a,b</sup>  < 0,05 <sup>c</sup>

### 7.2.2.1 lentelės

	Transplantuoti pacientai (10–15 para)		p	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)		p	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)		p
	Normovolemija (n = 23)	Hipervolemija (n = 11)		Normovolemija (n = 20)	Hipervolemija (n = 10)		Normovolemija (n = 19)	Hipervolemija (n = 8)	
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1981,64 (102,05)	0,182	1976,13 (108,65)	1985,13 (108,65)	0,863	1953,97 (96,96)	1902,93 (87,41)	0,605
	Šerdis	1901,81 (97,15)	0,335	1905,7 (84,92)	1892,0 (110,15)	0,735	1927,94 (73,06)	1872,36 (46,15)	0,367
	Žievės–šerdis diferenciacija	79,81 (45,60) <sup>d</sup>	0,072	70,43 (56,27) <sup>d,e</sup>	93,25 (62,94)	0,346	26,03 (75,00) <sup>e</sup>	30,57 (72,90)	0,807

<sup>a</sup> Hipervoleminės grupės T2 inksto šerdis reikšmė 10–15 para po IT vs. T2 inksto šerdis reikšmė 3 mėn. po IT (p = 0,031); <sup>b</sup> Hipervoleminės grupės T2 inksto šerdis reikšmė 10–15 para po IT vs. T2 inksto šerdis reikšmė 12 mėn. po IT (p = 0,044); <sup>c</sup> Normovoleminės grupės T2 inksto ŽSD reikšmė 10–15 para po IT vs. T2 inksto ŽSD reikšmė 3 mėn. po IT (p = 0,038); <sup>d</sup> Normovoleminės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė 10–15 para po IT vs. ADC inksto ŽSD reikšmė 3 mėn. po IT (p = 0,022); <sup>e</sup> Normovoleminės grupės ADC inksto ŽSD reikšmė 3 mėn. po IT vs. ADC inksto ŽSD reikšmė 12 mėn. po IT (p = 0,028). Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

**7.2.2.2 lentelė. Transplantuotų inkstų MRT struktūrų analizė skirtingais stebėjimo laikotarpiais, pacientus suskirsčius pagal PUG tyrimu nustatytą volelijos būklę**

	Transplantuoti pacientai (10–15 para)		p	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)		p	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)		p	
	Normovo-lemija (n = 16)	Hipervo-lemija (n = 18)		Normovo-lemija (n = 26)	Hipervo-lemija (n = 4)		Normovo-lemija (n = 27)	Hipervo-lemija (n = 0)		
T1 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1623,05 (152,42)	1522,75 (248,54)	0,172	1546,39 (135,45)	1590,00 (86,75)	0,617	1536,68 (148,89)	–	Stebėjimo laikotarpiai tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Šerdis	1787,15 (176,05)	1642,36 (256,76)	0,067	1704,71 (149,02)	1746,20 (33,89)	0,883	1692,30 (178,22)	–	Stebėjimo laikotarpiai tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Žievės-šerdis diferenciacija	-164,11 (76,24)	-119,61 (52,83)	0,054	-158,32 (46,75)	-156,20 (58,78)	0,791	-155,62 (59,67)	–	Stebėjimo laikotarpiai tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
T2 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	81,28 (7,36)	77,07 (14,39)	0,319	79,09 (7,81)	81,40 (3,59)	0,298	77,21 (6,73)	–	Stebėjimo laikotarpiai tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Šerdis	81,80 (8,07) <sup>a,b</sup>	75,99 (11,09)	0,108	75,74 (6,62) <sup>a</sup>	78,10 (3,19)	0,177	74,46 (7,25) <sup>b</sup>	–	< 0,05 <sup>a,b</sup>
	Žievės-šerdis diferenciacija	-0,52 (4,56) <sup>c</sup>	1,08 (5,29)	0,376	3,34 (2,72) <sup>c</sup>	3,29 (0,97)	0,791	2,75 (2,9)	–	< 0,05 <sup>c</sup>

### 7.2.2.2 lentelės tęsinys

	Transplantuoti pacientai (10–15 para)		p	Transplantuoti pacientai (po 3 mėn.)		p	Transplantuoti pacientai (po 12 mėn.)		p	
	Normovo-lemija (n = 16)	Hipervo-lemija (n = 18)		Normovo-lemija (n = 26)	Hipervo-lemija (n = 4)		Normovo-lemija (n = 27)	Hipervo-lemija (n = 0)		
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1974,16 (96,85)	1886,08 (310,79)	0,143	1975,65 (118,36)	2002,00 (143,09)	0,702	1955,22 (106,06)	–	Stebėjimo laikotarpiu tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Šerdis	1916,28 (80,50)	1856,56 (204,17)	0,141	1899,94 (96,64)	1908,88 (67,66)	0,837	1912,54 (78,43)	–	Stebėjimo laikotarpiu tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta
	Žievės–šerdis diferenciacija	57,68 (55,01)	29,53 (129,87)	0,212	75,71 (44,90)	93,13 (126,26)	0,391	42,68 (82,44)	–	Stebėjimo laikotarpiu tarp grupių statistškai reikšmingų skirtumų nepastebėta

<sup>a</sup> Normovoleminės grupės T2 inksto šerdies reikšmė 10–15 parą po IT vs. T2 inksto šerdies reikšmė 3 mėn. po IT ( $p = 0,010$ ); <sup>b</sup> Normovoleminės grupės T2 inksto šerdies reikšmė 10–15 parą po IT vs. T2 inksto šerdies reikšmė 12 mėn. po IT ( $p = 0,039$ ); <sup>c</sup> Normovoleminės grupės T2 inksto ŽŠD reikšmė 10–15 parą po IT vs. T2 inksto ŽŠD reikšmė 3 mėn. po IT ( $p = 0,036$ ). Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

Atlikus palyginamąją analizę, reikšmingos kūno volemijos įtakos transplantuotų inkstų struktūriniais parametrams MRT sekose nenustatyta nei ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, nei po 3 mėnesių, nei po 12 mėnesių po IT. Tačiau nustatytas statistiškai reikšmingas T2 sekose apskaičiuotų ŽŠD padidėjimas normovolemijos (pagal BIA ir PUG tyrimus) grupėse po 3 mėnesių, lyginant su 10–15 parų laikotarpiu.

Kiti pastebėti pokyčiai, pavyzdžiui, ADC sekose užfiksuotas ŽŠD kitimas normovolemijos grupėje viso stebėjimo laikotarpiu, nėra lengvai paaiškinami. Tikėtina, kad volemijos poveikis šiems parametrams yra nedidelis, o reikšmingesnę vaidmenį gali turėti išeminio-reperfuzinio sindromo pasekmės, tokios kaip ląstelių paburkimas, kapiliarų pralaidumo padidėjimas ir regresavimas bei ankstyvųjų fibrozių pokyčių formavimasis.

### 7.2.3. Transplantuotų inkstų MRT struktūrų koreliacija su funkciniais rodikliais ir morfologiniais transplantuotų inkstų biopsijos radiniais

Ankstyvuojų laikotarpiu po IT į tyrimą buvo įtraukti 34 pacientai. Iš jų 20 recipientų nustatyta IGF, o 14 – SGF + DGF. Recipientų ir donorų charakteristikų palyginimas tarp šių dviejų grupių pateiktas 7.2.3.1 lentelėje. Pažymėtina, kad IGF grupei būdinga statistiškai reikšmingai trumpesnė šaltosios išemijos trukmė inkstui konservavuoti.

*7.2.3.1 lentelė. Demografinių ir klinikinių duomenų palyginimas atsižvelgiant į transplantuoto inksto funkciją ankstyvuojų potransplantaciniu laikotarpiu*

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
<b>Recipientai</b>	<b>n = 20</b>	<b>n = 14</b>	
Lytis (vyrai) (proc.)	15 (44,1)	10 (29,4)	0,816
Amžius (metai)	45,2(15,22)	44,64 (11,09)	0,279
Pakaitinės inkstų terapijos trukmė (mėn.)	28,5 (5–51,75)	13 (13–50,75)	0,148
ŽLA nesutapimų skaičius	3 (1–3)	3 (1–3)	0,457
Inkstų ligos (proc.)	Lėtinis glomerulonefritas: 5 atvejai (25 proc.) Diabetinė nefropatija: 1 atvejis (5 proc.) Autosominė dominantinė policistinė inkstų liga: 4 atvejai (20 proc.) Hipertenzinė nefropatija: 1 atvejis (5 proc.) Kitos ligos: 9 atvejai (45 proc.)	Lėtinis glomerulonefritas: 1 atvejis (7,1 proc.) Diabetinė nefropatija: 1 atvejis (7,1 proc.) Autosominė dominantinė policistinė inkstų liga: 2 atvejai (14,3 proc.) Hipertenzinė nefropatija: 2 atvejai (14,3 proc.) Kitos ligos: 8 atvejai (57,1 proc.)	

### 7.2.3.1 lentelės tęsinys

	IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
Recipientai	n = 20	n = 14	
Imunosupresiniai vaistai	Metilprednizolonas: 100 proc. Mikofenolato mofetilis: 100 proc. Takrolimuzas: 100 proc. <b>Indukcinė terapija:</b> Prieš-timocitiniai globulinai: 1 atvejis (5 proc.) INN-basilikumabas: 19 atvejų (95 proc.)	Metilprednizolonas: 100 proc. Mikofenolato mofetilis: 100 proc. Takrolimuzas: 100 proc. <b>Indukcinė terapija:</b> Prieš-timocitiniai globulinai: 2 atvejai (14,3 proc.) INN- basilikumabas: 12 atvejų (85,7 proc.)	
sKr prieš IT (µmol/l)	756 (606,25–1100)	678 (420,5–923,5)	0,416
aGFG 3 dienos po IT (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	72,6 (31,55)	19,5 (18,25)	<0,001
aGFG 7 dienos po IT (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	63,5 (31,99)	31,43 (23,89)	0,003
aGFG išleidimo diena (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	67,35 (21,65)	52,07 (26,62)	0,08
aGFG 3 mėn. po IT (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	61,36 (18,35)	53,04 (23,28)	0,260
aGFG 12 mėn. po IT (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	62,58 (11,35)	57,58 (20,10)	0,422
<b>Donorai</b>			
Amžius (metai)	47,65 (15,93)	54,36 (10,43)	0,178
Išplėstinių kriterijų donorai <sup>2</sup> (proc.)	7 (0,35)	7 (0,50)	0,382
Šaltos išemijos trukmė (min.)	717,85 (193,68)	919,14 (240,28)	0,011

<sup>1</sup> IGF, SGF ir DGF nustatymas atliktas pagal šią formulę: skirtumas tarp sKr koncentracijos transplantacijos metu (0 val.) ir 7 parą po transplantacijos, padalytas iš pradinės (0 val.) sKr koncentracijos. Pacientams, kuriems nereikėjo hemodializės (HD), SGF (lėta transplantuoto inksto funkcija) buvo apibrėžta kaip kreatinino sumažėjimo santykis < 0,7, o IGF (greita transplantuoto inksto funkcija) – ≥ 0,7. DGF (vėluojanti transplantuoto inksto funkcija) buvo apibrėžta kaip bent vienos HD procedūros atlikimas per 7 dienas po transplantacijos. <sup>2</sup> Išplėstinių kriterijų donoras (ang. Expanded Criteria Donor, ECD) – vyresni nei 60 m. donorai arba 50–59 m. donorai, kuriems nustatyti bent du iš nurodytų pokyčių: 1) kraujagyslinės patologijos nulemta galvos smegenų mirtis; 2) sergamumas arterine hipertenzija; 3) sKr kiekis kraujyje daugiau nei 135 µmol/l. Duomenys pateikiami kaip skaičius (proc.), vidurkis (standartinis nuokrypis) arba mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).

MRT tyrimas, atliktas 10–15 parą, trečią mėnesį ir praėjus 12 mėn. po IT, neatskleidė statistiškai reikšmingų skirtumų tarp IGF ir SGF + DGF grupių (7.2.3.2 lentelė).

**7.2.3.2 lentelė.** *Transplantuotų inkstų struktūrų MRT įverčių palyginimas tarp pacientų su gera ir vėluojančia atsistatyti transplantato funkcija stebėjimo laikotarpiu*

		IGF <sup>1</sup>	SGF + DGF <sup>1</sup>	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 10–15 parą po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 20</b>	<b>n = 14</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1619,95 (119,72)	1498,52 (289,57)	0,157
	Šerdis	1767,35 (118,23)	1629,28 (321,13)	0,144
	ŽŠD <sup>2</sup>	-147,40 (70,44)	-130,76 (64,97)	0,489
T2 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	78,71 (6,31)	79,72 (17,27)	0,818
	Šerdis	78,95 (7,06)	78,57 (13,88)	0,921
	ŽŠD <sup>2</sup>	0,23 (4,40)	1,15 (5,78)	0,456
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1970,10 (98,85)	1866,71 (348,04)	0,297
	Šerdis	1925,10 (81,30)	1826,89 (220,32)	0,131
	ŽŠD <sup>2</sup>	45,00 (60,08)	39,82 (144,15)	0,886
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 18</b>	<b>n = 12</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1536,57 (129,72)	1575,66 (131,68)	0,428
	Šerdis	1706,17 (156,15)	1716,35 (116,53)	0,849
	ŽŠD <sup>2</sup>	-169,60 (46,62)	-140,69 (44,76)	0,102
T2 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	78,62 (6,42)	80,56 (8,82)	0,490
	Šerdis	75,31 (5,28)	77,18 (7,66)	0,434
	ŽŠD <sup>2</sup>	3,38 (2,46)	3,31 (2,68)	0,941
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	2003,04 (132,30)	1963,25 (111,17)	0,381
	Šerdis	1905,45 (105,03)	1898,25 (86,01)	0,838
	ŽŠD <sup>2</sup>	97,58 (54,69)	65,00 (58,79)	0,138
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 15</b>	<b>n = 12</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1520,39 (117,99)	1557,05 (184,03)	0,059
	Šerdis	1686,31 (145,12)	1699,79 (219,45)	0,277
	ŽŠD <sup>2</sup>	-165,91 (62,17)	-142,75 (56,31)	0,427
T2 relaksacijos laikų žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	76,14 (5,79)	78,56 (7,80)	0,323
	Šerdis	73,86 (6,07)	75,22 (8,73)	0,486
	ŽŠD <sup>2</sup>	2,28 (3,15)	3,33 (2,72)	0,347
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1934,53 (106,59)	1981,08 (103,99)	0,581
	Šerdis	1895,03 (69,80)	1934,42 (86,02)	0,217
	ŽŠD <sup>2</sup>	39,50 (90,23)	46,67 (75,31)	0,981

<sup>1</sup> IGF, SGF ir DGF nustatymas atliktas pagal šią formulę: skirtumas tarp sK<sub>r</sub> koncentracijos transplantacijos metu (0 val.) ir 7 parą po transplantacijos, padalytas iš pradinės (0 val.) sK<sub>r</sub> koncentracijos. Pacientams, kuriems nereikėjo hemodializės (HD), SGF (lėta transplantuoto inksto funkcija) buvo apibrėžta kaip kreatinino sumažėjimo santykis < 0,7, o IGF (greita transplantuoto inksto funkcija) – ≥ 0,7. DGF (vėluojantis transplantuoto inksto funkcija) buvo apibrėžta kaip bent vienos HD procedūros atlikimas per 7 dienas po transplantacijos. <sup>2</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

Tačiau T1 ŽSD vertės 10–15 parą buvo statistiškai reikšmingai geresnės pacientų, kurių išrašymo metu aGFG buvo  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (–164,09 (62,44) ms, palyginus su –117,00 (66,23) ms, p = 0,041). Ši tendencija išliko ir praėjus trims mėnesiams po transplantacijos – T1 ŽSD reikšmės ir toliau buvo geresnės toje pačioje grupėje (–191,47 (47,60) ms, palyginus su –138,68 (35,70) ms, p = 0,002). Dvyliką mėnesių skirtumas išnyko. Kiti MRT parametrai šiuo laikotarpiu statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių neparodė. Be to, ADC ŽSD vertės po trijų mėnesių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo išlikusi geresnė, buvo didesnės (106,54 (38,4), palyginti su 61,53 (62,46), p = 0,04). 12 mėn. MRT sekų inkstų struktūrų įverčiai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (7.2.3.3 lentelė).

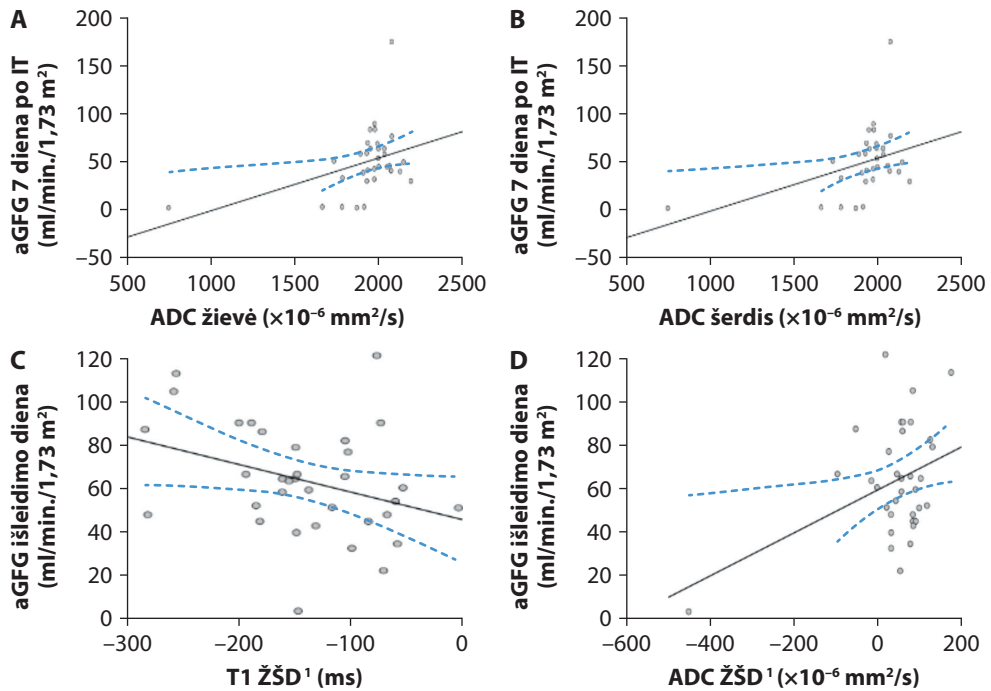
**7.2.3.3 lentelė.** *Transplantuotų inkstų struktūrų MRT įverčių palyginimas stebėjimo laikotarpiu pacientų su gera ir sutrikusia transplantato funkcija*

		aGFG $\geq 60$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	aGFG $< 60$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 10–15 parą po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 17</b>	<b>n = 17</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1594,28 (139,47)	1545,62 (268,38)	0,512
	Šerdis	1758,37 (149,10)	1662,62 (288,27)	0,236
	ŽSD <sup>1</sup>	–164,09 (62,44)	–117,00 (66,23)	0,041
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	81,95 (8,42)	76,07 (13,82)	0,160
	Šerdis	80,66 (8,26)	76,82 (11,59)	0,295
	ŽSD <sup>1</sup>	1,29 (1,76)	–0,75 (6,82)	0,278
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1980,5 (108,62)	1874,56 (312,67)	0,196
	Šerdis	1926,24 (99,76)	1843,08 (196,54)	0,130
	ŽSD <sup>1</sup>	54,26 (66,44)	31,47 (128,43)	0,520
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 11</b>	<b>n = 19</b>	
T1 žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1569,44 (98,76)	1542,23 (146,27)	0,589
	Šerdis	1760,91 (101,02)	1680,91 (152,38)	0,132
	ŽSD <sup>1</sup>	–191,47 (47,60)	–138,68 (35,70)	0,002
T2 žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	79,38 (5,83)	79,39 (8,31)	0,997
	Šerdis	76,04 (5,87)	76,07 (6,67)	0,989
	ŽSD <sup>1</sup>	3,35 (1,96)	3,33 (2,89)	0,981
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	2034,59 (94,61)	1947,08 (122,74)	0,051
	Šerdis	1928,05 (78,43)	1885,55 (98,15)	0,231
	ŽSD <sup>1</sup>	106,55 (38,65)	61,52 (62,46)	0,040

### 7.2.3.3 lentelės tęsinys

		aGFG $\geq 60$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	aGFG $< 60$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	p
<i>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</i>				
Recipientai		n = 11	n = 16	
T1 žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	1533,44 (199,25)	1538,92 (109,29)	0,716
	Šerdis	1695,66 (248,66)	1689,99 (117,54)	0,451
	ŽŠD <sup>1</sup>	-162,22 (80,38)	-151,07 (42,54)	0,544
T2 žemėlapio reikšmės (ms)	Žievė	76,02 (7,59)	78,03 (6,19)	0,451
	Šerdis	73,33 (8,61)	75,24 (6,34)	0,272
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,69 (1,42)	2,79 (3,72)	0,693
ADC žemėlapio reikšmės ( $\times 10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1954,32 (98,68)	1955,84 (114,04)	0,824
	Šerdis	1900,64 (90,78)	1920,72 (70,67)	0,512
	ŽŠD <sup>1</sup>	53,68 (63,84)	35,13 (94,41)	0,521

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).



**7.2.3.1 pav.** Pearson koreliacija tarp aGFG 7 dieną po IT ir ADC žievės reikšmių (**A**), ADC šerdis reikšmių (**B**), T1 žemėlapio žievės ir šerdis diferenciacijos (ŽŠD<sup>1</sup>) (**C**), ADC ŽŠD<sup>1</sup> (**D**), atliktų 10–15 parą po IT ir aGFG išrašymo dieną

Mėlyna punktyrinė linija – pasikliautinas intervalas.

Koreliacinė analizė parodė teigiamą ryšį tarp aGFG 7 parą po IT ir ADC žievės ( $r = 0,401$ ,  $p = 0,019$ ) bei ADC šerdies ( $r = 0,517$ ,  $p = 0,002$ ) reikšmių. Taip pat nustatyta reikšminga Pearson koreliacija tarp aGFG išrašymo metu ir T1 ŽSD reikšmės ( $r = -0,338$ ,  $p = 0,05$ ) bei ADC ŽSD reikšmės ( $r = 0,392$ ,  $p = 0,022$ ) (žr. 7.2.3.1 pav.). Pearson koreliacinė analizė neatskleidė reikšmingos koreliacijos tarp aGFG stebėjimo laikotarpiu ir 12 mėn. atlikto MRT sekų.

Analizuojant pacientų grupes pagal albuminurijos ir proteinurijos lygį po 3 mėnesių, reikšmingų skirtumų tarp grupių inkstų struktūrinuose pokyčiuose MRT sekose stebėjimo laikotarpiu nenustatyta. Išsamesni duomenys pateikti 7.2.3.4 ir 7.2.3.5 lentelėse. Koreliacinė analizė statistiškai reikšmingų sąsajų tarp trečio mėn. albuminurijos, proteinurijos lygių ir MRT tyrimais nustatytų struktūrinių transplantato parametrų stebėjimo laikotarpiu neparodė.

**7.2.3.4 lentelė.** *Magnetinio rezonanso tomografijos 3 ir 12 mėn. duomenų tiriamųjų grupių palyginimas pagal albumino ir kreatinino santykį (AKR), praėjus 3 mėnesiams po inksto transplantacijos*

		AKR < 3 mg/mmol	AKR ≥ 3 mg/mmol	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 14</b>	<b>n = 16</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1569,18 (127,06)	1537,35 (134,25)	0,512
	Šerdis	1726,73 (129,89)	1695,83 (150,15)	0,555
	ŽSD <sup>1</sup>	-157,53 (49,74)	-158,48 (46,79)	0,957
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	79,05 (8,50)	79,69 (6,53)	0,817
	Šerdis	76,05 (7,34)	76,07 (5,44)	0,993
	ŽSD <sup>1</sup>	3,00 (2,61)	3,63 (2,54)	0,515
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	2012,25 (100,39)	1950,22 (130,19)	0,160
	Šerdis	1920,29 (92,85)	1884,38 (91,57)	0,296
	ŽSD <sup>1</sup>	91,96 (43,88)	65,84 (67,90)	0,229
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 14</b>	<b>n = 13</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1493,57 (151,11)	1583,12 (137,08)	0,116
	Šerdis	1662,81 (204,16)	1724,06 (146,80)	0,550
	ŽSD <sup>1</sup>	-169,24 (74,14)	-140,94 (36,17)	0,202
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	76,12 (6,91)	78,39 (6,60)	0,458
	Šerdis	73,10 (6,97)	75,93 (7,53)	0,280
	ŽSD <sup>1</sup>	3,02 (3,41)	2,46 (2,50)	0,458
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1960,46 (113,51)	1949,58 (101,73)	0,867
	Šerdis	1911,32 (92,99)	1913,85 (62,90)	0,756
	ŽSD <sup>1</sup>	49,14 (63,75)	35,73 (101,10)	0,519

<sup>1</sup>ŽSD – žievės–šerdies diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

**7.2.3.5 lentelė.** Magnetinio rezonanso tomografijos 3 ir 12 mėn. tiriamųjų grupių duomenų palyginimas pagal baltymo ir kreatinino santykį (PKR), praėjus 3 mėnesiams po inksto transplantacijos

		PKR < 15 mg/mmol	PKR ≥ 15 mg/mmol	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 11</b>	<b>n = 19</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1549,95 (122,06)	1553,51 (137,18)	0,944
	Šerdis	1708,25 (136,83)	1711,39 (144,78)	0,954
	ŽŠD <sup>1</sup>	158,29 (42,89)	157,88 (59,88)	0,982
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	80,08 (9,29)	79,00 (6,29)	0,708
	Šerdis	76,88 (8,13)	75,58 (5,12)	0,597
	ŽŠD <sup>1</sup>	3,20 (2,89)	3,42 (2,41)	0,827
ADC žemėlapių reikšmės (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1994,50 (110,25)	1970,29 (126,58)	0,602
	Šerdis	1915,00 (90,99)	1893,11 (94,67)	0,541
	ŽŠD <sup>1</sup>	79,50 (44,10)	77,18 (66,58)	0,919
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 14</b>	<b>n = 13</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1479,91 (169,12)	1575,72 (123,97)	0,101
	Šerdis	1639,12 (213,64)	1735,33 (140,63)	0,133
	ŽŠD <sup>1</sup>	-149,80 (66,69)	-159,61 (56,25)	0,683
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	75,67 (7,05)	78,27 (6,52)	0,333
	Šerdis	72,92 (7,69)	75,52 (6,98)	0,370
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,75 (2,96)	2,75 (3,06)	0,999
ADC žemėlapių reikšmės (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1936,23 (114,93)	1969,28 (101,22)	0,451
	Šerdis	1898,09 (88,37)	1922,47 (72,11)	0,438
	ŽŠD <sup>1</sup>	38,14 (71,67)	45,81 (91,33)	0,817

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

Praėjus vieniems metams po IT, pacientams, kurių AKR buvo ≥ 3 mg/mmol, nustatytos statistiškai reikšmingai blogesnės T1 ŽŠD reikšmės, palyginus su pacientais, kurių AKR buvo < 3 mg/mmol (-130,55 ms [-146,69; -106,96 ms] vs. -189,19 ms [-255,65; -129,01 ms], p = 0,009). Kitose MRT sekose reikšmingų skirtumų nenustatyta. Išsami analizė pateikta 7.2.3.6 lentelėje.

**7.2.3.6 lentelė.** Magnetinio rezonanso tomografijos tiriamųjų grupių duomenų palyginimas pagal albumino ir kreatinino santykį (AKR), praėjus vieniems metams po inksto transplantacijos

		AKR < 3 mg/mmol	AKR ≥ 3 mg/mmol	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 14</b>	<b>n = 13</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1561,44 (1477,67–1619,28)	1524,68 (1500,01–1651,92)	0,905
	Šerdis	1743,02 (1665,90–1810,56)	1666,02 (1572,19–1783,74)	0,239
	ŽŠD <sup>1</sup>	-189,19 (-255,65–(-129,01))	-130,55 (-146,69–(-106,96))	0,009
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	75,50 (72,35–82,93)	76,16 (72,81–82,48)	0,981
	Šerdis	73,43 (70,28–79,54)	74,30 (69,83–77,59)	0,943
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,43 (1,22–3,13)	3,28 (0,12–3,90)	0,961
ADC žemėlapių reikšmės (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1962,50 (1937,70–2045,75)	1915,50 (1873,50–1975,00)	0,094
	Šerdis	1913,50 (1866,13–1997,75)	1888,00 (1859,50–1922,50)	0,239
	ŽŠD <sup>1</sup>	63,25 (40,25–88,13)	15,00 (-28,00–61,50)	0,225

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).

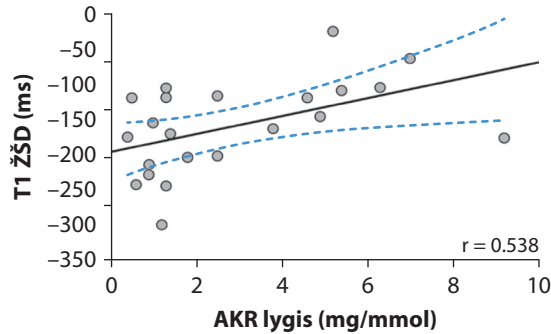
Pacientams, kurių PKR po vieno metų po IT buvo ≥15 mg/mmol, nustatytos statistiškai reikšmingai blogesnės T1 ŽŠD reikšmės, palyginus su pacientais, kurių PKR buvo <15 mg/mmol (-130,55 ms [-157,05; -108,44 ms] vs. -173,49 ms [-210,95; -146,60 ms], p = 0,047). Kitose MRT sekose reikšmingų skirtumų nenustatyta. Išsami analizė pateikta 7.2.3.7 lentelėje.

**7.2.3.7 lentelė.** Magnetinio rezonanso tomografijos tiriamųjų grupių duomenų palyginimas pagal baltymo ir kreatinino santykį (PKR), praėjus vieniems metams po inksto transplantacijos

		PKR < 15 mg/mmol	PKR ≥ 15 mg/mmol	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 12</b>	<b>n = 15</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1561,44 (1484,73–1612,03)	1524,68 (1478,14–1637,73)	0,981
	Šerdis	1743,02 (1655,43–1808,87)	1671,43 (1595,15–1790,52)	0,373
	ŽŠD <sup>1</sup>	-173,49 (-210,95–(-146,60))	-130,55 (-157,05–(-108,44))	0,047
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	77,87 (73,97–83,25)	75,56 (71,19–80,05)	0,347
	Šerdis	76,69 (71,46–80,82)	71,34 (69,41–76,50)	0,217
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,43 (1,06–2,82)	3,28 (0,94–4,06)	0,435
ADC žemėlapių reikšmės (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Žievė	1961,75 (1901,88–2063,63)	1957,50 (1884,25–2003,50)	0,510
	Šerdis	1912,50 (1862,88–2005,25)	1901,50 (1858,50–1933,00)	0,323
	ŽŠD <sup>1</sup>	55,75 (2,75–87,38)	39,00 (0,00–103,00)	0,961

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).

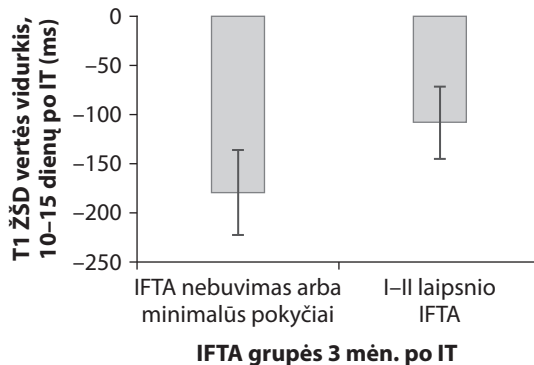
Spearmano koreliacinė analizė parodė vidutinio stiprumo teigiamą koreliaciją tarp T1 ŽSD reikšmių, praėjus vieniems metams po IT ir AKR tuo pačiu laikotarpiu ( $r = 0,538$ ,  $p = 0,010$ ) (7.2.3.2 pav.). Kitose MRT sekose reikšmingos koreliacijos tarp albuminurijos, proteinurijos lygių ir MRT parametrų nenustatyta.



**7.2.3.2 pav.** Albumino ir kreatinino santykio (AKR) koreliacija su T1 žievės–širdies diferenciacija (ŽSD), praėjus vieniems metams po inksto transplantacijos

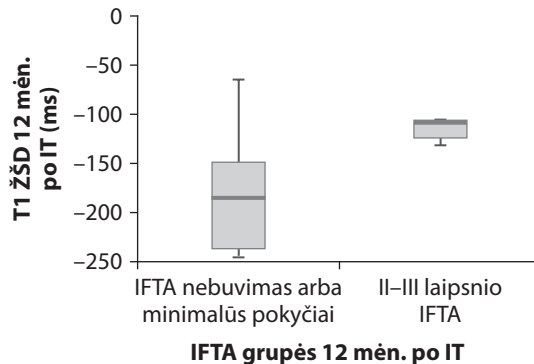
Grupių palyginimas pagal IFTA įvertinimą nulinėje biopsijoje neparodė statistiškai reikšmingų skirtumų tarp MRT T1, T2 ir ADC žemėlapių verčių, praėjus 10–15 dienų, 3 ir 12 mėnesių po IT (žr. 7.2.3.8 lentelę).

Tačiau T1 ŽSD vertės, gautos praėjus 10–15 dienų po IT, grupės be IFTA pokyčių arba su minimaliais pokyčiais ( $n = 11$ ), buvo žymiai geresnės, palyginus su I–II laipsnio IFTA grupe ( $n = 11$ ), remiantis histologiniu įvertinimu, praėjus 3 mėnesiams po IT ( $-179,56 \pm 64,59$  ms vs.  $-108,34 \pm 54,88$  ms,  $p = 0,011$ ) (7.2.3.3 pav., žr. 7.2.3.9 lentelę).



**7.2.3.3 pav.** MRT praėjus 10–15 dienų po IT T1 žievės ir širdies diferenciacijos; (ŽSD) reikšmių skirtumas tarp IFTA grupių praėjus 3 mėnesiams po inksto transplantacijos

Grupių palyginimas pagal IFTA įvertinimą praėjus 12 mėn. po IT biopsijoje parodė, kad II–III laipsnio IFTA grupėje T1 ŽŠD vertės praėjus 12 mėn. po IT buvo statistiškai žymiai blogesnės, palyginus su pacientų be IFTA arba turinčių tik minimalius pokyčius ( $-108,44$  [ $-122,96$ ;  $-106,10$  ms] vs.  $-215,16$  [ $-244,14$ ;  $-151,04$  ms],  $p = 0,029$ ). Kiti MRT sekų rodikliai reikšmingų skirtumų neparodė (7.2.3.4 pav., žr. 7.2.3.9 lentelę).



**7.2.3.4 pav.** MRT praėjus 12 mėn. po IT T1 žievės ir širdies diferenciacijos; (ŽŠD) reikšmių skirtumas tarp IFTA grupių praėjus 12 mėnesių po inksto transplantacijos

Statistinė analizė neparodė reikšmingos koreliacijos tarp MRT parametrų (T1, T2 relaksacijos laikų žemėlapiu ir ADC verčių) ir Banff klasifikacijos kintamųjų (IFTA baltų sumos, intersticiumo fibrozės balo ir kanalėlių atrofijos balo) (7.2.3.5 pav.).

<b>A</b>	IFTA sumos balas	0,213	0,169	0,018	0,295	0,272	-0,011	0,053	-0,098	0,417
	Intersticiumo fibrozė (ci balas)	0,146	0,098	0,059	0,302	0,302	-0,019	0,029	-0,088	0,341
	Kanalėlių atrofija (ct balas)	0,167	0,167	-0,074	0,054	0,011	0,011	0,056	-0,037	0,223
		Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD
	T1 žemėlapiro reikšmės (ms)			T2 žemėlapiro reikšmės (ms)			ADC žemėlapiro reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )			
<b>B</b>	IFTA sumos balas	0,219	0,313	0,052	0,224	0,218	0,092	0,115	0,084	-0,023
	Intersticiumo fibrozė (ci balas)	0,131	0,238	0,029	0,058	0,073	0,063	0,146	0	0,034
	Kanalėlių atrofija (ct balas)	0,208	0,279	0,064	0,279	0,279	0,064	0,036	0,093	-0,093
		Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD
	T1 žemėlapiro reikšmės (ms)			T2 žemėlapiro reikšmės (ms)			ADC žemėlapiro reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )			
<b>C</b>	IFTA sumos balas	0,238	-0,187	0,419	0,299	0,388	-0,135	-0,055	-0,202	-0,145
	Intersticiumo fibrozė (ci balas)	0,24	-0,23	0,476	0,275	0,406	-0,154	-0,08	-0,242	-0,16
	Kanalėlių atrofija (ct balas)	0,246	-0,037	0,265	0,323	0,347	-0,131	-0,118	-0,101	-0,233
		Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD	Žievė	Šerdis	ŽSD
	T1 žemėlapiro reikšmės (ms)			T2 žemėlapiro reikšmės (ms)			ADC žemėlapiro reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )			

### 7.2.3.5 pav. Spearmano šilumos koreliacijos žemėlapis (angl. heatmap)

Spalvų intensyvumas atspindi koreliacijos koeficiento ( $r$ ) stiprumą ir kryptį tarp vaizdinimo parametrų ir histologinių rodiklių (**A** – nulinė biopsija ir 10–15 paros MRT po IT; **B** – 3 mėn. protokolinė biopsija ir 3 mėn. MRT po IT; **C** – 12 mėn. protokolinė biopsija ir 12 mėn. MRT po IT) (nurodytos  $r$  – reikšmės,  $p > 0,05$ ).

- **Raudona spalva** žymi **teigiamą koreliaciją** – ku intensyvesnė spalva, tuo stipresnis teigiamas ryšys tarp kintamųjų.
- **Violetinė spalva** žymi **neigiamą koreliaciją** – ku intensyvesnė spalva, tuo stipresnis neigiamas ryšys.
- **Šviesesni atspalviai** ( tiek raudonos, tiek violetinės) rodo **silpnesnę koreliaciją**, artimą nuliui.
- **Tamsesni atspalviai** rodo **stipresnę koreliaciją**, artimą  $\pm 1$ .

**7.2.3.8 lentelė.** Magnetinio rezonanso tyrimų rezultatų analizė, recipientus suskirsčius pagal nulinės biopsijos IFTA grupes

		IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai	I laipsnio IFTA	p
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 10–15 parą po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 28</b>	<b>n = 5</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1596,21 (1504,39–1662,33)	1731,59 (1618,40–1803,55)	0,247
	Šerdis	1756,48 (1588,75–1830,30)	1881,54 (1723,73–1953,02)	0,364
	ŽŠD <sup>1</sup>	-142,44 (-181,92–(-82,37))	-149,47 (-149,95–(-105,34))	0,942
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	79,02 (74,58–82,48)	82,43 (80,78–86,30)	0,123
	Šerdis	77,72 (73,25–83,58)	82,99 (81,89–85,29)	0,157
	ŽŠD <sup>1</sup>	0,67 (-0,934–3,04)	1,25 (0,10–1,61)	0,976
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1971,75 (1920–2036,88)	1990,5 (1931–1996)	0,782
	Šerdis	1907,5 (1862,38–1979,25)	1888,5 (1854–1919)	0,609
	ŽŠD <sup>1</sup>	54,5 (24,75–83)	102 (77–117)	0,060
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 25</b>	<b>n = 5</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1564,73 (1464,34–1609,65)	1621,20 (1618,54–1678,91)	0,101
	Šerdis	1726,45 (1644,41–1751,37)	1753,16 (1749,11–1792,94)	0,201
	ŽŠD <sup>1</sup>	-168,52 (-191,01–(-138,48))	-129,25 (-134,62–(-127,92))	0,114
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	77,01 (74,64–82,75)	78,95 (78,83–80,74)	0,323
	Šerdis	75,09 (72,88–80,23)	74,83 (72,90–76,09)	0,978
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,94 (1,73–3,69)	5,94 (5,91–7,31)	0,053
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1951,50 (1900,13–2047,13)	2004 (1958–2031,5)	0,436
	Šerdis	1895,50 (1837,5–1943,38)	1876 (1874,5–1923,5)	0,758
	ŽŠD <sup>1</sup>	81,75 (47–115,25)	108 (83,5–114,5)	0,544
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 22</b>	<b>n = 5</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1524,68 (1469,21–1619,94)	1631,02 (1313,29–1760,07)	0,178
	Šerdis	1671,81 (1620,09–1790,52)	1806,97 (1391,72–1902,85)	0,340
	ŽŠD <sup>1</sup>	-146,69 (-208,87–(-119,89))	-109,93 (-188,03–(-66,17))	0,278
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	75,56 (71,97–83,32)	77,15 (70,02–84,85)	0,753
	Šerdis	71,91 (69,78–80,53)	77,25 (66,73–80,05)	0,850
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,58 (0,77–4,06)	3,28 (1,29–5,12)	0,705
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1957,50 (1878,75–2003,50)	2086,50 (1921,75–2159,50)	0,079
	Šerdis	1901,50 (1860,25–1933,00)	2001,50 (1892,75–2066,25)	0,079
	ŽŠD <sup>1</sup>	39,00 (-31,00–80,00)	61,50 (20,25–113,75)	0,447

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).

**7.2.3.9 lentelė.** Magnetinio rezonanso tyrimų rezultatų analizė, recipientus suskirsčius pagal inksto biopsijos IFTA grupes praėjus 3 mėn. po inksto transplantacijos

		IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai	I–II laipsnio IFTA	P
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 10–15 parą po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 11</b>	<b>n = 11</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1624,84 (49,33)	1552,44 (213,29)	0,478
	Šerdis	1804,40 (85,95)	1660,78 (251,33)	0,171
	ŽŠD <sup>1</sup>	-179,56 (64,59)	-108,34 (54,88)	0,016
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	80,36 (7,65)	81,97 (9,52)	0,492
	Šerdis	79,83 (8,13)	80,19 (7,72)	0,545
	ŽŠD <sup>1</sup>	0,53 (3,53)	1,77 (5,41)	0,717
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1997,73 (70,46)	1928,86 (27,64)	0,200
	Šerdis	1932,23 (55,77)	1869,64 (137,4)	0,151
	ŽŠD <sup>1</sup>	65,50 (49,54)	59,23 (61,87)	0,844
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 11</b>	<b>n = 11</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1533,71 (139,90)	1568,08 (126,07)	0,365
	Šerdis	1687,76 (170,38)	1721,02 (126,67)	0,217
	ŽŠD <sup>1</sup>	-154,05 (54,21)	-152,94 (35,46)	0,797
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	78,75 (6,89)	82,78 (8,20)	0,217
	Šerdis	75,34 (5,52)	78,88 (7,03)	0,217
	ŽŠD <sup>1</sup>	3,4 (3,38)	3,9 (2,37)	0,797
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1993,86 (105,86)	1987,05 (134,76)	0,898
	Šerdis	1908,05 (90,63)	19190,36 (103,03)	0,699
	ŽŠD <sup>1</sup>	85,82 (40,62)	67,68 (73,41)	0,694
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 10</b>	<b>n = 10</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1547,19 (146,63)	1530,71 (194,54)	0,833
	Šerdis	1734,78 (165,72)	1666,50 (235,26)	0,463
	ŽŠD <sup>1</sup>	-187,59 (47,21)	-135,79 (72,62)	0,075
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	77,49 (7,67)	77,22 (7,18)	0,936
	Šerdis	74,81 (7,80)	74,22 (6,48)	0,854
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,68 (3,27)	3,00 (2,13)	0,796
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1984,20 (65,43)	1977,90 (137,03)	0,897
	Šerdis	1928,00 (66,72)	1929,60 (87,69)	0,964
	ŽŠD <sup>1</sup>	56,20 (52,36)	48,30 (99,72)	0,827

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

**7.2.3.10 lentelė.** Magnetinio rezonanso tyrimų rezultatų analizė stebėjimo laikotarpiu, recipientus suskirsčius pagal inksto biopsijos IFTA grupes praėjus 12 mėn. po inksto transplantacijos

		IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai	II–III laipsnio IFTA	P
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 10–15 parą po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 7</b>	<b>n = 8</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1628,34 (1589,78–1667,79)	1609,95 (1500,21–1795,48)	0,536
	Šerdis	1809,74 (1751,37–1887,05)	1740,35 (1574,34–1926,77)	0,536
	ŽŠD <sup>1</sup>	-161,45 (-193,99–(-117,26))	-94,79 (-153,96–(-72,25))	0,152
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	79,25 (77,09–89,69)	80,73 (69,53–91,51)	0,710
	Šerdis	80,24 (76,21–86,49)	78,48 (73,06–83,40)	0,710
	ŽŠD <sup>1</sup>	1,17 (-0,66–2,21)	1,48 (-2,67–3,19)	1,00
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1971,00 (1905,00–2030,00)	1929,25 (1882,25–2049,00)	0,613
	Šerdis	1915,00 (1875,50–1984,50)	1868,25 (1760,75–1990,75)	0,397
	ŽŠD <sup>1</sup>	45,50 (31,50–56,50)	83,50 (26,38–112,38)	0,281
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 3 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 7</b>	<b>n = 8</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1573,59 (1462,22–1611,81)	1615,06 (1492,46–1700,79)	0,281
	Šerdis	1722,25 (1594,39–1746,43)	1749,04 (1669,31–1854,81)	0,281
	ŽŠD <sup>1</sup>	-144,33 (-179,65–(-129,08))	-140,62 (-184,00–(-130,71))	0,955
T2 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	75,95 (71,89–82,41)	79,98 (78,28–83,43)	0,152
	Šerdis	73,34 (70,33–78,51)	75,92 (74,86–82,37)	0,121
	ŽŠD <sup>1</sup>	2,98 (2,03–3,89)	3,02 (0,92–5,68)	0,779
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	2044,50 (1918,00–2105,50)	1950,00 (1841,50–2024,63)	0,189
	Šerdis	1936,00 (1862,00–1985,00)	1890,25 (1810,25–1926,13)	0,232
	ŽŠD <sup>1</sup>	108,50 (52,50–119,00)	57,00 (3,75–106,75)	0,336
<b>Struktūrinės transplantuotų inkstų MRT vertės 12 mėn. po IT</b>				
<b>Recipientai</b>		<b>n = 7</b>	<b>n = 8</b>	
T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	1519,33 (1487,08–1561,66)	1596,44 (1506,25–1640,87)	0,336
	Šerdis	1671,43 (647,78–1833,32)	1743,02 (1631,40–1769,20)	0,536
	ŽŠD <sup>1</sup>	-215,16 (-244,14–(-151,04))	-108,44 (-122,96–(-106,10))	0,029
T2 žemėlapių reikšmės (ms)	Žievė	73,73 (72,37–77,52)	77,39 (73,32–82,25)	0,613
	Šerdis	69,83 (68,51–73,55)	75,78 (71,40–78,07)	0,232
	ŽŠD <sup>1</sup>	3,90 (2,24–4,68)	2,63 (1,69–3,929)	0,336
ADC žemėlapių reikšmės ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Žievė	1962,50 (1940,50–2018,75)	1902,50 (1870,75–987,13)	0,463
	Šerdis	1908,50 (1866,75–1931,00)	1878,25 (1855,75–1924,63)	0,867
	ŽŠD <sup>1</sup>	69,50 (27,00–80,00)	23,75 (-11,13–58,13)	0,183

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).

Kartotinių MRI tyrimų analizė parodė, kad T1 žemėlapio ŽŠD reikšmės po IT tarp IFTA grupių kito skirtingai. Praėjus 12 mėn. po IT, pacientų su lengvo–vidutinio ar sunkaus laipsnio IFTA T1 ŽŠD buvo reikšmingai blogesnės nei pacientų be pokyčių arba tik su minimaliais pokyčiais ( $p = 0,029$ ). Išplėstinė analizė parodė, kad grupės II–III laipsnio IFTA viso stebėjimo laikotarpiu T1 žemėlapio ŽŠD reikšmės statistiškai reikšmingai kito ( $p = 0,034$ ), atlikus porinę Wilcoxon analizę šis pokytis buvo stebėtas tarp 10–15 paros MRT su 3 mėn. po IT MRT rezultatais ir tarp 3 mėn. MRT su 12 mėn. po IT MRT rezultatais (7.2.3.11 lentelė, 7.2.3.6 pav.).

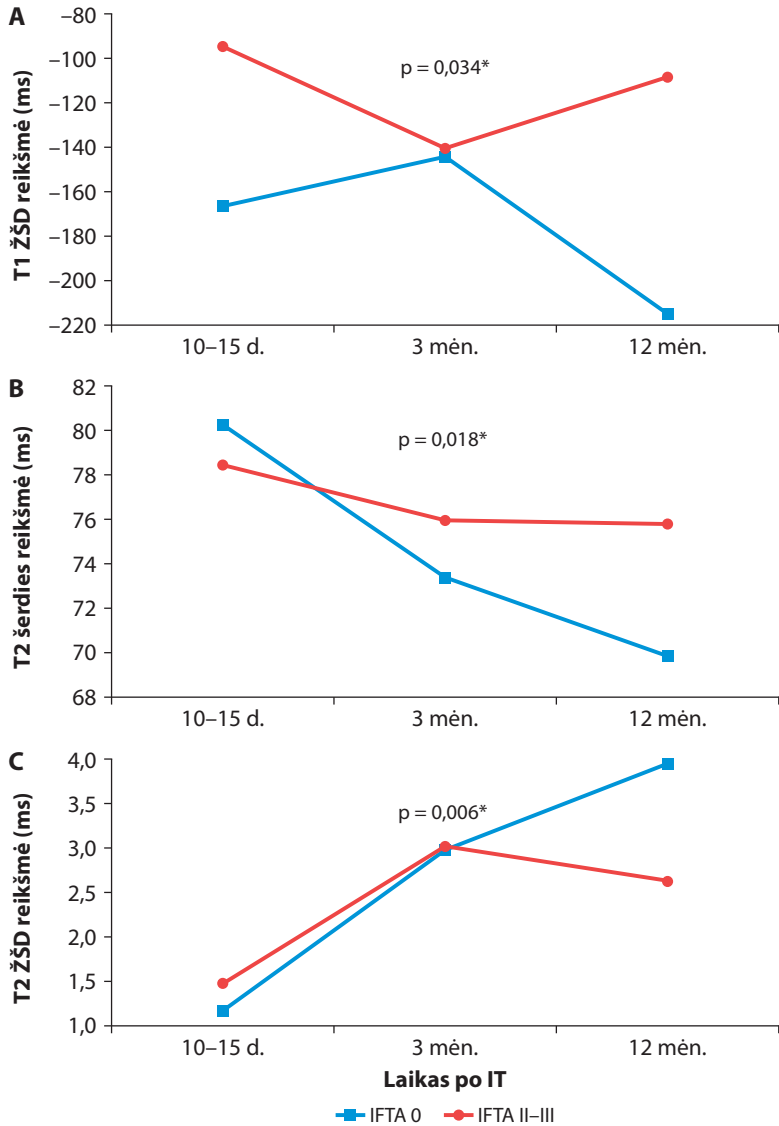
Pacientų, kurių IFTA nebuvo arba pasireiškė minimalūs pokyčiai, T2 žemėlapio šerdies ir ŽŠD parametrų reikšmės laikui bėgant taip pat reikšmingai kito, tai yra šerdies reikšmės mažėjo ir geriau diferencijavosi žievės ir šerdies skirtumas ( $p = 0,018$  ir  $p = 0,006$ ), o porinė Wilcoxon analizė atskleidė, kad statistiškai reikšmingų pokyčių pasireiškė tarp 10–15 paros ir 12 mėn. MRT įverčių. Tuo tarpu ADC parametrai reikšmingų skirtumų tarp grupių, laikui bėgant, neparodė (7.2.3.11 lentelė, 7.2.3.6 pav.).

**7.2.3.11 lentelė. MRT parametrų kaita pagal IFTA grupes po inksto transplantacijos**

Parametras	Laikas	IFTA nebuvimas arba minimalūs pokyčiai	p	II–III laipsnio IFTA	p	Reikšmingi palyginimai
T1 relaksacijos laikų žemėlapio ŽSD <sup>1</sup> reikšmė (ms)	10–15 para po IT	-166,45 (-193,99; -117,26)	> 0,1	-94,79 <sup>a</sup> (-153,96; -72,25)	0,034*	II–III laipsnio IFTA grupėje tarp a ir b, p = 0,024; b ir c, p = 0,024
	3 mėn. po IT	-144,43 (-179,65; -129,08)		-140,62 <sup>b</sup> (-184,00; -130,71)		
	12 mėn. po IT	-215,16 (-245,05; -146,69)		-108,44 <sup>c</sup> (-28,46; -105,76)		
T2 relaksacijos laikų žemėlapio šerdies reikšmė (ms)	10–15 para po IT	80,24 <sup>c</sup> (76,21; 86,50)	0,018*	78,43 (73,01; 83,40)	> 0,1	IFTA nebuvimas arba minimalių pokyčių grupėje tarp c ir d, p = 0,008
	3 mėn. po IT	73,34 (70,33; 78,51)		75,92 (74,86; 82,37)		
	12 mėn. po IT	69,83 <sup>d</sup> (67,28; 75,76)		75,78 (70,38; 79,93)		
T2 relaksacijos laikų žemėlapio ŽSD <sup>1</sup> reikšmė (ms)	10–15 para po IT	1,17 <sup>e</sup> (-0,66; 2,21)	0,006*	1,48 (-2,67; 3,19)	> 0,1	IFTA nebuvimas arba minimalių pokyčių grupėje tarp e ir f, p = 0,001
	3 mėn. po IT	2,98 (2,03; 3,90)		3,02 (0,92; 5,68)		
	12 mėn. po IT	3,90 <sup>f</sup> (1,89; 5,14)		2,63 (0,52; 3,81)		
ADC žemėlapio reikšmės: žievė, šerdis, ŽSD <sup>1</sup> ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )	Visi laikai	Nereikšminga	> 0,2	Nereikšminga	> 0,2	–

Lentelėje pateiktos p reikšmės rodo, ar kiekvienoje IFTA grupėje MRT parametrų reikšmės laikui bėgant statistškai reikšmingai kito. Jei bendroji analizė parodė reikšmingą skirtumą, buvo atlikti poriniai palyginimai. Reikšmingų palyginių analizė parodo, tarp kurių konkrečių laiko taškų pokyčiai buvo statistškai reikšmingi.

<sup>1</sup> ŽSD – žievės–šerdies diferenciacija. Duomenys pateikiami kaip mediana (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>).



**7.2.3.6 pav.** MRT parametrų kitimas skirtingais laikotarpiais po inksto transplantacijos, vertinant pagal intersticinės fibrozės ir tubulinės atrofijos (IFTA) laipsnį

**A** – T1 žemėlapio ŽŠD pokyčiai po IT; **B** – T2 žemėlapio šerdies reikšmių pokyčiai po IT; **C** – T2 žemėlapio ŽŠD pokyčiai po IT.

Grafikuose pavaizduoti T1, T2 relaksacijos laikų žemėlapių matavimų pokyčiai per tris laikotarpius (10–15 parų, 3 mėn. ir 12 mėn. po inksto transplantacijos), lyginant pacientų grupes be IFTA arba su minimaliais pokyčiais (IFTA 0) ir su II–III laipsnio IFTA (IFTA II–III). Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių pažymėti p reikšmėmis ( $p < 0,05$ ). Duomenys rodo, kad kai kurie MRT parametrai, ypač T1 relaksacijos laikų žemėlapio žievės ir šerdies diferenciacijos (ŽŠD) reikšmės bei T2 – šerdies reikšmės, keitėsi reikšmingai priklausomai nuo IFTA laipsnio ir laiko po transplantacijos. Tai rodo MRT tyrimų potencialą kaip neinvazinį biomarkerį transplantato būklei stebėti.

### 7.2.4. Transplantuotų inkstų kartotinių MRT tyrimų vertė indentifikuojant pacientus, turinčius padidėjusią lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo riziką

Remiantis 7.2.3 skyriuje pateiktais rezultatais, kuriuose parodyti reikšmingi T1 ir ADC ŽŠD skirtumai tarp pacientų, atsižvelgiant į aGFG išrašymo iš lignoninės metu, buvo atlikta MRT žymenų prognostinės vertės analizė ankstyvajai transplantato funkcijai įvertinti.

Vienveiksni linijinė regresijos analizė atskleidė statistiškai reikšmingą neigiamą ryšį tarp T1 ŽŠD reikšmės ir aGFG išrašymo iš lignoninės metu ( $\beta = -0,126$ , 95 proc. PI  $-0,240$ ;  $-0,013$ ,  $p = 0,030$ ). Tuo tarpu ADC ŽŠD reikšmė rodė teigiamą sąsają su aGFG ( $\beta = 0,095$ , 95 proc. PI  $0,015$ ;  $0,176$ ,  $p = 0,022$ ). Šie ryšiai išliko reikšmingi ir daugiaveiksni linijinėje regresijoje, koregavus pagal šaltosios išemijos laiką (7.2.4.1 lentelė).

**7.2.4.1 lentelė.** *Daugiaveiksni linijinės regresijos analizė, skirta veiksniams, susijusiems su aGFG išrašymo iš lignoninės dieną, įvertinti*

Modelis	$\beta$ koeficientas (95 proc. PI)	p
<b>1 vienveiksni analizė</b>		
T1 ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	-0,126 (-0,240; -0,013)	0,030
<b>2 vienveiksni analizė</b>		
ADC ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	0,095 (0,015; 0,176)	0,022
<b>3 daugiaveiksni analizė</b>		
T1 ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	-0,132 (-0,242; -0,022)	0,021
ADC ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	0,087 (0,013; 0,162)	0,023
Šaltos išemijos laikas (minutės)	-0,028 (-0,060; 0,005)	0,091

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–širdies diferenciacija.

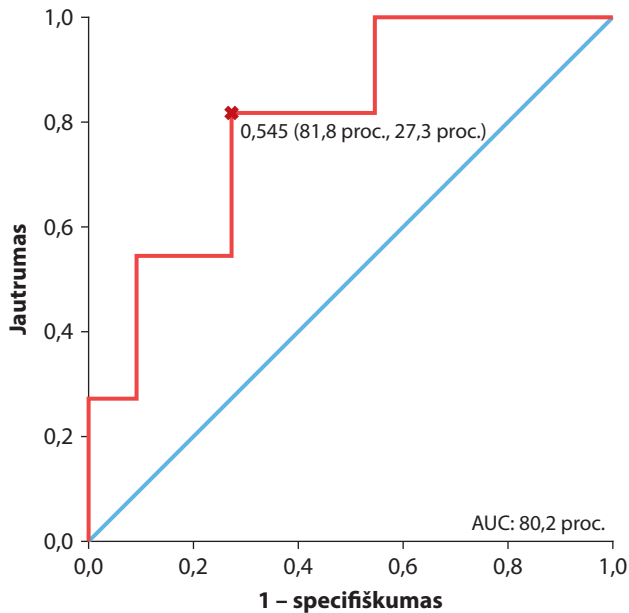
Papildomai atlikus logistinę regresijos analizę, kurioje buvo vertinami T1 ŽŠD, ADC ŽŠD ir šaltosios išemijos laikas, nustatyta, kad T1 ŽŠD reikšmė bei šaltosios išemijos trukmė yra nepriklausomi veiksniai, susiję su geresne transplantato funkcija, t. y. aGFG  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> išrašymo metu (7.2.4.2 lentelė).

**7.2.4.2 lentelė.** *Daugiaveiksni logistinė regresija, skirta veiksniams, susijusiems su eGFR  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> išrašymo iš lignoninės dieną, įvertinti*

Modelis	Galimybių santykis (95 proc. PI)	p
T1 ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	-0,016 (0,970; 0,999)	0,032
ADC ŽŠD <sup>1</sup> 10–15 dieną po IT	0,003 (0,989; 1,017)	0,646
Šaltos išemijos laikas (minutės)	-0,005 (0,991; 1,000)	0,033

<sup>1</sup> ŽŠD – žievės–širdies diferenciacija.

ROC analizė parodė, kad T1 ŽŠD vertės, įvertintos 10–15 dieną po IT, turi prognostinę reikšmę IFTA progresijai po 3 mėnesių. T1 ŽŠD plotas po kreive (angl. *area under the curve*, AUC) sudarė 0,802 (95 proc. PI 0,616–0,987;  $p = 0,001$ ), optimali ribinė reikšmė – 149,71 ms (jautrumas – 0,818; specifiškumas – 0,27; Youden indeksas – 0,545). Rezultatai rodo, kad pacientų, kuriems gresia IFTA progresija, ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu T1 ŽŠD gali būti potencialus žymuo (7.2.4.1 pav.).



**7.2.4.1 pav.** T1 ŽŠD (raudona linija) 10–15 paros po IT diagnostinis tikslumas, vertinant IFTA progresavimą praėjus 3 mėnesiams po inksto transplantacijos, remiantis sprendimus priimančia ypatybių kreive

Praėjus 3 mėnesiams po IT, atliktų MRT tyrimų žemėlapių analizė neparodė reikšmingų korelacijų su funkciniais transplantato parametrais, todėl šio laikotarpio MRT žymenų prognostinio efektyvumo analizė nebuvo atlikta.

Praėjus 12 mėnesių po IT, atlikto MRT tyrimo metu T1 ŽŠD reikšmėse buvo pastebėti statistškai reikšmingi skirtumai tarp pacientų, kuriems būdinga proteinurija, albuminurija ir IFTA, todėl atlikta šių būklių T1 parametru diagnostinės vertės analizė.

T1 ŽŠD, nepriklausomai nuo T1 žievės ir šerdies atskirų parametru, prognozuoja albuminuriją, proteinuriją ir IFTA: AUC 0,791 (95 proc. PI 0,618–0,965) identifikuojant albuminuriją ( $AKR \geq 3$  mg/mmol), AUC 0,730

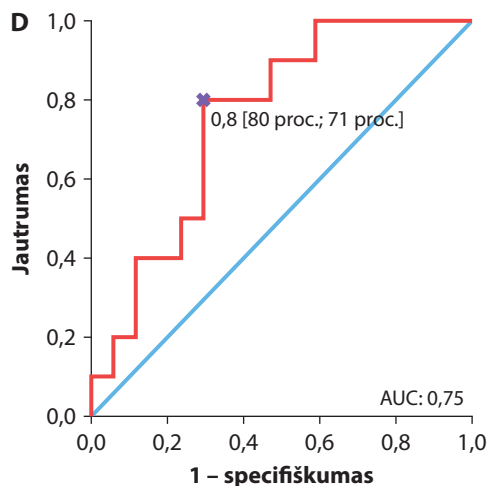
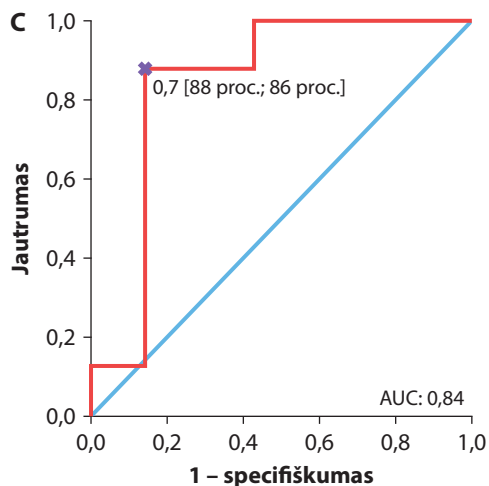
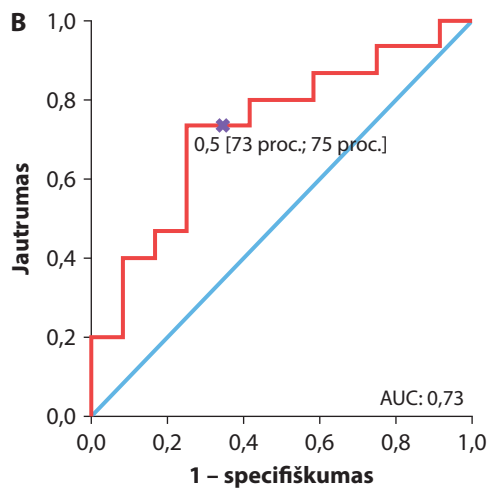
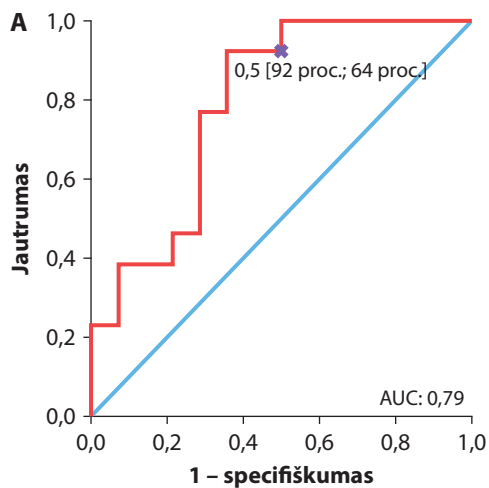
(95 proc. PI 0,533–0,923) identifikuojant proteinuriją (PKR  $\geq$  15 mg/mmol), o AUC 0,839 [0,601;1,077] identifikuojant II–III laipsnio IFTA.

Išvada – T1 ŽŠD po 1 metų gali būti vertinamas kaip neinvazinis transplantato būklės vertinimo vaizdinis žymuo bendram transplantato pažeidimui nustatyti (AKR, PKR ir IFTA derinys), AUC 0,753 (95 proc. PI 0,570; 0,936) (7.2.4.3 lentelė ir 7.2.4.2 pav.).

**7.2.4.3 lentelė. MRT parametrų diagnostinis tikslumas, nustatant transplantato pažeidimo žymenis praėjus 1 metams po inksto transplantacijos**

MRT parametrai	AUC	95 proc. PI	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	p
<b>AKR <math>\geq</math> 3 mg/mmol</b>					
T1 žievė	0,52	0,287; 0,746			0,888
T1 šerdis	0,36	0,148; 0,577			0,209
T1 ŽŠD <sup>1</sup>	0,79	0,618; 0,965	92	64	0,001
<b>PKR <math>\geq</math> 15 mg/mmol</b>					
T1 žievė	0,50	0,269; 0,719			0,961
T1 šerdis	0,40	0,178; 0,611			0,339
T1 ŽŠD <sup>1</sup>	0,73	0,533; 0,923	73	75	0,022
<b>II–III laipsnio IFTA</b>					
T1 žievė	0,66	0,360; 0,961			0,295
T1 šerdis	0,39	0,080; 0,705			0,502
T1 ŽŠD <sup>1</sup>	0,84	0,601; 1,077	88	86	0,005
<b>AKR <math>\geq</math> 3 mg/mmol, PKR <math>\geq</math> 15 mg/mmol, II–III laipsnio IFTA</b>					
T1 žievė	0,62	0,379; 0,956			0,333
T1 šerdis	0,48	0,247; 0,718			0,883
T1 ŽŠD <sup>1</sup>	0,75	0,570; 0,936	80	71	0,007

<sup>1</sup>ŽŠD – žievės–šerdis diferenciacija. Pateikiamos T1 ŽŠD reikšmių ploto po kreive (AUC) vertės bei 95 proc. pasikliautiniai intervalai (PI) skirtingų komplikacijų diagnostikai.



**7.2.4.2 pav.** *Vienų metų po inksto transplantacijos nustatyto T1 ŽSD diagnostinis tikslumas (raudona linija), pavaizduotas pagal sprendimus priimančių ypatybių kreivę*

**A** – AKR  $\geq 3$  mg/mmol; **B** – PKR  $\geq 15$  mg/mmol; **C** – II–III laipsnio IFTA; **D** – AKR  $\geq 3$  mg/mmol, PKR  $\geq 15$  mg/mmol, II–III laipsnio IFTA. Violetinis kryžius žymi optimalų ribinį tašką pagal Youdeno indeksą, skirtą transplantuoto inksto pakitimams nustatyti tuo pačiu laikotarpiu.

## 8. REZULTATŲ APTARIMAS

### 8.1. Pirmojo tyrimo aptarimas

Šis tyrimas buvo skirtas pacientų kūno vandens tūrio pokyčiams po IT ir jų ryšiui su transplantuoto inksto funkcija įvertinti. Mūsų prielaida buvo, kad hipervolemija yra naudinga ankstyvajai ir vėlesniajai transplantuoto inksto funkcijai, tačiau tyrimo rezultatai parodė priešingą rezultatą: plaučių hipervolemijos požymiai prieš IT buvo susiję su SGF ir DGF bei blogesne inkstų funkcija po 1 metų. Šis ryšys buvo nustatytas naudojant PUG, bet ne BIA tyrimą recipientų volemijos būklei vertinti. Tyrimo duomenys rodo, kad PUG gali būti naudingas metodas prieš IT, prognozuojant transplantuoto inksto funkciją tiek ankstyvuojų laikotarpiu, tiek po 1 metų, ir gali būti taikomas ankstyvai intervencijai planuoti.

Panašius rezultatus pateikė Smudal A. ir kt.: jų tyrime DGF buvo susijusi su mažesne likutine diureze, didesniu svorio svyravimu tarp dializių bei didesniu teigiamu skysčių balansu pirmąją pooperacinę dieną [111]. Kitas tyrimas parodė, kad hipervolemijos būklė, išmatuota padedant centriniam veniniam slėgiui prieš IT, didina lėtinės transplantato disfunkcijos riziką. Autorius mini galimas priežastis (pvz., skysčių pertekliaus žalingą poveikį širdies ir kraujagyslių bei plaučių fiziologijai), dėl kurių sutrinka širdies išstūmio tūris, o tai gali lemti blogesnius rezultatus [112]. Germain M. J. tyrimas parodė, kad 75 proc. pacientų prieš IT buvo netiksliai įvertintas sausasis svoris, palyginus apskaičiuotą sausąjį svorį prieš IT su realiu svoriu praėjus 2 savaitėms po IT [113], o tai gali būti reikšminga lėtinės hipervolemijos priežastis.

Hidratacijos būklei įvertinti mūsų tyrime naudoti du neinvaziniai metodai: BIA ir PUG. BIA rodo viso kūno hidratacijos būklę, o PUG – ekstralastelinio vandens kiekį plaučiuose. Abu metodai yra pigūs, saugūs, greitai ir tinkami taikyti prie paciento lovos. Tyrimo metu visi pacientai po IT turėjo hipervolemijos požymių, tačiau nebuvo rasta koreliacijos tarp BIA ir PUG rezultatų.

Remiantis Panuccio V. bandomuoju tyrimu, PUG tiksliau nustatė plaučių hipervolemiją kliniškai normovolemijoje esantiems pacientams su ūminiu inkstų pažeidimu [114]. Kita vertus, Vitturi N. ir kt. rado koreliaciją tarp BL sumos ir BIA įvertinto sausojo svorio [115]. Tai leidžia teigti, kad BIA ir PUG yra metodai, kurie tam tikrais atvejais gali vienas kitą papildyti vertinant pacientų volemiją.

Neribojama skysčių terapija operacijos metu ir po jos yra dažna taktika siekiant išvengti DGF, tačiau ji gali lemti hipervolemijos būklę. Mūsų tyrime, kaip ir Guetin V. darbe [15], visi pacientai po IT buvo hipervoleminiai, tai nustatyta tiek BIA, tiek PUG.

Kyla klausimas, koks skysčių tūris dar nėra žalingas pacientui, nes skysčių perteklius gali sukelti kvėpavimo komplikacijų, infekcijų ir padidinti mirtingumą [17, 116, 117]. Be to, sisteminė venų stazė ir tūrio perkrova gali sumažinti inksto perfuziją ir pailginti išemijos trukmę [117].

Tyrime nustatytas ryšys tarp plaučių hipervolemijos požymių prieš IT ir SGF bei DGF po IT. Galima daryti prielaidą, kad žinant paciento volemijos būklę prieš IT, galima būtų išvengti skysčių perdozavimo. Eduardo R. Argaiz ir kt. teigimu, BL buvimas PUG yra stiprus skysčių pertekliaus rizikos indikatorius, nepriklausomai nuo jo kilmės [117].

Plaučiai yra centrinės kraujotakos atspindys [118], o BL kiekis atspindi kairiojo skilvelio tūrį, kuris yra svarbus centrinės volemijos indikatorius [119]. Loutradis Ch. įrodė, kad sauso svorio sumažinimas pagal BL koreliuoja su kairiojo bei dešiniojo prieširdžio, kairiojo skilvelio remodeliacija [120].

Skysčių perkrova, intermituojančios HD ir ureminiai toksinai gali pažeisti endotelio glikokaliksą [121, 122], o šio pažeidimo pasekmės – padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, edema [123], taip pat galimas donoro inksto endotelio pažeidimas (išeminio–reperfuzinio pažeidimo metu), sukeliantis kraujagyslių pralaidumą, intersticinę edemą ir endotelio ląstelių patinimą. Glikokalikso degradacija yra atvirkščiai proporcinga kreatinino klirensui [124].

Manome, kad venų hipervolemija galėtų būti viena iš glikokalikso pažeidimo priežasčių, lemiančių transplantuoto inksto funkcijos sutrikimą. PUG gali būti naudinga priemonė recipiento fenotipui nustatyti, prognozuojant lėtinės hipervolemijos sukeltą endotelio glikokalikso pažeidimą.

Šio tyrimo apribojimai: nedidelis imties dydis ir tai, kad BL PUG nebuvo daugiaveiksnių analizės reikšmingas veiksnys. Manome, kad tyrimas su didesne imtimi galėtų papildyti šiuos rezultatus. Ateities tyrimuose būtina volemiją vertinti plačiau: naudoti echokardiografiją prieš ir po IT, tirti endotelio pažeidimo biomarkerius ar N-galinio B tipo natriuretino peptido ar kitų žymenų koncentracijas.

Nors plaučių volemijos vertinimas neatspindi visos veninės sistemos volemijos, tai gali būti vertingas papildomas žymuo, atskleidžiantis sisteminę skysčių netoleranciją ir galimą glikokalikso pažeidimą [117]. Tai pirmasis klinikinis tyrimas, kuriuo tiriama PUG vertė inkstų transplantacijos funkcijai prognozuoti ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu.

## 8.2. Antrojo tyrimo aptarimas

Inkstų vaizdiniai tyrimai domina mokslininkus jau seniai, nes inkstai atlieka daugybę fiziologinių funkcijų – nuo skysčių ir elektrolitų pusiausvyros palaikymo iki vitamino D ir eritropoetino sintezės. Įdomu, kad inkstą sudaro dvi labai skirtingos struktūros – žievė ir šerdis. Inkstuose yra daugiau vandens nei kituose pilvo parenchiminiuose organuose: vandens transportas vyksta daugiausia šerdyje, kanalėlių sistemoje, kur vyksta reabsorbicija, koncentracija, o žievė pasižymi didele kraujo tėkme.

Pastaraisiais dešimtmečiais pažanga vaizdinimo technologijose leido geriau suprasti inkstų patofiziologinius procesus ir net nustatyti tam tikras ligas. Moers C. ir bendraautoriai pademonstravo galimybę realiu laiku MRT įvertinti kiaulės inksto perfuziją, naudojant normoterminę perfuzinę mašiną [125]. Technologijų vystymasis pabrėžia poreikį standartizuoti metodus – ypač sudarant inkstų relaksacijos laikų žemėlapius.

T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės, išmatuotos MOLLI metodu, priklauso nuo įrangos parametrų, tiriamos populiacijos ypatybių ir duomenų apdorojimo. Remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis [66, 109], šiame tyrime T1 relaksacijos laikų žemėlapiams naudotas MOLLI metodas, o T2 – SSFP schema. MOLLI privalumas – galimybė atlikti matavimus per vieną kvėpavimo sulaikymą, todėl metodas tinkamas dideliems daugiacentriams tyrimams.

Nowak M. ir kolegos patvirtino, kad T1 žievės relaksacijos laikų žemėlapių rezultatai, gauti naudojant MOLLI, yra patikimi nepriklausomai nuo MRT gamintojo ir lauko stiprumo [126]. Tai svarbus žingsnis, siekiant standartizuoti MRT protokolus.

Mūsų tyrime sveikų savanorių T1 relaksacijos laikų žemėlapių vertės atitiko kitų autorių duomenis – žievės relaksacijos laikas buvo trumpesnis nei šerdis [58, 127]. T2 žemėlapiuose taip pat nustatytas ilgesnis relaksacijos laikas šerdyje, tai sutampa su ankstesniais tyrimais [58, 80].

Magnetinio rezonanso tyrimo difuzija paremtas vaizdinimas leidžia įvertinti atsitiktinį vandens molekulių judėjimą, dar vadinamą Brauno judėjimu, bei nustatyti audinių difuzijos parametrus *in vivo*. Pagrindinis iš DWI gaunamas parametras yra ADC, kuris kiekybiškai apibūdina vandens molekulių difuzijos laipsnį audiniuose ir leidžia vertinti kapiliarų perfuziją bei difuziją *in vivo*. Protonų judėjimą audiniuose lemia įvairūs veiksniai, tokie kaip ląstelių tankis, ląstelių membranos bei makromolekulės. Dėl to ADC vertės kinta esant įvairioms fiziologinėms ir patologinėms organų sistemų būklėms.

Kadangi DWI yra itin jautrus judesiui, ši technika iš pradžių buvo taikoma tik neurologijos srityje. Įdiegus ultragreitas impulsų sekas, tokias

kaip echoplanarinis vaizdavimas, DWI tapo prieinamas ir pilvo organų, įskaitant inkstus, vaizdinimui. Tai sudarė sąlygas neinvaziškai apibūdinti tiek židinius pažeidimus, tiek difuzines parenchimos patologijas [128].

Kaip ir T1 bei T2 relaksacijos laikų žemėlapių sudarymui, taip ir ADC reikšmių interpretacijai turi įtakos daugybė veiksnių, įskaitant magnetinio lauko stiprumą, kvėpavimo sulaikymo techniką ir kitus techninius parametrus. Vadovaujantis DWI vaizdinimo rekomendacijomis [110], buvo atliktas tyrimas, kurio metu nustatytos referentinės sveikų, normovoleminių pacientų inkstų ADC vertės. Atlikus sekos optimizavimą, gautos vertės atitiko kitų autorių duomenis: žievės ADC buvo aukštesnės nei šerdies [129, 130].

### **Kontrolinės grupės ir recipientų MRT rezultatų palyginimas**

Ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniais laikotarpiais atliktuose T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose nustatyta, kad statistiškai reikšmingai pailgėjo šerdies relaksacijos laikas ir pablogėjo ŽŠD, tuo tarpu žievės rodikliai išliko statistiškai reikšmingai nepakitę, lyginant su kontrolinės grupės rezultatais.

Peperhove M. ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame buvo ištirti 49 recipientai ankstyvuojų potransplantaciniu laikotarpiu, taip pat nustatyta, kad transplantuotų inkstų struktūros pakinta – prailgėja žievės ir šerdies relaksacijos laikai bei pablogėja ŽŠD [131]. Mūsų tyrimo žievės relaksacijos laikų neatitikimas su minėtu tyrimu gali būti susijęs su keliais klinikiniais veiksniais, tokiais kaip šaltos išemijos trukmė (mūsų tyrime ~14 val., o Peperhove ir bendraautorių – ~16 val.) bei mirusių donorų inkstų konservavimo sąlygomis.

Viso stebėjimo laikotarpiu transplantuotų pacientų T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės statistiškai reikšmingai nekito ir išliko stabilios. Dėl metodologijos unikalumo ir kitų autorių analogiškų duomenų trūkumo savo gautų rezultatų tiesiogiai palyginti su kitų tyrėjų darbais šiuo metu negalime.

Mūsų žiniomis, žmogaus inkstų T2 matavimai *in vivo* yra reti. Kaip ir akcentuojama atlikus kitus tyrimus [58, 62], mes nustatėme T2 relaksacijos laikų žemėlapių transplantuotų pacientų pailgėjusias vertes visu stebėjimo laikotarpiu lyginant su kontrolinės grupės rezultatais. Kartotiniai tyrimai rodo T2 ŽŠD gerėjimą. Lisa C. A. ir bendra autoriai įvertino statistiškai reikšmingą T2 šerdies relaksacijos laikų mažėjimo pokytį 3 mėn. stebėjimo laikotarpiu, tai ir lėmė ŽŠD gerėjimą po transplantacijos [58]. T2 relaksometrijos kontekste gyvūnų tyrimai parodė, kad T2 relaksaciniai laikai yra susiję su inkstų edema po išeminio-reperfuzinio sindromo, o padidėjęs vandens kiekis yra svarbi inkstų T2 relaksacinių laikų pailgėjimo priežastis [81, 132].

Transplantuoti inkstai per vienus metus po transplantacijos nepasiekia difuzijos tyrimu nustatytų sveikų inkstų struktūrinių verčių. Nors mūsų tyrime transplantuotų pacientų žievės ir šerdies ADC vertės statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės, buvo pastebėta tendencija transplantuotų inkstų šerdies ADC reikšmėms būti aukštesnėms. Tuo tarpu žievės–šerdies diferenciacijos vertės buvo statistiškai reikšmingai sumažėjusios.

Panašius rezultatus gavo ir Fan su bendraautorais: jų atliktame tyrime pacientų, turinčių gerą inksto funkciją po IT, žievės ADC vertės nesiskyrė nuo kontrolinės grupės, o šerdies vertės buvo reikšmingai aukštesnės [133]. Kaip nurodyta Fan ir bendra autorių bei kitų panašių studijų publikacijose [89, 133, 134], transplantuotų inkstų su sutrikusia funkcija struktūrose nustatomas statistiškai reikšmingas ADC sumažėjimas.

Analizuodami taip pat pastebėjome tendenciją, kad ADC vertės išlieka sumažėjusios, kai aGFG yra  $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ . Sutrikusią transplantato funkciją turinčių pacientų sumažėjusios ADC vertės gali būti susijusios su pagrindiniais patologiniais pokyčiais, pvz., ląstelių edema ir padidėjusiu kapiliarų pralaidumu ankstyvuojau laikotarpiu arba su inkstų fibroze ir intersticiniu kolageno susiformavimu vėlyvuojau laikotarpiu [83]. Abu šie veiksniai prisideda prie audinių difuzijos apribojimo, mažindami vandens molekulių judėjimą.

Stebėjimo laikotarpiu mūsų tyrime ADC reikšmės transplantuotų inkstų struktūrose statistiškai reikšmingai nekito. Vermathen ir bendraautorai, atlikę du DWI tyrimus (praėjus  $7 \pm 3$  mėnesiams ir  $32 \pm 2$  mėnesiams po transplantacijos), parodė, kad variacijos koeficientai tarp tiriamųjų ir jų viduje buvo nereikšmingi: atitinkamai  $< 3,5$  proc. ir  $< 5,9$  proc. [135]. Chen L. ir kolegų atlikto tyrimo rezultatai panašūs: stebėjimo laikotarpiu – 14 dienų ir 3 mėn. – neaptikta statistiškai reikšmingo skirtumo transplantuotų inkstų struktūrose [136]. Adams C. L. ir kolegos [58] taip pat nustatė, kad transplantuotų pacientų žievės ir šerdies ADC vertės bei ŽSD tiek ankstyvuojau (3–14 dienų po IT), tiek vėlyvuojau (po 5 metų) laikotarpiais buvo statistiškai reikšmingai mažesnės nei kontrolinės grupės pacientų ir tokios išliko viso stebėjimo metu.

### **Kūno vole mijos įtaka MRT transplantuotų inkstų struktūriniais pokyčiams**

Remiantis mūsų gautais rezultatais, kūno volemija, vertinta tiek BIA, tiek PUG metodais, neparodė reikšmingų skirtumų tarp transplantuotų inkstų struktūrų viso stebėjimo laikotarpiu. Tačiau normovolemijos grupėje, nustatytoje pagal BIA, buvo stebėti keli reikšmingi struktūriniai pokyčiai, susiję su ADC ŽSD dinamika. Stebėjimo laikotarpiu fiksuotas statistiškai reikšmin-

gas ŽŠD reikšmės mažėjimas, tačiau atskirų inksto struktūrų – žievės ir šerdies – pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi.

Lyginant su kitų autorių darbais, kuriuose analizuota skysčių įtaka sveikų asmenų inkstų struktūrų pokyčiams ADC sekoje, taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp skirtingų volemijos būklių [137, 138].

Atlikus T2 relaksacijos laikų žemėlapių analizę, tarp hipervoleminių ir normovoleminių grupių statistiškai reikšmingų pokyčių stebėjimo laikotarpiu nenustatyta. Tačiau BIA metodu nustatytoje hipervolemijos grupėje T2 šerdies relaksacijos laikas buvo pailgėjęs, palyginti su normovolemijos grupe, tap pat pastebėtas statistiškai reikšmingai blogesnis ŽŠD rodiklis. Po 12 mėn. ŽSD šioje grupėje atsistatė, ir skirtumai tarp grupių tapo statistiškai nereikšmingi.

Normovoleminės grupės pacientų T2 ŽŠD pagal BIA ankstyvuojų po-transplantaciniu laikotarpiu pastebėta geresnė, tokia išliko ir po 3 ir 12 mėn. Pagal PUG vertintai normovolemijos grupei nustatytas reikšmingesnis T2 šerdies relaksacijos laiko pailgėjimas ankstyvuojų laikotarpiu, tai lėmė blogesnę ŽŠD. Vis dėlto po 3 mėn. šios grupės pacientų ŽŠD buvo geresnis skirtumas nei hipervolemijos grupės. Analogiška tendencija išliko ir lyginant BIA grupes.

Šie rezultatai leidžia teigti, kad T2 relaksacijos laikų žemėlapiai gali atspindėti recipientų volemijos būklę bei transplantuoto inksto edemą, kuri gali turėti įtakos inksto funkcijai. Tai pagrįsta pakartotinai nustatytu ryšiu tarp blogėjančios inkstų funkcijos ir paciento volemijos [139, 140]. Tikslėsių duomenų galėtų suteikti tyrimai, kuriuose būtų vertinama recipientų veninės sistemos volemijos būklė ir jos parametrų sąsaja su inkstų struktūriniais pokyčiais MRT tyrimuose. Tačiau būtina atsižvelgti ir į išeminio–reperfuzinio sindromo įtaką. Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais parodė, kad T2 relaksacijos laikų žemėlapiai yra jautrūs šiam sindromui: išemijos metu T2 relaksacijos laikas mažėja, reperfuzijos metu – didėja, o šerdies relaksacijos trukmė žymiai pailgėja, palyginus su žievės [141–143].

T1 relaksacijos laikų žemėlapių analizė reikšmingų struktūrinių pokyčių transplantuotuose inkstuose tarp skirtingų recipientų volemijos grupių neatskleidė. Literatūroje aprašytas tik vienas mokslinis tyrimas, kuriame buvo vertinta volemijos įtaka inkstų struktūrų pokyčiams [63]. Jame nustatyta, kad hipovolemijos atvejais ŽŠD blogėja, o atkūrus volemiją ir esant forsuočiai diurezei – pagerėja. Vis dėlto šiuo metu trūksta kitų studijų, galinčių patvirtinti arba paneigti šį reiškinį.

## **Transplantuotų inkstų MRT struktūrų ryšys su funkciniais rodikliais ir morfologiniais transplantuotų inkstų biopsijos radiniais**

Mūsų tyrimas patvirtina bendrą prielaidą, kad MRT parametrai T1 ir ADC turi potencialą tapti svarbiais neinvaziniais inkstų funkcijos biožymenimis, ypač ankstyvuojų ir tarpiniu laikotarpiu po inksto transplantacijos. Tačiau po vieno metų jų koreliacija išnyksta. Šios išvados sutampa su kitų autorių, kurie pabrėžė šių parametru ryšį su inkstų patologiniais procesais, tyrimų rezultatais.

Kaip ir kiti tyrėjai, mes nustatėme reikšmingus ryšius tarp T1, ADC parametru ir aGFG tiek ankstyvuojų, tiek vėlesniuojų pooperaciniams laikotarpiams. Pavyzdžiui, Friedli I. ir kt. [53] taip pat nustatė ryšį tarp ankstyvojo T1 ŽŠD ir aGFG išrašymo metu, o tai pabrėžia T1 kaip ankstyvojo prognostinio žymens reikšmę. Mūsų tyrimas taip pat parodė, kad pacientams, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, nustatėme mažesnes ADC reikšmes žievėje, šerdyje ir ŽŠD. Tai atitinka Sułkowska ir kt. [144] bei kitų autorių [13, 89, 91, 133] pastebėjimus ir leidžia manyti, kad sumažėjusios ADC vertės gali atspindėti sumažėjusią difuziją inksto audinyje, tai yra būdinga fibrozės ar uždegimo procesams.

Mūsų darbe rasti reikšmingi T1 ŽŠD skirtumai po trijų mėnesių tarp pacientų grupių, suskirstytų pagal aGFG reikšmes, ir panašus koreliacijos pobūdis tarp T1 ŽŠD ir aGFG rodo, kad T1 ŽŠD vertės gali atspindėti pokyčius, susijusius su ankstyvais transplantato struktūros pakitimais. Tačiau po vieno metų T1 ŽŠD skirtumų tarp pacientų grupių su gera ir sumažėjusia inkstų funkcijomis nebestebėjome. Tokius prieštarigus rezultatus, palyginus su kitų autorių darbais, galėjo lemti stebėjimo trukmės, imties dydžio ar MRT duomenų apdorojimo po vaizdinimo metu atsirandančių artefaktų skirtumai [145, 146]. Aurelie Huber tyrime taip pat nustatyta silpna koreliacija tarp T1 reikšmių ir aGFG (žievės T1:  $r = -0,1$ ,  $p = 0,197$ ; šerdies T1:  $r = 0,2$ ,  $p = 0,017$ ;  $\Delta T1$ :  $r = -0,3$ ,  $p < 0,001$ ) [75]. Panašius duomenis pateikė Buchanan ir kt. [147], kurie aprašė struktūrinius pokyčius pagal T1 žemėlapius pacientų po persirgtos ūminės inkstų pažaidos, net ir esant normaliems biocheminiams inkstų funkcijos rodikliams.

Nors T2 relaksacijos laikų matavimai žmonėms *in vivo* tebėra riboti, mūsų nustatyti pailgęję T2 laikai, panašiai kaip ir kitų tyrimų duomenimis [58, 62], atspindi mišrius audinių pokyčius – edemą ir uždegimą.

Nors T1 ir ADC parametrai pasirodė esantys naudingi, jie nebuvo pakankamai tikslūs diferencijuojant struktūrinius pokyčius tarp IGF ir SGF + DGF grupių. Tai pabrėžia, kad šios sudėtingų patologijų, tokių kaip DGF, sekos gali būti mažiau specifinės. Ši išvada skatina toliau tirti,

naudojant pažangesnes MRT technikas. Manome, kad audinių prisotinimas deguonimi (angl. *Blood oxygenation level dependent*, BOLD) ar arterijų sūtkio žymėjimas (angl. *Arterial Spin Labeling*, ASL) MRT turi didesnę potencialą diferencijuoti IGF ir SGF + DGF grupes bei prognozuoti atsistatymo laiką. Šios technikos tiesiogiai vertina inkstų kraujotaką ir deguonies pasisavinimą, tai yra esminiai veiksniai, lemiantys DGF vystymąsi [146–148].

T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmės gali atspindėti kelių histologinių komponentų – kanalėlių atrofijos ir intersticinio uždegimo – kombinaciją, o ne vien tik fibrozės procesus [149, 150]. Kadangi šie pokyčiai gali būti grįžtami, jie gali turėti įtakos T1 parametrų sąsajai su inkstų funkcija, todėl ateities tyrimai turėtų integruoti įvairias MRT sekas, siekiant sukurti išsamesnę ir tikslesnę inkstų transplantato funkcijos vertinimo algoritmą.

Proteinurija, nors yra nespecifinis glomerulų filtracijos barjero disfunkcijos žymuo, išlieka kliniškai svarbus. Publikuotame tyrime, kuriame buvo taikyta multiparametrinė MRT LIL sergantiems pacientams, nustatyta vidutinė teigiama koreliacija tarp T1 ŽŠD verčių ir PKR ( $r = 0,61$ ) [147]. Mao ir kt. [151] stebėjo atvirkštinę koreliaciją tarp difuzijos parametrų ir proteinurijos, tačiau mūsų tyrime šie ryšiai nepasitvirtino. Vis dėlto mūsų rezultatai sutampa su rezultatais, aptartais ankstesnėse publikacijose [75], kur akcentuota, kad pacientų, turinčių patologinę albuminuriją ir proteinuriją praėjus 1 metams po inksto transplantacijos, T1 ŽŠD reikšmės yra pablogėjusios ir jos gali prognozuoti blogus inkstų rezultatus. Tai dar kartą patvirtina T1 relaksacijos laikų žemėlapių svarbą, nustatant ankstyvus transplantuoto inksto struktūrinius pažeidimus.

Įdomu tai, kad į tyrimą įtrauktų recipientų nulinės biopsijos histologijoje jokių ūminių pataloginių radinių nebuvo nustatyta, be to, nė vienam pacientui tyrimo laikotarpiu nepasireiškė ūminis atmetimas ar kanalėlių nekrozė. Tokia homogeniška imtis leido išskirti MRT parametrų poveikį inkstų funkcijai ir IFTA progresavimui, neįtraukiant kitų pataloginių būklių kaip galimų klaidinančių veiksnių. Nuoseklus pacientų stebėjimas sudarė galimybę natūraliai IFTA progresijos eigai tyrimo laikotarpiu įvertinti. Vis dėlto pripažįstame, kad tokie atrankos kriterijai gali riboti mūsų tyrimo rezultatų pritaikomumą platesniame klinikiniam kontekste. Realiu potransplantaciniu laikotarpiu ankstyvos komplikacijos, tokios kaip atmetimas, ūminė kanalėlių nekrozė ar infekcinės komplikacijos, pasitaiko dažnai ir gali prisidėti prie IFTA vystymosi per uždegiminius mechanizmus. T1 ŽŠD tikslumas, prognozuojant IFTA progresiją platesnėje kohortoje, kurioje būtų ir pacientų su ankstyvomis ūmiomis komplikacijomis, išlieka atviras klausimas, reikalaujantis tolimesnių tyrimų.

Mūsų tyrimo metodika buvo palyginama su Hueper K. [84] darbu, kuriame aprašomos inkstų biopsijos, atliktos DGF kohortoje. Vis dėlto Hueper K. tyrime nustatyta įvairių histopatologinių pokyčių, tokių kaip atmetimas, ūminė kanalėlių nekrozė ar glomerulosklerozė, tuo tarpu mūsų tiriamojame kohortoje šios patologijos nebuvo stebėtos. Šis skirtumas pabrėžia unikalų mūsų tyrimo indėlį, nes ūminių patologinių būklių nebuvimas sudarė sąlygas tikslingai analizuoti MRT parametrus bei jų prognostinę vertę IFTA atžvilgiu. Kituose tyrimuose [55–57] gauti mažiau viltingi rezultatai, ypač vertinant transplantato recipientų, kuriems buvo nustatytas atmetimas ar ūminė kanalėlių nekrozė, pablogėjusią T1 ŽŠD.

Skirtingai nei Friedli I. ir kt. [85] bei Jiang B. ir kt. [59], mes nenustatėme sąsajų tarp MRT sekų ir intersticinės fibrozės nei ankstyvuojų po transplantacijos laikotarpiu, nei po trijų mėnesių. Lisa C. Adams ir kt. [58] parodė, kad T1 žievės relaksacijos laikų reikšmės reikšmingai prognozuoja intersticinės fibrozės progresavimą. Kituose tyrimuose, kuriuose naudotas inkstų T1 relaksacijos laikų žemėlapių sudarymas sergantiesiems lėtine inkstų liga, atskleista gera koreliacija su inkstų funkcija bei, svarbiausia, fibrozės nustatymu [78, 152]. Nors MRT yra vertinga priemonė struktūriniais pokyčiams po IT vertinti, ji nesuteikia tokio detalumo, kokį užtikrina histopatologinė biopsijų analizė [75], Huber A. ir bendraautorijų prognostiniai skaičiavimai atskleidė, kad T1 relaksacijos laikų žemėlapiai ir ADC žemėlapiai dėl žemo kolineariškumo visgi vertina skirtingus patohistologinius pokyčius inkstuose. Siekiant sumažinti šią spragą, būtina tobulinti vaizdinimo sekas, kad MRT rezultatai būtų labiau palyginami su biopsijų duomenimis.

Kaip ir ankstyvuojų potransplantaciniu periodu bei po trijų mėn., recipientų, kuriems buvo nustatyta I ir II laipsnio IFTA, fiksuotos blogesnės T1 ŽŠD reikšmės bei stebėta tendencija link didesnių žievės ir šerdies T1 reikšmių, taip pat ir po dvylikos mėn. su didesniu IFTA balu ši tendencija išliko. Panašų rezultatą pateikė ir Chao-Gang Wei su bendraautoriais [152], kurie parodė, kad fibrozės išreikštumas sergantiesiems LIL yra susijęs su blogėjančiomis T1 ŽŠD reikšmėmis. Taip pat Beck-Tölly, Andrea, ir Wei Mao [72, 149] darbuose akcentuota, kad žievės T1 reikšmės koreliuoja su tubulointersticinės pažaidos balais, o tai atitinka ir mūsų tyrimo duomenis apie IFTA. Po dvylikos mėn. II–III laipsnio IFTA grupėje pailgėjusios žievės T1 reikšmės, tikėtina, prisidėjo prie pastebėto T1 ŽŠD blogėjimo. Be to, pastebėjome reikšmingą T1 ŽŠD blogėjimą ir tendenciją didėti žievės bei šerdies T1 reikšmėms kartu su blogėjančiais ADC žemėlapių ŽŠD parametrais fibroziniuose transplantuotuose inkstuose, tai atitinka Aurelie Huber [75] pastebėjimus.

Panašiai kaip Beck-Tölly, Andrea [72] tyrime, mūsų nustatytos T2 žemėlapių reikšmės nekoreliavo su histologiniais radiniais. Intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija, kaip galutinis įvairių imunologinių ir neimunologinių pažeidimų kelias, yra esminiai lėtinio inkstų pažeidimo rodikliai [153, 154]. Šie mechanizmai prasideda ankstyvuojų išeminio reperfuzinio sindromo metu ir suintensyvėja šaltos išemijos laikotarpiu, kai fibrinogeno reguliacija sutrinka ir endotelio ir kanalėlių epitelio ląstelėse suintensyvėja fibrinogeno sintezė [155, 156].

### **Transplantuotų inkstų kartotinių MRT tyrimų vertė indentifikuojant pacientus, turinčius padidėjusią lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo riziką**

Ankstyvas transplantuotų inkstų MRT T1 relaksacijos laikų vertinimas gali turėti reikšmingą prognostinę vertę IFTA progresavimui. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad T1 ŽŠD, įvertintas praėjus 10–15 dienų po IT, pagal ROC analizę yra vertingas lėtinės transplantato nefropatijos progresavimo per artimiausius tris mėnesius prognostinis rodiklis. Tai leidžia manyti, jog T1 ŽŠD gali būti taikomas kaip neinvazinis biomarkeris, padedantis anksti identifikuoti didesnės rizikos pacientus ir potencialiai nukreipti intervencijų bei individualizuotos stebėsenos strategijas. Šie duomenys sutampa su Chao-Gang Wei ir kt. [152] atlikto tyrimo, kuriame sumažėjusios T1 ŽŠD reikšmės buvo susijusios su fibrozės sunkumu pacientams, sergantiems LIL, rezultatais. Vis dėlto, priešingai nei kai kuriuose kituose darbuose [72], mūsų tyrime nenustatyta reikšmingos koreliacijos tarp intersticinės fibrozės laipsnio ir T1 ar ADC parametrų. Šis neatitikimas rodo, kad nors T1 ŽŠD yra vertingas ir jautrus rodiklis, jis nevisiškai atspindi sudėtingus patofiziologinius procesus, lemiančius IFTA progresavimą, todėl jo prognostinė reikšmė gali priklausyti nuo paciento klinikinės būklės ir ūmių komplikacijų nebuvimo.

T1 ŽŠD diagnostinė vertė praėjus vieniems metams po IT taip pat išliko vertinga. Nustatyta, kad vien tik T1 ŽŠD pasižymėjo vidutiniškai gera diagnostine verte indentifikuojant AKR (AUC = 0,791), PKR (AUC = 0,730) ir IFTA (AUC = 0,839). Tarp pacientų, kuriems buvo nustatytas padidėjęs AKR ir PKR, 12 iš 27 (44,4 proc.) atvejų persidengė. Visoje tiriamųjų kohortoje vienam pacientui nustatyta izoliuota albuminurija, o trims – izoliuota neselektyvi proteinurija. Pacientų pogrupyje, kuriame buvo nustatytas II arba III laipsnio IFTA, 5 iš 8 turėjo AKR  $\geq 3$  mg/mmol, 5 – PKR  $\geq 15$  mg/mmol, o trys pacientai atitiko visus tris kriterijus (IFTA  $\geq$  II laipsnio, PKR  $\geq 15$  mg/mmol, AKR  $\geq 3$  mg/mmol). Tai rodo dalinį, bet ne visišką funkcių (AKR, PKR) ir struktūrinių (IFTA) žymenų persidengimą. Šis faktas apsunkina T1 ŽŠD specifiškumo interpretaciją, nes klinikinėje praktikoje

struktūriniai ir funkciniai pažeidimai dažnai egzistuoja kartu. Nors tai atspindi realias klininkines aplinkybes, tačiau riboja galimybę T1 ŽŠD pokyčius priskirti vienam patologiniam mechanizmui. Dėl riboto imties dydžio formalių pogrupių sąveikos analizės atlikti nebuvo įmanoma. Nepaisant to, bendras T1 ŽŠD diagnostinis tikslumas, nustatant bet kokius patologinius pakitimus, buvo priimtinas (AUC = 0,753), tai patvirtina galimybę taikyti T1 ŽŠD kaip neinvazinį vaizdinį biožymenį transplantato patologijai nustatyti vienu laiko momentu po transplantacijos.

Skirtingai nei ankstesni tyrimai [149, 157], kuriuose daugiausia dėmesio skirta T1 reikšmių sąsajai su ilgalaikiu inkstų funkcijos blogėjimu, mūsų analizė pabrėžia T1 ŽŠD kryžminę diagnostinę vertę, nustatant jau esamus patologinius pažeidimus. Berchtold ir kt. [73] parodė, kad pacientų, sergančių LIL, T1 ŽŠD reikšmės stipriau koreliuoja su aGFG ir histologiniu IFTA laipsniu nei vien tik absoliučios žievės ar šerdies T1 reikšmės. Panašūs rezultatai nustatyti ir recipientams po IT Ibtisam Aslam ir kt. [158] darbe, tai patvirtina T1 ŽŠD aktualumą transplantacijos kontekste. Be to, ankstesni tyrimai pabrėžė žievės T1 reikšmių nespecifiškumą fibrozės atžvilgiu, nes jų padidėjimas nustatomas ir esant uždegimui ar kanalėlių atrofijai [149, 150]. Mūsų rezultatai sutampa su šiomis išvadomis ir leidžia teigti, kad T1 ŽŠD, integruodamas žievės ir šerdies audinių charakteristikas, gali būti patikimesnis ir išsamesnis inkstų patologijos bei jos progresavimo biožymuo nei vien absoliučios T1 reikšmės.

### **Ribojimai ir ateities perspektyvos**

Šis tyrimas turi keletą ribojimų. Pagrindinis ribojimas yra palyginus nedidelė imtis, o dar mažesni pogrupiai riboja statistinę galią ir mažina galimybę apibendrinti rezultatus. Skirtingai nei kai kuriose ankstesnėse publikacijose [72], mūsų analizėje nebuvo nustatyta reikšmingų sąsajų tarp intersticinės fibrozės ir T1 ar ADC reikšmių. Šiuos neatitikimus gali lemti metodologiniai skirtumai arba ribota imties galia. Be to, tyrimo monocentrinis pobūdis mažina išorinio patikimumo galimybes. Neturėjome galimybių atlikti BOLD bei ASL vaizdinimo, todėl negalėjome visapusiškai įvertinti transplantato oksigenacijos ir perfuzijos.

Nors tyrimo kohorta buvo homogeniška ir vienu metų protokolinėje biopsijoje nebuvo rasta subklinikinio ar ūminio atmetimo požymių, tai, viena vertus, leido įvertinti MRT parametrų ir IFTA progresavimo ryšį be ūminio uždegimo procesų įtakos, kita vertus – riboja rezultatų pritaikymą platesnėje klinikinėje praktikoje. Realiomis sąlygomis IFTA progresavimą dažnai lydi ūminiai procesai, tokie kaip atmetimas ar infekcija, kurie mūsų imtyje nebuvo atstovaujami.

Ateityje būtini didesni multicentriniai tyrimai su standartizuotais MRT protokolais, kaip rekomenduoja darbo grupė PARENCHIMA, siekiant patvirtinti ir išplėsti T1 ŽŠD klinikinį pritaikomumą. Funkcinių MRT sekų integravimas kartu su išsamesniu volelijos būklės ir sisteminės perkrovos įvertinimu galėtų leisti tiksliau vertinti transplantato būklę ir pacientų rizikos stratifikaciją. Galiausiai šie žingsniai bus esminiai siekiant įtvirtinti T1 ŽŠD kaip patikimą biožymenį, padedantį individualizuoti po transplantacijos taikomą priežiūrą.

## IŠVADOS

1. Plaučių hipervolemija prieš inksto transplantaciją, įvertinta plaučių ultragarsu, buvo susijusi su lėtesniu transplantato funkcijos atsistatymu ir prastesne inksto funkcija po vienerių metų. Bioimpedanso analize nustatyta hipervolemijos būklė nesisiejo su transplantuoto inksto funkcija. Reikšmingos kūno volemijos įtakos transplantuoto inksto struktūriniam MRT parametrui nebuvo nustatyta.
2. Transplantuotų pacientų inkstuose T1 relaksacijos laikų žemėlapiuose žievės-širdies diferencijacija išliko nuosekliai blogesnė nei kontrolinėje grupėje, daugiausia dėl statistiškai reikšmingo širdies struktūrų verčių sumažėjimo. T2 relaksacijos laikų žemėlapiuose tiek žievės, tiek širdies reikšmės buvo aukštesnės nei kontrolinėje grupėje, tačiau žievės-širdies diferencijacija blogesnė. Vidutinės kiekybinės difuzijos koeficiento sekoje žievės-širdies diferenciacijos reikšmė transplantuotuose inkstuose nuolat išliko blogesnė nei kontrolinėje grupėje. Šie pokyčiai atspindi struktūrinius transplantuotų inkstų ypatumus, lyginant su natyviniais inkstais.
3. Ankstyvuojant potransplantaciniu laikotarpiu nustatyta reikšminga koreliacija tarp apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio ir MRT žymenų – vidutinės kiekybinės difuzijos koeficiento sekos bei T1 relaksacijos laikų žemėlapių reikšmių – rodo šių parametrų papildomą diagnostinę vertę identifikuojant uždelstą transplantuoto inksto funkcijos atsistatymą. Reikšmingi ryšiai vėlyvuojant laikotarpiu tarp T1 žievės-širdies diferenciacijos verčių ir transplantuoto inksto funkcijos sutrikimo žymenų, tokių kaip albumino ir kreatinino, baltymo ir kreatinino santykiai šlapime ir transplantuoto inksto intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija, pabrėžia T1 relaksacijos laikų žemėlapių potencialą kaip neinvazinį įrankį lėtiniam transplantato pažeidimams vertinti.
4. Kartotiniai MRT T1 relaksacijos laikų žemėlapiai siejasi su transplantuoto inksto funkcija ankstyvuojant laikotarpiu po transplantacijos, tačiau šis ryšys vėlyvuojant laikotarpiu išnyksta. Kartotinis MRT tyrimas gali padėti identifikuoti pacientus, turinčius padidėjusią lėtinio transplantuoto inksto nepakankamumo progresavimo riziką, kadangi gauta T1 relaksacijos laikų koreliacija su transplantato struktūriniais pokyčiais.

# SUMMARY

## 1. INTRODUCTION

Kidney transplantation remains the gold standard treatment for End-Stage Renal Disease (ESRD) [1], offering superior survival rates and quality of life compared to dialysis [19–23]. However, the long-term success of transplantation is frequently compromised by chronic allograft dysfunction [5]. The shortage of donor organs necessitates the increasing use of expanded criteria donors, which predisposes grafts to higher risks of delayed graft function (DGF) and subsequent structural deterioration.

Currently, clinical monitoring of graft health relies heavily on functional biomarkers such as serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and proteinuria levels. While these markers are essential, they are often criticized for their low sensitivity in the early stages of injury [6, 25, 27]. They typically reflect established parenchymal damage rather than ongoing subclinical pathology. The gold standard for assessing structural graft integrity – renal biopsy – provides critical histological information regarding interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) according to the Banff classification [9, 10, 44]. However, biopsy is an invasive procedure associated with patient discomfort, risk of bleeding, arteriovenous fistulas, and sampling errors due to the heterogeneous nature of renal fibrosis [11].

Consequently, there is a clinical need for non-invasive, repeatable, and sensitive diagnostic tools capable of characterizing the graft's microstructure and predicting long-term outcomes [6]. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) has emerged as a promising modality, offering the ability to quantify tissue edema, oxygenation, perfusion, and fibrosis without the use of nephrotoxic contrast agents [12]. Furthermore, the role of recipient volume status (volemia) in early graft recovery remains underexplored, particularly regarding the distinction between pulmonary congestion and systemic overhydration [14–17].

## 2. AIM AND OBJECTIVES

To evaluate the clinical and prognostic value of non-invasive structural magnetic resonance imaging and volemia in recipients after a kidney transplantation.

## **Objectives**

1. To evaluate the relationship between body water volume and transplanted kidney function and survival in the early postoperative period and after one year, to determine the relationship between transplanted kidney MRI data and recipient volemia status, assessed by bioimpedance and lung echoscopy methods.
2. To compare renal allograft MRI findings in the early and late post-transplant periods with a healthy control group.
3. To determine correlations between multiparametric MRI analysis, functional parameters, and morphological kidney biopsy findings. To evaluate the association between structural changes in repeated MRI and the progression of interstitial fibrosis in the transplanted kidney.
4. To investigate whether repeated MRI examinations are associated with functional and structural changes in the transplanted kidney and can identify patients at increased risk for progression of kidney allograft failure.

## **3. MATERIALS AND METHODS**

### **3.1. Ethics**

The Phase I prospective observational cohort study included recipients of deceased-donor kidney transplants at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, between September 2016 and January 2023. Approval (29 December 2015, No. P1-BE-2-9/2014) to perform this study was granted by the Kaunas Regional Biomedical Ethics Committee. Informed consent was signed by every participant before kidney transplantation.

The Phase II prospective observational cohort study enrolled recipients of deceased-donor kidney transplants at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, from May 2022 to December 2023. The Kaunas Regional Biomedical Ethics Committee granted ethical approval (Reference No. BE-2-12, dated 22 February 2022), and written informed consent was obtained from all participants.

### **3.2. Study Design and Population**

This prospective clinical study was conducted at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, between 2016 and 2025. The research was executed in two distinct phases, each addressing specific objectives.

## **Phase I. Volemic status assessment and its impact on transplanted kidney function (2016–2023)**

This phase enrolled 120 consecutive deceased donor kidney transplant recipients. After applying exclusion criteria (living donor transplants, early surgical complications, primary non-function, or incomplete data), 98 patients were included in the initial analysis. Of these, 74 patients completed the one-year follow-up.

Based on early post-transplant kidney function, patients were categorized into two groups. The definition proposed by Isaac E. Hall and co-authors [102] was applied, according to which three types of graft function were distinguished: immediate graft function (IGF), slow graft function (SGF), and delayed graft function (DGF). The study used the formula proposed by the authors to calculate the ratio of creatinine (Cr) reduction:  $(\text{Cr at 0 hours} - \text{Cr at 7 days}) / \text{Cr at 0 hours}$ . For patients who did not require hemodialysis, SGF was defined as a Cr reduction ratio  $< 0.7$ , and IGF as  $\geq 0.7$ . DGF was defined as at least one hemodialysis session within 7 days after transplantation, except in cases where hemodialysis was performed due to early postoperative hyperkalemia. Comparison was made between a group of IGF and a combined group of SGF and DGF. For the one-year functional analysis, patients were stratified into two groups based on estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): good graft function ( $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) and graft dysfunction ( $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ).

Volemia was evaluated using two independent methods:

- Lung Ultrasound (LUS): Performed using a simplified 8-zone scanning protocol [100] (Mindray Z5). The sum of B-lines (vertical hyperechoic artifacts indicating extravascular lung water) was calculated. Pulmonary congestion was defined as the presence of  $\geq 1$  B-line.
- Bioimpedance Analysis (BIA): Performed using the InBody S10 analyzer. The Extracellular Water to Total Body Water (ECW/TBW) ratio was calculated, with a cut-off of  $> 0.390$  indicating overhydration.

Measurements were taken pre-operatively, at days 3 and 7 post-transplantation, at discharge, and at one year.

## **Phase II. Multiparametric MRI Assessment (2021–2025)**

This phase focused on advanced MRI imaging. The final cohort consisted of 34 deceased donor kidney recipients and a control group of 36 healthy volunteers.

Imaging was performed on a 3.0 Tesla scanner (Siemens MAGNETOM Skyra) using a 32-channel body coil. The protocol included [66, 109, 110]:

- T1 Mapping: Utilized a Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) sequence to assess fibrosis and edema.
- T2 Mapping: Utilized a T2-weighted SSFP sequence to assess water content and edema.
- Diffusion-Weighted Imaging (DWI): Performed with b-values of 0, 100, 200, and 800 s/mm<sup>2</sup> to generate Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps, reflecting cellular density and tissue microstructure.

Regions of Interest (ROIs) were manually drawn by a radiologist and a nephrologist, demonstrating high inter-observer reliability (ICC > 0.88). Corticomedullary differentiation (CMD) was calculated for all parameters using the formula: Cortex value – Medulla value.

MRI findings were correlated with protocol biopsies performed at "time-zero" (during surgery), 3 months, and 12 months. Histology was scored according to the Banff 2022 classification, specifically focusing on the ci (interstitial fibrosis) and ct (tubular atrophy) scores to determine the IF/TA grade [9].

Patients were grouped into IGF vs. SGF+DGF as in Phase I [102]. At 3 and 12 months, patients were stratified into good function (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and dysfunction (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) groups. Additionally, data on albuminuria and proteinuria were collected at 3 and 12 months. Patients were categorized based on the presence or absence of pathological albuminuria (ACR ≥ 3 mg/mmol) and proteinuria (PCR ≥ 15 mg/mmol).

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (versions 28.0 and 29.0). Continuous variables were compared using Student's t-test or the Mann-Whitney U test. Categorical variables were analyzed using Chi-square or Fisher's exact tests. Correlations were assessed using Pearson or Spearman coefficients. The diagnostic performance of biomarkers was evaluated using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and Area Under the Curve (AUC) analysis. Logistic and linear regression models were used to identify independent predictors of graft outcomes. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

## 4. RESULTS

### 4.1. Part 1: The Role of Recipient Hydration Status

The study revealed a distinction between systemic overhydration and pulmonary congestion. Analysis of 98 recipients demonstrated that patients who developed SGF or DGF had significantly higher preoperative pulmonary hypervolemia than those with IGF. The mean sum of B-lines in the SGF/DGF group was  $2.07 \pm 3.25$ , vs.  $0.92 \pm 1.67$  in the IGF group ( $p = 0.037$ ) (Table 4.1.1).

Systemic hydration status assessed by BIA (ECW/TBW ratio) did not differ significantly between the groups pre-operatively (0.381 in both groups). This suggests that LUS is a more sensitive tool for detecting clinically relevant fluid overload that negatively impacts graft perfusion and recovery (Table 4.1.1).

**Table 4.1.1.** Relationship between demographic and clinical data before kidney transplantation and kidney function after transplantation

	IGF <sup>1</sup>	SGF/DGF <sup>1</sup>	p
<b>Recipients</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 47</b>	
Gender male	26 (51%)	25 (53.2%)	0.827
Age (years)	50.65 (12.07)	47.94 (12.57)	0.279
Duration of kidney replacement therapy (months)	22.00 (9.0–49.0)	20.00 (9.0–37.0)	0.326
Residual diuresis (mL/24 h)	500 (0.0–1000.0)	600 (0.0–1500.0)	0.413
Creatinine (μmol/L)	774 (618.0–960.0)	646 (526.0–839.0)	0.032
Urea (mmol/L)	19.4 (13.2–24.7)	17.2 (11.80–23.30)	0.413
Sodium (mmol/L)	136 (134.0–138.0)	137 (134.0–139.0)	0.609
Serum total protein (g/L)	72.65 (6.51)	73.70 (5.96)	0.414
Hemoglobin (g/L)	123 (114–129)	123 (114.0–130.0)	0.613
CRP (mg/L)	5 (1.5–5.0)	3 (1.32–5.0)	0.305
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.18 (4.69)	26.27 (5.75)	0.349
Sum of BL <sup>2</sup>	0.92 (1.67)	2.07 (3.25)	0.037
ECW/TBW ratio <sup>3</sup>	0.381 (0.375–0.389)	0.381 (0.374–0.390)	0.646
Amount of fluid per transplantation day (mL/kg)	33.22 (11.75)	33.05 (14.61)	0.952

**Table 4.1.1. Continued**

	<b>IGF<sup>1</sup></b>	<b>SGF/DGF<sup>1</sup></b>	<b>p</b>
<b>Donor data</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 47</b>	
Age (years)	46 (32.0–56.0)	54 (48.0–60.0)	0.003
Expanded criteria donor <sup>4</sup>	5 (20%)	6 (25%)	0.347
Diuresis per hour (mL/h)	112.5 (87.5–166.67)	116.67 (95.83–165.0)	0.91
Cold ischemic time of transplanted kidney (min)	840 (720.0–1020.0)	960 (800.0–1080.0)	0.044

<sup>1</sup> Determination of IGF, SGF and DGF was performed using the following formula: the difference between serum creatinine (Scr) at 0 h and Scr on day 7 divided by Scr at 0 h. In those who did not require HD, SGF was defined as a creatinine reduction ratio less than 0.7 and IGF was defined as a ratio greater than or equal to 0.7. DGF was defined by at least one HD session within 7 days of transplant. <sup>2</sup> Sum of B-lines. <sup>3</sup> ECW/TBW ratio – extracellular water/total body water ratio. <sup>4</sup> Expanded criteria donor – 60 years old and more or more than 50 years old with two criteria: arterial hypertension, serum creatinine > 130 µmol/L, death underwent cerebral vascular damage. Data given as a number (%), mean (SD) or median (IQR).

In the early post-operative period, all patients exhibited a state of hyperhydration detectable by both methods. However, long-term consequences were linked only to pre-operative status. At the one-year follow-up, recipients who had no pulmonary congestion (0 B-lines) before surgery demonstrated significantly better graft function. Their mean eGFR was  $52.09 \pm 19.89$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, vs.  $38.90 \pm 17.73$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in patients who had congestion (p = 0.034).

Univariate logistic regression indicated that the presence of more than one B-line pre-transplant increased the risk of SGF/DGF by 2.5 times (p = 0.033). However, after adjusting for potentially relevant confounders with high significance in the univariate analysis, such as cold ischemic time and deceased donor age, this relationship was no longer apparent (OR 1.169, 95 % CI 0.941–1.452). Nevertheless, the inclusion of LUS data significantly improved the predictive model's fit (Table 4.1.2).

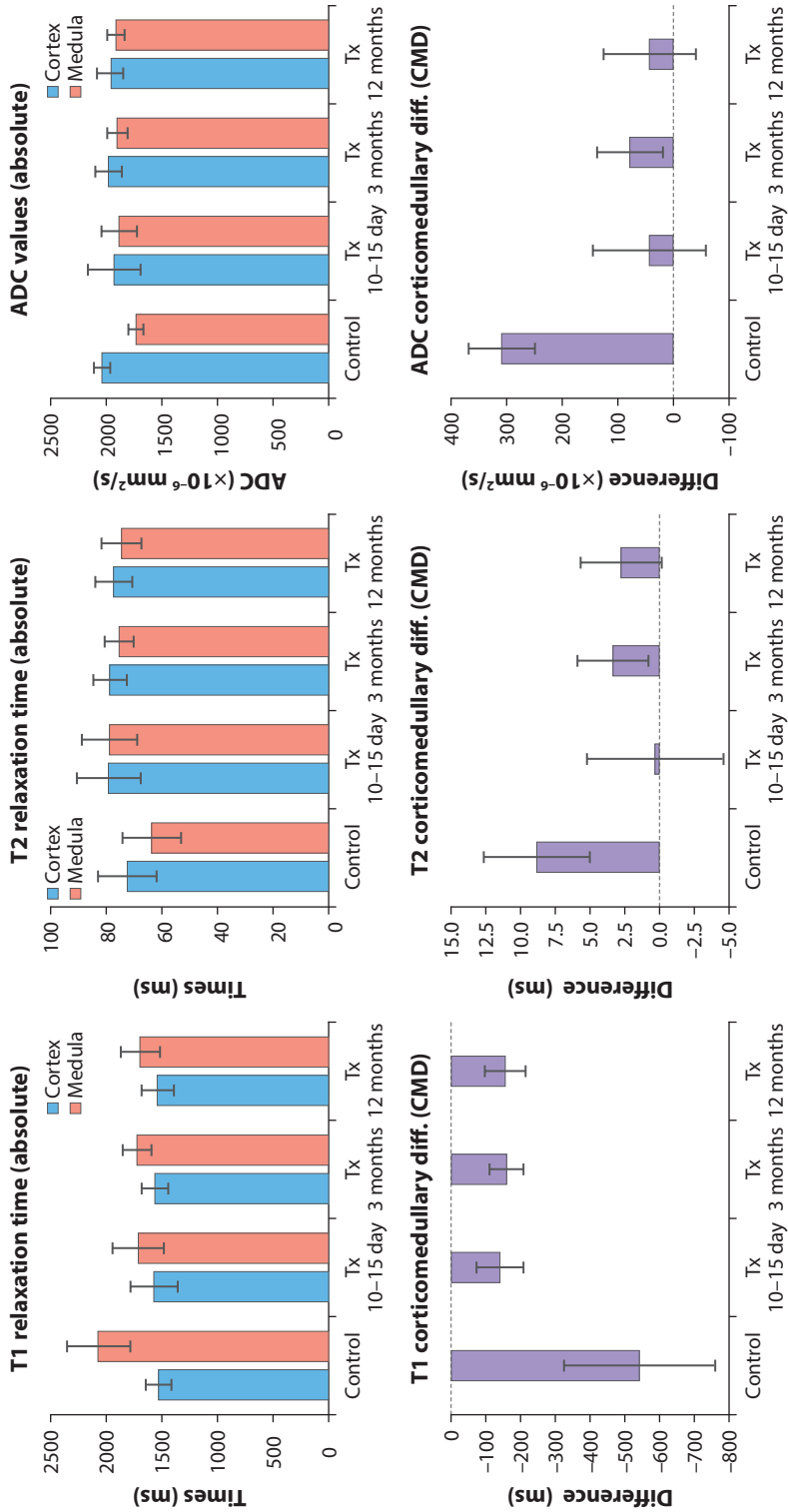
**Table 4.1.2. Multivariate logistic regression for evaluation of factors relevant to worse kidney graft function (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) after 1 year**

<b>Model</b>	<b>Odds Ratio (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>Adjusted analysis</b>		
Cold ischemic time (minutes)	1.000 (0.998–1.002)	0.848
Donor age (years)	0.936 (0.885–0.990)	0.021
More than 1 BL <sup>1</sup>	1.090 (0.279–4.264)	0.902

<sup>1</sup> B-lines. The model with B-lines demonstrated superior fit statistics compared to the model without B-lines (AIC: 122.47 vs. 130.91; Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0.200 vs. 0.114)

## **4.2. Part 2: Multiparametric MRI as a Biomarker for Graft Structural Changes**

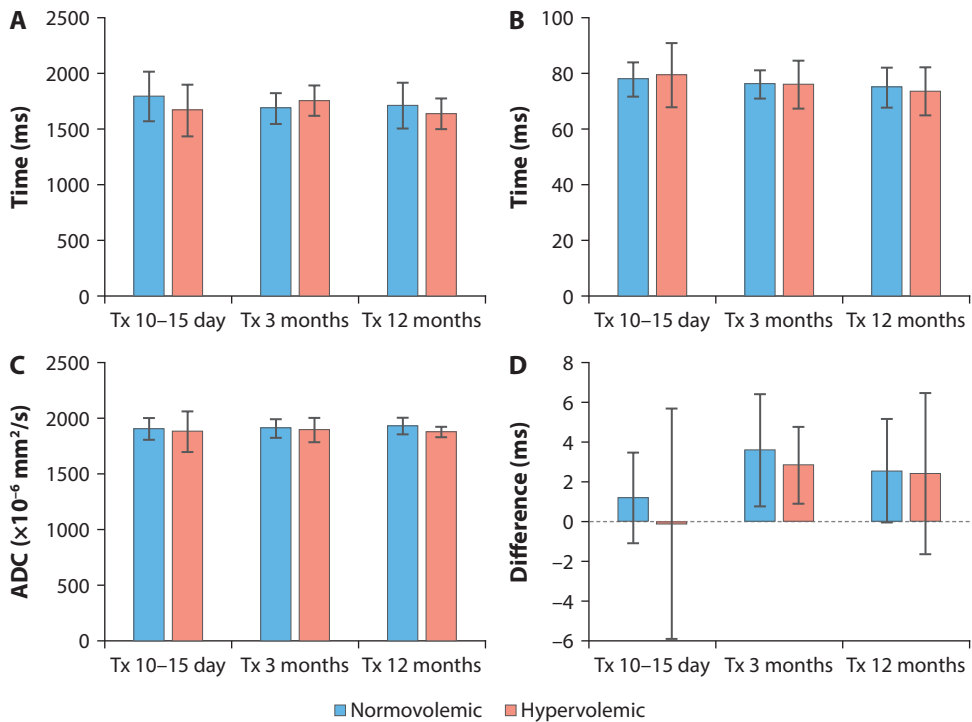
To compare structural differences in transplanted kidneys with those of healthy controls in this study, 30 healthy volunteers were enrolled. Throughout the entire observation period, the T1 relaxation CMD values of transplanted patients remained significantly higher than those of the control group, a finding influenced by a significant decrease in medullary values in transplanted patients. In T2 relaxation time maps, both cortical and medullary values in transplanted kidneys were significantly higher than in the control group, but CMD values were lower. Additionally, T2 CMD values in transplanted kidneys increased significantly at 3 months post-transplantation and remained stable thereafter. ADC CMD values in transplant patients remained significantly lower than those in the control group throughout the entire observation period. The T2 mapping values were prolonged in transplanted kidneys compared to healthy controls, but did not show significant discriminatory power for distinguishing between outcome groups or histological grades. This suggests that T2 changes may reflect generalized post-transplant edema rather than specific pathological processes (Fig. 4.2.1).



**Fig. 4.2.1. Structural MRI findings in control and transplanted kidneys (Tx)**

**Top row:** Absolute T1, T2, and ADC values in the cortex and medulla. **Bottom row:** Corticomedullary differentiation (CMD) indices for each parameter. Note the significant loss of corticomedullary differentiation in transplanted kidneys across all sequences ( $p < 0.05$ ) compared to controls. Data presented as mean  $\pm$  SD.

Consistent with the findings of the part 1 study, patients experienced a hypervolemic state in the early postoperative period based on BIA and LUS estimates. Although volume status stabilized to normovolemia according to LUS during the observation period (while remaining elevated in BIA), comparative analysis revealed that these volume parameters had no significant effect on the structural MRI characteristics of the transplanted kidneys in the early postoperative period, at 3 months, or at 12 months. To illustrate these findings, we present the MRI parameters of the transplanted kidney medulla and T2 CMD values grouped by fluid status assessed by BIA (Fig. 4.2.2).

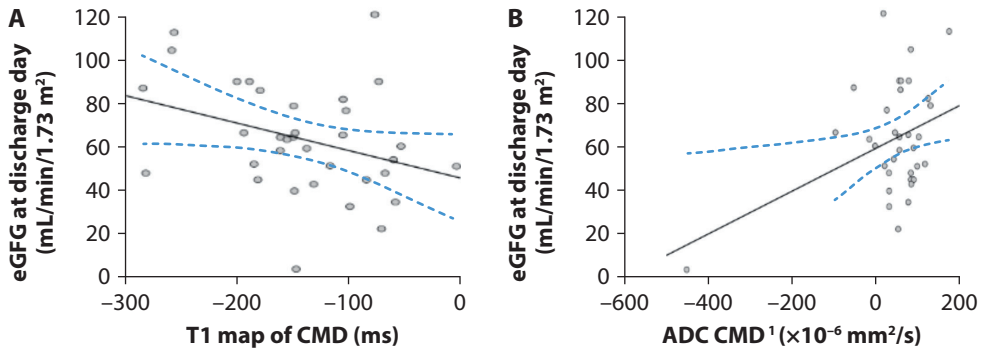


**Fig. 4.2.2.** Comparison of MRI parameters between normovolemic and hypervolemic patients (BIA method)

**A** – T1 relaxation time (Medulla); **B** – T2 relaxation time (Medulla); **C** – ADC values (Medulla); **D** – T2 Corticomедullary differentiation (CMD). No significant differences were observed between the groups in any parameter at any time point ( $p > 0.05$ ). Data presented as mean  $\pm$  SD.

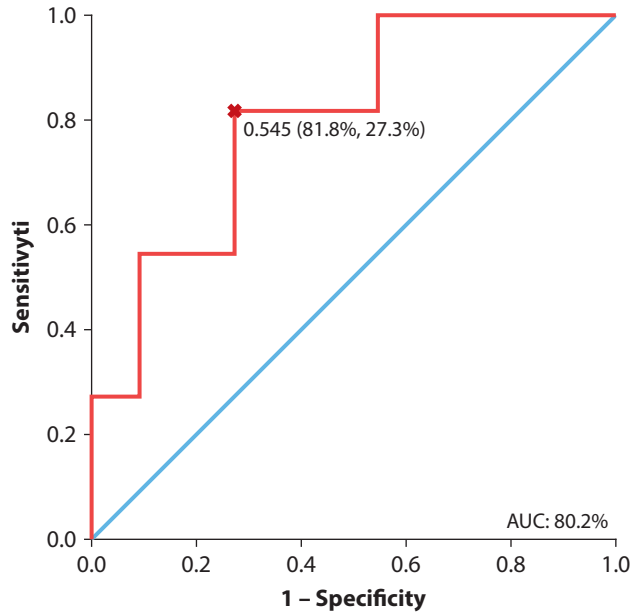
Similar trends were observed when patients were classified using the LUS method, with no statistically significant differences in MRI parameters between normovolemic and hypervolemic groups.

MRI performed in the early post-operative phase (10–15 days) provided valuable prognostic information. Significant correlations were found between early MRI markers and renal function at discharge. T1 CMD negatively correlated with eGFR at discharge day ( $r = -0.338$ ,  $p = 0.05$ ), while ADC CMD showed a positive correlation ( $r = 0.392$ ,  $p = 0.022$ ) (Fig. 4.2.3).



**Fig. 4.2.3.** Correlation between eGFR on discharge day and T1 map CMD, ADC CMD

A significant finding was the ability of early T1 CMD to predict structural deterioration. T1 CMD values measured at 10–15 days successfully predicted the progression of IF/TA at 3 months post-transplantation. The Area Under the Curve (AUC) was 0.802 (95% CI 0.616–0.987,  $p = 0.001$ ). The optimal cut-off value was identified at  $-149.71$  ms, yielding a sensitivity of 81.8% and specificity of 27.3% (Fig. 4.2.4). Patients who developed mild-to-moderate IF/TA by month 3 had significantly different early T1 CMD values compared to those with minimal changes ( $-108.34 \pm 54.88$  ms vs.  $-179.56 \pm 64.59$  ms,  $p = 0.011$ ).



**Fig. 4.2.4.** The diagnostic accuracy of the receiver-operating characteristic curve of T1 CMD (red line) for predicting IF/TA progression 3 months after transplantation

From function to structure at one year post-transplantation (n = 27), the relationship between MRI markers and eGFR diminished. No statistically significant differences in T1, T2, or ADC values were found between patients with eGFR  $\geq 60$  vs.  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Table 4.2.1).

**Table 4.2.1.** Comparison of magnetic resonance imaging parameters between groups stratified by 1-year post-transplantation graft function

	eGFR $\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	eGFR $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	p-value
<b>Recipients</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 16</b>	
T1 map of cortex (ms)	1558.53 (1497.45–1596.67)	1522.00 (1469.68–1625.41)	0.716
T1 map of medulla (ms)	1748.76 (1643.18–1833.32)	1668.72 (1628.56–1787.13)	0.451
T1 map of CMD <sup>1</sup> (ms)	-171.19 (-215.87–(-119.94))	-146.04 (-169.50–(-115.59))	0.544
T2 map of cortex (ms)	73.73 (72.37–79.72)	77.39 (73.84–82.73)	0.451
T2 map of the medulla (ms)	70.13 (69.36–77.24)	75.22 (71.19–79.52)	0.272
T2 map of CMD <sup>1</sup> (ms)	2.60 (1.88–3.56)	2.24 (0.286–4.39)	0.693

**Table 4.2.1. Continued**

	<b>eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>	<b>eGFR &lt; 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>	<b>p-value</b>
ADC value of cortex (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1962.50 (1887.00–2015.50)	1952.50 (1900.50–2016.88)	0.824
ADC value of medulla (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1874.00 (1827.75–1994.00)	1910.25 (1866.63–1948.25)	0.512
ADC CMD <sup>1</sup> (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	57.00 (30.00–79.00)	37.00 (–9.63–94.38)	0.521

<sup>1</sup> Corticomedullary differentiation (CMD) is based on the following formula: cortical value–medulla value. Data are given as median (IQR).

However, T1 CMD remained a robust indicator of structural damage and filtration barrier injury. Patients with pathological Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR ≥ 3 mg/mmol) exhibited significantly higher T1 CMD values ( $p = 0.009$ ). A similar pattern was observed for Protein-to-Creatinine Ratio (PCR ≥ 15 mg/mmol,  $p = 0.047$ ). Consistent with the ACR and PCR groups, at 1 year, patients with mild-to-moderate or severe IF/TA exhibited significantly higher T1 CMD compared to those with no or minimal IF/TA (–108.44 ms [–122.96 to –106.10 ms] vs. –215.16 [–244.14 to –151.04 ms],  $p = 0.029$ ). The other MRI sequences did not demonstrate significant differences (Table 4.2.2).

**Table 4.2.2. Comparison of MRI measurements across groups defined by albumin-to-creatinine and protein-to-creatinine ratio one year after kidney transplantation**

	<b>ACR &lt; 3 mg/mmol</b>	<b>ACR ≥ 3 mg/mmol</b>	<b>p-value</b>
<b>Recipients</b>	<b>n = 14</b>	<b>n = 13</b>	
T1 map of CMD <sup>1</sup> (ms)	–189.19 (–255.65–(–129.01))	–130.55 (–146.69–(–106.96))	0.009
	<b>PCR &lt; 15 mg/mmol</b>	<b>PCR ≥ 15 mg/mmol</b>	
<b>Recipients</b>	<b>n = 12</b>	<b>n = 15</b>	
T1 map of CMD <sup>1</sup> (ms)	–173.49 (–210.95–(–146.60))	–130.55 (–157.05–(–108.44))	0.047
	<b>No or Minimal Fibrosis/Tubular Atrophy</b>	<b>Mild-to-Moderate or Severe Fibrosis/Tubular Atrophy</b>	
<b>Recipients</b>	<b>n = 7</b>	<b>n = 8</b>	
T1 map of CMD <sup>1</sup> (ms)	–215.16 (–244.14–(–151.04))	–108.44 (–122.96–(–106.10))	0.029

<sup>1</sup> Corticomedullary differentiation (CMD) is based on the following formula: cortical value–medulla value. Data are given as median (IQR).

T1 CMD demonstrated high diagnostic accuracy for detecting established chronic allograft nephropathy. The AUC for diagnosing mild-to-moderate or severe IF/TA at one year was 0.839 ( $p = 0.005$ ). This confirms that while creatinine levels may fluctuate, the T1 corticomedullary gradient accurately reflects underlying tissue fibrosis and tubular atrophy.

## 5. DISCUSSION

**Volemic status and graft function**, contrary to the hypothesis that hypervolemia supports graft perfusion, this study demonstrated that signs of pulmonary congestion (via LUS) prior to transplantation are associated with SGF/DGF and poorer one-year outcomes. This relationship was identified using LUS but not BIA. We propose that this detrimental effect is mediated by venous congestion. The lungs act as a window to the central circulation. B-lines reflect elevated left ventricular filling pressures. Systemic venous congestion likely impairs renal venous outflow [111, 112], reducing the arteriovenous pressure gradient essential for graft perfusion [112]. Furthermore, fluid overload, intermittent hemodialysis, and uremic toxins may damage the endothelial glycocalyx [121, 122]. Glycocalyx degradation leads to increased vascular permeability and interstitial edema [123], exacerbating ischemia-reperfusion injury. Thus, LUS serves as a valuable tool for identifying a parenchymal congested phenotype at risk for endothelial damage and poor graft recovery [117].

**MRI as a biomarker for structural pathology.** The study confirms that MRI biomarkers, particularly T1 CMD, have significant potential for monitoring graft health. We utilized the MOLLI sequence for T1 mapping, which is robust and reproducible [66, 109, 110, 126]. Our findings in healthy controls align with the literature, validating the methodology [58, 127, 80, 129, 130]. Transplanted kidneys never fully returned to “healthy” MRI baselines [58, 62, 131, 133]. This likely reflects persistent low-grade inflammation and edema inherent to the allograft.

Based on our results, body volemia evaluated by both BIA and LUS methods did not show significant differences in transplant MRI structures across the entire observation period. However, specific trends were observed. In the BIA-defined normovolemia group, significant structural changes were noted in ADC CMD dynamics. A statistically significant decrease in ADC CMD was observed over the observation period, although changes in individual cortical and medullary structures were not significant [137, 138]. Analysis of T2 mapping revealed no statistically significant changes between hypervolemic and normovolemic groups overall. However, the BIA-hypervolemia group exhibited prolonged T2 medullary relaxation times and significantly worse T2 CMD compared to the normovolemia group. This difference normalized after 12 months. These results suggest that T2 maps may reflect recipient volemia and graft edema, which can influence graft function [139, 140]. This is consistent with animal studies showing T2 sensitivity to ischemia-reperfusion injury, where medullary relaxation times prolong significantly compared to the cortex [141–143]. T1 mapping analysis

revealed no significant structural changes in transplanted kidneys between different recipient volemia groups. This finding is consistent with the scarcity of literature on this subject; only one study has suggested that hypovolemia might decrease CMD [67], but data remain limited.

We observed strong correlations between MRI and eGFR early after transplantation, which disappeared at one year. This is consistent with findings by other authors [53, 75, 147]. It suggests that while early MRI changes reflect acute functional recovery (edema resolution), late MRI changes (specifically T1 CMD) reflect chronic structural remodeling [149, 150]. The fact that T1 CMD correlated with IF/TA scores, proteinuria, and albuminuria at one year – even in the absence of eGFR correlation – highlights its superiority in detecting subclinical disease. eGFR is a functional marker with significant reserve capacity, whereas T1 CMD detects underlying architectural damage.

Our data support the use of T1 CMD rather than absolute cortical or medullary values. CMD normalizes inter-patient variability and appears more sensitive to the loss of tissue heterogeneity characteristic of fibrosis [78, 152].

The study cohort was homogenous, with no cases of acute rejection. While this allowed for a “clean” analysis of fibrosis progression, it limits generalizability to patients with acute inflammatory complications. Additionally, T1, T2, ADC mapping did not correlate with histology, suggesting it may reflect non-specific edema rather than fibrosis [72].

## 6. CONCLUSIONS

1. Pulmonary hypervolemia identified by lung ultrasound before kidney transplantation was associated with slower graft function recovery and inferior kidney function at one year. Systemic hyperhydration detected by bioimpedance analysis was not associated with graft outcomes. No significant influence of body volume on structural MRI parameters of the transplant was observed.
2. In T1 relaxation time mapping of transplanted kidneys, corticomedullary differentiation remained consistently worse compared to the control group, primarily driven by a statistically significant decrease in medullary values. In T2 mapping, while both cortical and medullary values were elevated compared to controls, corticomedullary differentiation values were worse. In the apparent diffusion coefficient sequence, corticomedullary differentiation values in transplanted kidneys consistently remained worse than in the control group. These findings reflect the distinct structural characteristics of transplanted kidneys compared to native kidneys.
3. In the early post-transplant period, the significant correlation observed between estimated glomerular filtration rate and MRI markers – specifically apparent diffusion coefficient and T1 relaxation time maps – indicates the additional diagnostic value of these parameters in identifying delayed graft function. During the late post-transplant period, significant associations between T1 corticomedullary differentiation values and markers of transplanted kidney dysfunction, such as albumin-to-creatinine ratio, protein-to-creatinine ratio, and interstitial fibrosis and tubular atrophy, highlight the potential of T1 mapping as a non-invasive tool for assessing chronic transplant kidney injury.
4. Repeated T1 relaxation time maps are associated with transplanted kidney function in the early post-transplant period. However, this association diminishes in the late period. Repeat MRI assessment can help identify patients at increased risk for the progression of chronic transplanted kidney failure, as T1 relaxation time correlates with structural changes in the transplanted kidney.

## LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney International*. 2024 Apr;105(4):A1. doi: 10.1016/S0085-2538(24)00110-8
2. Boenink R, Bonthuis M, Boerstra BA, Astley ME, De Sousa IRM, Helve J, et al. The ERA Registry Annual Report 2022: Epidemiology of Kidney Replacement Therapy in Europe, with a focus on sex comparisons. *Clinical Kidney Journal*. 2024 Dec 12; sfac405. doi: 10.1093/ckj/sfae405
3. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *WJT*. 2015;5(2):52. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.52
4. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet*. 2004 Nov;364(9447):1814–27. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0
5. Melih KV, Boynuegri B, Mustafa C, Nilgun A. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019 May;51(4):1096–100. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.013
6. Copur S, Tanriover C, Yavuz F, Soler MJ, Ortiz A, Covic A, et al. Novel strategies in nephrology: what to expect from the future? *Clinical Kidney Journal*. 2023 Feb 6; 16(2):230–44. doi: 10.1093/ckj/sfac212
7. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index. *Transplantation*. 2009 Jul 27;88(2):231–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b
8. Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: Prognostic value of structural monitoring. *Kidney International*. 2007 Sep;72(6):690–7. doi: 10.1038/sj.ki.5002396
9. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Adam BA, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *American Journal of Transplantation*. 2024 Mar;24(3):338–49. doi: 10.1016/j.ajt.2023.10.016
10. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep;20(9): 2318–31. doi: 10.1111/ajt.15898
11. Kajawo S, Ekrikpo U, Moloi MW, Noubiap JJ, Osman MA, Okpechi-Samuel US, et al. A Systematic Review of Complications Associated With Percutaneous Native Kidney Biopsies in Adults in Low- and Middle-Income Countries. *Kidney International Reports*. 2021 Jan;6(1):78–90. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.019
12. Caroli A, Pruijm M, Burnier M, Selby NM. Functional magnetic resonance imaging of the kidneys: where do we stand? The perspective of the European COST Action PARENCHIMA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Sep 1;33(suppl\_2):ii1–3. doi: 10.1093/ndt/gfy181
13. Francis ST, Selby NM, Taal MW. Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Kidney Structure, Function, and Pathology: Moving Toward Clinical Application. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023 Oct;82(4):491–504. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.02.007

14. Coroas A, Oliveira J, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, et al. Sequential body composition analysis by bioimpedance early post-kidney transplantation. *Transplant Int.* 2005 May;18(5):541–7. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00086.x
15. Gueutin V, Ficheux M, Châtelet V, Lecouf A, Henri P, De Ligny BH, et al. Hydration status of patients with end-stage renal disease after kidney transplantation: Hydration status in ESRD patients. *Clinical Transplantation.* 2011 Nov;25(6):E656–63. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01496.x
16. Piccoli A, For The Italian Capd-Bia Study Group. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney International.* 2004 Mar;65(3):1050–63. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00467.x
17. Payen D, De Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008 Jun 4;12(3):R74. doi: 10.1186/cc6916
18. Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al. Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019 Dec 1;34(12):2105–10. doi: 10.1093/ndt/gfz049
19. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Mar 1;e068769. doi: 10.1136/bmj-2021-068769
20. Van Der Tol A, Stel VS, Jager KJ, Lameire N, Morton RL, Van Biesen W, et al. A call for harmonization of European kidney care: dialysis reimbursement and distribution of kidney replacement therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020 Jun 1;35(6):979–86. doi: 10.1093/ndt/gfaa035
21. Arcos E, Pérez-Sáez MJ, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J. Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients. *Transplantation.* 2020 Jan;104(1):176–83. doi: 10.1097/TP.0000000000002748
22. Kaballo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clinical Kidney Journal.* 2018 Jun 1;11(3):389–93. doi: 10.1093/ckj/sfx117
23. Fragale GD, Pujol GS, Laham G, Raffaele P, Fortunato M, Imperiali N, et al. Renal Transplantation in Patients Older Than 60 Years With High Comorbidity. Is There a Survival Benefit? A Multicenter Study in Argentina. *Transplantation.* 2020 Aug;104(8):1746–51. doi: 10.1097/TP.0000000000003070
24. Auglienė R, Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Jievaltas M, Peleckaitė L, Gryguc A, et al. Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina.* 2017;53(4):224–32. doi: 10.1016/j.medic.2017.07.003
25. Singh R, Watchorn J, Zarbock A, Forni L. Prognostic Biomarkers and AKI: Potential to Enhance the Identification of Post-Operative Patients at Risk of Loss of Renal Function. *RRU.* 2024 Mar;16:65–78. doi: 10.2147/RRU.S385856
26. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):33–7. doi:10.1007/s00134-003-2078-3
27. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine–Based Criteria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015 Oct;10(10):1723–31. doi: 10.2215/CJN.02430315

28. Moledina DG, Hall IE, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Weng FL, Schröppel B, et al. Performance of Serum Creatinine and Kidney Injury Biomarkers for Diagnosing Histologic Acute Tubular Injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Dec; 70(6):807–16. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.031
29. Knoll GA. Proteinuria in Kidney Transplant Recipients: Prevalence, Prognosis, and Evidence-Based Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Dec;54(6): 1131–44. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.06.031
30. Gansevoort RT, Matsushita K, Van Der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney International*. 2011 Jul;80(1):93–104. doi: 10.1038/ki.2010.531
31. Cohen EP, Krzesinski JM. Is Very Low Always Useful? The Case of Very Low-Grade Albuminuria in Kidney Disease. *Kidney International Reports*. 2018 Jul;3(4):769–70. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.003
32. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, Manuel González-Posada J, et al. Early Association of Low-Grade Albuminuria and Allograft Dysfunction Predicts Renal Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2012 Feb 15;93(3):297–303. doi: 10.1097/TP.0b013e31823ec0a7
33. Bucşa C, Ştefan G, Tacu D, Sinescu I, Sinescu RD, Hârza M. Does the KDIGO CKD risk stratification based on GFR and proteinuria predict kidney graft failure? *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep;46(9):1857–65. doi: 10.1007/s11255-014-0761-7
34. Philipse E, Lee APK, Bracke B, Hartman V, Chapelle T, Roeyen G, et al. Does Kidney Donor Risk Index implementation lead to the transplantation of more and higher-quality donor kidneys? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 Nov 1;32(11):1934–8. doi: 10.1093/ndt/gfx257
35. Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhyrov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Aug 1;33(8):1465–72. doi: 10.1093/ndt/gfy030
36. Sexton DJ, O’Kelly P, Kennedy C, Denton M, De Freitas DG, Magee C, et al. Assessing the discrimination of the Kidney Donor Risk Index/Kidney Donor Profile Index scores for allograft failure and estimated glomerular filtration rate in Ireland’s National Kidney Transplant Programme. *Clinical Kidney Journal*. 2019 Aug 1;12(4):569–73. doi: 10.1093/ckj/sfy130
37. Darema M, Athanasopoulou D, Bellos I, Tsoumbou I, Vittoraki AG, Bokos J, et al. Evaluation of Kidney Donor Risk Index/Kidney Donor Profile Index as Predictor Tools of Deceased-Donor Kidney Transplant Outcomes in a Greek Cohort. *JCM*. 2023 Mar 22; 12(6):2439. doi: 10.3390/jcm12062439
38. Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Geskus RB, Kers J, Homan Van Der Heide JJ, Berger SP, et al. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. *Transplantation*. 2018 Jan;102(1):162–70. doi: 10.1097/TP.0000000000001889
39. Kujawa-Szewieczek A, Słabiak-Błaż N, Kolonko A, Więcek A, Piecha G. Kidney Donor Risk Index and Cardiovascular Complications in a Long-Term Follow-Up Observation. *JCM*. 2025 Mar 29;14(7):2346. doi: 10.3390/jcm14072346
40. Del Moral Martín RMG, Retamero Díaz JA, Cava Molina M, Cobacho Tornel BM, Bravo Soto J, Osuna Ortega A, et al. Validación del KDRI/KPDI para la selección de donantes renales con criterios expandidos. *Nefrología*. 2018 May;38(3):297–303. doi: 10.1016/j.nefro.2017.08.006

41. Słabiak-Błaż N, Kujawa-Szewieczek A, Kolonko A, Ziółkowska J, Karkoszka H, Więcek A, et al. Association between Kidney Donor Risk Index, kidney graft function and histological changes in early post-transplant graft biopsy. *Clinical Kidney Journal*. 2023 Oct 31;16(11):2226–34. doi: 10.1093/ckj/sfad124
42. Maslauskienė R. Donorų ir recipientų inkstų pažeidimo biologinių žymenų bei takrolimuzo koncentracijos sąsajos su inkstų transplantacijos išėtimis. Disertacijos darbas (medicinos ir sveikatos mokslai). 2024;1000:001.
43. Maslauskiene R, Vaiciuniene R, Tretjakovs P, Gersono G, Radzeviciene A, Bura A, et al. Deceased Kidney Donor Biomarkers: Relationship between Delayed Kidney Function and Graft Function Three Years after Transplantation. *Diagnostics*. 2024 Mar 28;14(7):717. doi: 10.3390/diagnostics14070717
44. Naesens M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1425–39. doi: 10.1097/TP.0000000000001018
45. Duman S, Özbek S, Şen S, Tamsel S, Töz H, Aşçi G, et al. Is “zero-hour” biopsy of the transplanted kidney risky? *Transplantation Proceedings*. 2004 Jan;36(1):137–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.11.060
46. Matas AJ, Sibley R, Mauer SM, Kim Y, Sutherland DER, Simmons RL, et al. Pre-discharge, post-transplant kidney biopsy does not predict rejection. *Journal of Surgical Research*. 1982 Mar;32(3):269–74. doi: 10.1016/0022-4804(82)90102-0
47. Griño JM SD. Characterization of interstitial infiltrate in early renal allograft biopsies in patients with stable renal function. *Transplantation Proceedings*. 1991 Feb; 23(1 Pt 2):1267–9.
48. Ming H, John T. Renal Transplantation. *BMJ*. 2014 Jan 6;348(jan06 26):bmj.g68-bmj.g68. doi: 10.1136/bmj.g68
49. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O’Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11; 349(24):2326–33. doi: 10.1056/NEJMoa020009
50. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021 May 20;12:661643. doi: 10.3389/fimmu.2021.661643
51. Bicalho PR, Requião-Moura LR, Arruda ÉF, Chinen R, Mello L, Bertocchi APF, et al. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. *BioMed Research International*. 2019 Apr 2;2019:1–10. doi: 10.1155/2019/7105084
52. Berchtold L, Crowe LA, Friedli I, Legouis D, Moll S, De Perrot T, et al. Diffusion magnetic resonance imaging detects an increase in interstitial fibrosis earlier than the decline of renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Jul 1;35(7):1274–6. doi: 10.1093/ndt/gfaa007
53. Friedli I, Crowe LA, Berchtold L, Moll S, Hadaya K, De Perrot T, et al. New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. *Sci Rep*. 2016 Jul 21;6(1):30088. doi: 10.1038/srep30088
54. Berchtold L, Crowe LA, Combescure C, Kassai M, Aslam I, Legouis D, et al. Diffusion-magnetic resonance imaging predicts decline of kidney function in chronic kidney disease and in patients with a kidney allograft. *Kidney International*. 2022 Apr; 101(4):804–13. doi: 10.1016/j.kint.2021.12.014
55. Geisinger M, Risius B, Jordan M, Zelch M, Novick A, George C. Magnetic resonance imaging of renal transplants. *American Journal of Roentgenology*. 1984 Dec 1;143(6): 1229–34. doi: 10.2214/ajr.143.6.1229

56. Hricak H, Terrier F, Demas BE. Renal allografts: evaluation by MR imaging. *Radiology*. 1986 May;159(2):435–41. doi: 10.1148/radiology.159.2.3515420
57. Baumgartner B, Nelson R, Ball T, Wyly J, Bourke E, Delaney V, et al. MR imaging of renal transplants. *American Journal of Roentgenology*. 1986 Nov 1;147(5):949–53. doi: 10.2214/ajr.147.5.949
58. Adams LC, Bressemer KK, Scheibl S, Nunninger M, Gentsch A, Fahlenkamp UL, et al. Multiparametric Assessment of Changes in Renal Tissue after Kidney Transplantation with Quantitative MR Relaxometry and Diffusion-Tensor Imaging at 3 T. *JCM*. 2020 May 21;9(5):1551. doi: 10.3390/jcm9051551
59. Jiang B, Li J, Wan J, Tian Y, Wu P, Xu R, et al. Arterial spin labeling combined with T1 mapping for assessment of kidney function and histopathology in patients with long-term renal transplant survival after kidney transplantation. *Quant Imaging Med Surg*. 2024 Mar;14(3):2415–25. doi: 10.21037/qims-23-1577
60. El-Ksas M, EL-Metwally D, Fahmy D, Shebel H. Early and late assessment of renal allograft dysfunction using intravoxel incoherent motion (IVIM) and diffusion-weighted imaging (DWI): a prospective study. *Abdom Radiol*. 2024 Jul 8;49(11):3902–12. doi: 10.1007/s00261-024-04470-x
61. Chang YC, Tsai YH, Chung MC, Pan KJ, Ho HC, Chen HM, et al. Intravoxel Incoherent Motion-Diffusion-Weighted MRI for Investigation of Delayed Graft Function Immediately after Kidney Transplantation. Petrakis I, editor. *BioMed Research International*. 2022 Oct 18;2022:1–9. doi: 10.1155/2022/2832996
62. Mathys C, Blondin D, Wittsack HJ, Miese F, Rybacki K, Walther C, et al. T2' Imaging of Native Kidneys and Renal Allografts – a Feasibility Study. *Fortschr Röntgenstr*. 2011 Feb;183(02):112–9. doi: 10.1055/s-0029-1245597
63. Hricak H, Crooks L, Sheldon P, Kaufman L. Nuclear magnetic resonance imaging of the kidney. *Radiology*. 1983 Feb;146(2):425–32. doi: 10.1148/radiology.146.2.6849088
64. Chen J, Chen Q, Zhang J, Pan L, Zha T, Zhang Y, et al. Value of T2 Mapping in the Dynamic Evaluation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Academic Radiology*. 2022 Mar;29(3):376–81. doi: 10.1016/j.acra.2021.03.004
65. Selby NM, Blankestijn PJ, Boor P, Combe C, Eckardt KU, Eikefjord E, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for chronic kidney disease: a position paper from the European Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Sep 1;33(suppl\_2):ii4–14. doi: 10.1093/ndt/gfy152
66. Mendichovszky I, Pullens P, Dekkers I, Nery F, Bane O, Pohlmann A, et al. Technical recommendations for clinical translation of renal MRI: a consensus project of the Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Magn Reson Mater Phys*. 2020 Feb;33(1):131–40. doi: 10.1007/s10334-019-00784-w
67. Wolf M, De Boer A, Sharma K, Boor P, Leiner T, Sunder-Plassmann G, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Sep 1;33(suppl\_2):ii41–50. doi: 10.1093/ndt/gfy198
68. Look DC, Locker DR. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Review of Scientific Instruments*. 1970 Feb 1;41(2):250–1. doi: 10.1063/1.1684482
69. Marotti M, Hricak H, Terrier F, McAninch JW, Thuroff JW. MR in renal disease: Importance of cortical–medullary distinction. *Magnetic Resonance in Med*. 1987 Aug; 5(2):160–72. doi: 10.1002/mrm.1910050207
70. Winsett M, Amparo E, Fawcett H, Kumar R, Johnson R, Bedi D, et al. Renal transplant dysfunction: MR evaluation. *American Journal of Roentgenology*. 1988 Feb 1;150(2): 319–23. doi: 10.2214/ajr.150.2.319

71. Huang Y, Sadowski EA, Artz NS, Seo S, Djamali A, Grist TM, et al. Measurement and comparison of T1 relaxation times in native and transplanted kidney cortex and medulla. *Magnetic Resonance Imaging*. 2011 May;33(5):1241–7. doi: 10.1002/jmri.22543
72. Beck-Tölly A, Eder M, Beitzke D, Eskandary F, Agibetov A, Lampichler K, et al. Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Interstitial Fibrosis in Kidney Allografts. *Transplantation Direct*. 2020 Aug;6(8):e577. doi: 10.1097/TXD.0000000000001009
73. Berchtold L, Friedli I, Crowe LA, Martinez C, Moll S, Hadaya K, et al. Validation of the corticomedullary difference in magnetic resonance imaging-derived apparent diffusion coefficient for kidney fibrosis detection: a cross-sectional study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Jun 1;35(6):937–45. doi: 10.1093/ndt/gfy389
74. Bane O, Hectors SJ, Gordic S, Kennedy P, Wagner M, Weiss A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging shows promising results to assess renal transplant dysfunction with fibrosis. *Kidney International*. 2020 Feb;97(2):414–20. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.030
75. Huber A, Aslam I, Crowe L, Pruijm M, De Perrot T, De Seigneux S, et al. T1 mapping magnetic resonance imaging predicts decline of kidney function. *Clinical Kidney Journal*. 2025 Mar 4;18(3):sfaf032. doi: 10.1093/ckj/sfaf032
76. Graham-Brown MP, Singh A, Wormleighton J, Brunskill NJ, McCann GP, Barratt J, et al. Association between native T1 mapping of the kidney and renal fibrosis in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2019 Dec;20(1):256. doi: 10.1186/s12882-019-1447-2
77. Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, Prestwich B, Mahmoud H, Taal M, et al. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol*. 2017 Sep 14;8:696. doi: 10.3389/fphys.2017.00696
78. Wu J, Shi Z, Zhang Y, Yan J, Shang F, Wang Y, et al. Native T1 Mapping in Assessing Kidney Fibrosis for Patients With Chronic Glomerulonephritis. *Front Med*. 2021 Oct 18; 8:772326. doi: 10.3389/fmed.2021.772326
79. Brown RW, Cheng YCN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. 1 p. doi: 10.1002/9781118633953
80. De Bazelaire CMJ, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured in Vivo at 3.0 T: Preliminary Results. *Radiology*. 2004 Mar;230(3):652–9. doi: 10.1148/radiol.2303021331
81. Yuasa Y, Kundel HL. Magnetic resonance imaging following unilateral occlusion of the renal circulation in rabbits. *Radiology*. 1985 Jan;154(1):151–6. doi: 10.1148/radiology.154.1.3964934
82. Thickman D, Kundel H, Biery D. Magnetic resonance evaluation of hydronephrosis in the dog. *Radiology*. 1984 Jul;152(1):113–6. doi: 10.1148/radiology.152.1.6729100
83. Caroli A, Schneider M, Friedli I, Ljimini A, De Seigneux S, Boor P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Sep 1; 33(suppl\_2):ii29–40. doi: 10.1093/ndt/gfy163
84. Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Wintterle S, et al. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016 Jul;44(1):112–21. doi: 10.1002/jmri.25158

85. Friedli I, Crowe LA, De Perrot T, Berchtold L, Martin P, De Seigneux S, et al. Comparison of readout-segmented and conventional single-shot for echo-planar diffusion-weighted imaging in the assessment of kidney interstitial fibrosis. *Magnetic Resonance Imaging*. 2017 Dec;46(6):1631–40. doi: 10.1002/jmri.25687
86. Özçelik Ü, Çevik H, Bircan HY, Yarbuğ Karakayalı F, Işıklar İ, Haberal M. Evaluation of transplanted kidneys and comparison with healthy volunteers and kidney donors with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: initial experience. *Exp Clin Transplant*. 2024 Nov;22(11):850-858. doi: 10.6002/ect.2016.0341.
87. Palmucci S, Mauro LA, Failla G, Foti PV, Milone P, Sinagra N, et al. Magnetic Resonance With Diffusion-Weighted Imaging in the Evaluation of Transplanted Kidneys: Updating Results in 35 Patients. *Transplantation Proceedings*. 2012 Sep;44(7):1884–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.06.045
88. Stabinska J, Wittsack H, Lerman LO, Ljimini A, Sigmund EE. Probing Renal Microstructure and Function with Advanced Diffusion MRI : Concepts, Applications, Challenges, and Future Directions. *Magnetic Resonance Imaging*. 2024 Oct;60(4):1259–77. doi: 10.1002/jmri.29127
89. Lanzman RS, Ljimini A, Pentang G, Zgoura P, Zenginli H, Kröpil P, et al. Kidney Transplant: Functional Assessment with Diffusion-Tensor MR Imaging at 3T. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):218–25. doi: 10.1148/radiol.12112522
90. Hueper K, Gutberlet M, Rodt T, Gwinner W, Lehner F, Wacker F, et al. Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction – initial results. *Eur Radiol*. 2011 Nov;21(11):2427–33. doi: 10.1007/s00330-011-2189-0
91. Eisenberger U, Thoeny HC, Binser T, Gugger M, Frey FJ, Boesch C, et al. Evaluation of renal allograft function early after transplantation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2010 Jun;20(6):1374–83. doi: 10.1007/s00330-009-1679-9
92. Van Loo AA, Vanholder RC, Bernaert PR, Vermassen FE, Van Der Vennet M, Lameire NH. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 Mar;9(3):473–81. doi: 10.1681/ASN.V93473
93. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *American Journal of Transplantation*. 2011 Nov;11(11):2279–96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x
94. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Annals of Surgery*. 2018 Jun;267(6):1084–92. doi: 10.1097/SLA.0000000000002220
95. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14; 378(24):2263–74. doi: 10.1056/NEJMoa1801601
96. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J. Perioperative blood pressure control, delayed graft function, and acute rejection after renal transplantation1: Transplantation. 2003 Jun;75(12):1989–95. doi: 10.1097/01.TP.0000058747.47027.44
97. Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney International*. 1980 Jul;18(1):68–76. doi: 10.1038/ki.1980.111
98. Shannon JL, Headland R, MacIver AG, Ferryman SR, Barber PC, Howie AJ. Studies on the innervation of human renal allografts. *J Pathol*. 1998 Sep;186(1):109–15. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199809)186:1%3C109::AID-PATH134%3E3.0.CO;2-N

99. Reisinger N, Koratala A. Quantitative Lung Ultrasonography for the Nephrologist: Applications in Dialysis and Heart Failure. *Kidney360*. 2022 Jan;3(1):176–84. doi: 10.34067/KID.0003972021
100. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Pulmonary Congestion Predicts Cardiac Events and Mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Apr;24(4):639–46. doi: 10.1681/asn.2012100990
101. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors1: Transplantation. 2002 Nov;74(9):1281–6. doi: 10.1097/00007890-200211150-00014
102. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Jan;21(1):189–97. doi: 10.1681/ASN.2009030264
103. Hudson DM, Heales C, Meertens R. Review of claustrophobia incidence in MRI: A service evaluation of current rates across a multi-centre service. *Radiography*. 2022 Aug;28(3):780–7. doi: 10.1016/j.radi.2022.02.010
104. American Society of Nephrology Renal Research Report. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Jul;16(7):1886–903. doi: 10.1681/ASN.2005030285
105. Nicholson ML, McCulloch TA, Harper SJ, Wheatley TJ, Edwards CM, Feehally J, et al. Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation. *Journal of British Surgery*. 1996 Aug 1;83(8):1082–5. doi: 10.1002/bjs.1800830813
106. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting Subsequent Decline in Kidney Allograft Function from Early Surveillance Biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2005 May;5(10):2464–72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01050.x
107. Hua C, Qiu L, Zhou L, Zhuang Y, Cai T, Xu B, et al. Value of multiparametric magnetic resonance imaging for evaluating chronic kidney disease and renal fibrosis. *Eur Radiol*. 2023 May 6;33(8):5211–21. doi: 10.1007/s00330-023-09674-1
108. Mao W, Ding X, Ding Y, Cao B, Fu C, Kuehn B, et al. Evaluation of interstitial fibrosis in chronic kidney disease by multiparametric functional MRI and histopathologic analysis. *Eur Radiol*. 2022 Dec 11;33(6):4138–47. doi: 10.1007/s00330-022-09329-7
109. Dekkers IA, De Boer A, Sharma K, Cox EF, Lamb HJ, Buckley DL, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal T1 and T2 mapping MRI. *Magn Reson Mater Phys*. 2020 Feb;33(1):163–76. doi: 10.1007/s10334-019-00797-5
110. Ljimini A, Caroli A, Laustsen C, Francis S, Mendichovszky IA, Bane O, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Mater Phys*. 2020 Feb;33(1):177–95. doi: 10.1007/s10334-019-00790-y
111. Smudla A, Trimmel D, Szabó G, Fazakas J. Systolic Blood Pressure Pattern: The Tick Mark Signal of Delayed Renal Graft Function. *Transplantation Proceedings*. 2019 May;51(4):1226–30. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.010
112. Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A. Do Intraoperative Hemodynamic Factors of the Recipient Influence Renal Graft Function? *Transplantation Proceedings*. 2012 Jul;44(6):1800–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.042

113. Germain MJ, Greco BA, Hodgins S, Chapagain B, Thadhani R, Wojciechowski D, et al. Assessing accuracy of estimated dry weight in dialysis patients post transplantation: the kidney knows best. *J Nephrol.* 2021 Dec;34(6):2093–7. doi: 10.1007/s40620-021-01029-7
114. Panuccio V, Tripepi R, Parlongo G, Mafrica A, Caridi G, Catalano F, et al. Lung ultrasound to detect and monitor pulmonary congestion in patients with acute kidney injury in nephrology wards: a pilot study. *J Nephrol.* 2020 Apr;33(2):335–41. doi: 10.1007/s40620-019-00666-3
115. Vitturi N, Dugo M, Soattin M, Simoni F, Maresca L, Zagatti R, et al. Lung ultrasound during hemodialysis: the role in the assessment of volume status. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jan;46(1):169–74. doi: 10.1007/s11255-013-0500-5
116. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock. *Chest.* 2020 Oct;158(4):1431–45. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.025
117. Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, Verbrugge FH. Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2022 Nov 2;11(10):786–93. doi: 10.1093/ehjacc/zuac104
118. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound Lung Comets: A Clinically Useful Sign of Extravascular Lung Water. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2006 Mar;19(3):356–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.05.019
119. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. “Ultrasound Comet-Tail Images”: A Marker Of Pulmonary Edema. *Chest.* 2005 May;127(5):1690–5. doi: 10.1378/chest.127.5.1690
120. Loutradis C, Papadopoulos CE, Sachpekidis V, Ekart R, Kronic B, Karpetas A, et al. Lung Ultrasound–Guided Dry Weight Assessment and Echocardiographic Measures in Hypertensive Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020 Jan;75(1):11–20. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.025
121. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012 Nov;23(11):1900–8. doi: 10.1681/ASN.2011121181
122. Van Den Berg BM, Vink H, Spaan JAE. The Endothelial Glycocalyx Protects Against Myocardial Edema. *Circulation Research.* 2003 Apr 4;92(6):592–4. doi: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75
123. Snoeijs MG, Vink H, Voesten N, Christiaans MH, Daemen JWH, Peppelenbosch AG, et al. Acute ischemic injury to the renal microvasculature in human kidney transplantation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2010 Nov;299(5):F1134–40. doi: 10.1152/ajprenal.00158.2010
124. Liew H, Roberts MA, McMahon LP. Markers of the Endothelial Glycocalyx Are Improved following Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(5):581–7. doi: 10.1159/000517317
125. Hamelink TL, Ogurlu B, Pamplona CC, Castelein J, Bennedsgaard SS, Qi H, et al. Magnetic resonance imaging as a noninvasive adjunct to conventional assessment of functional differences between kidneys in vivo and during ex vivo normothermic machine perfusion. *American Journal of Transplantation.* 2024 Oct;24(10):1761–71. doi: 10.1016/j.ajt.2024.04.001

126. Nowak M, Henningsson M, Davis T, Chowdhury N, Dennis A, Fernandes C, et al. Repeatability, Reproducibility, and Observer Variability of Cortical T1 Mapping for Renal Tissue Characterization. *Magnetic Resonance Imaging*. 2025 Apr;61(4):1914–22. doi: 10.1002/jmri.29602
127. Gillis KA, McComb C, Foster JE, Taylor AH, Patel RK, Morris ST, et al. Inter-study reproducibility of arterial spin labelling magnetic resonance imaging for measurement of renal perfusion in healthy volunteers at 3 Tesla. *BMC Nephrol*. 2014 Dec;15(1):23. doi: 10.1186/1471-2369-15-23
128. Kilickesmez O, Inci E, Atilla S, Tasdelen N, Yetimoğlu B, Yencilek F, et al. Diffusion-Weighted Imaging of the Renal and Adrenal Lesions: Journal of Computer Assisted Tomography. 2009 Nov;33(6):828–33. doi: 10.1097/RCT.0b013e31819f1b83
129. Kataoka M, Kido A, Yamamoto A, Nakamoto Y, Koyama T, Isoda H, et al. Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering: Optimization of parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. *Magnetic Resonance Imaging*. 2009 Mar;29(3):736–44. doi: 10.1002/jmri.21669
130. Gurses B, Kilickesmez O, Tasdelen N, Firat Z, Gurmen N. Diffusion tensor imaging of the kidney at 3 tesla: normative values and repeatability of measurements in healthy volunteers. *Diagn Interv Radiol*. 2010. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.3892-10.1
131. Peperhove M, Vo Chieu VD, Jang MS, Gutberlet M, Hartung D, Tewes S, et al. Assessment of acute kidney injury with T1 mapping MRI following solid organ transplantation. *Eur Radiol*. 2018 Jan;28(1):44–50. doi: 10.1007/s00330-017-4943-4
132. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International*. 2014 Jan;85(1):49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444
133. Fan W jun, Ren T, Li Q, Zuo P li, Long M miao, Mo C bai, et al. Assessment of renal allograft function early after transplantation with isotropic resolution diffusion tensor imaging. *Eur Radiol*. 2016 Feb;26(2):567–75. doi: 10.1007/s00330-015-3841-x
134. Park SY, Kim CK, Park BK, Kim SJ, Lee S, Huh W. Assessment of early renal allograft dysfunction with blood oxygenation level-dependent MRI and diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology*. 2014 Dec;83(12):2114–21. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.09.017
135. Vermathen P, Binsler T, Boesch C, Eisenberger U, Thoeny HC. Three-year follow-up of human transplanted kidneys by diffusion-weighted MRI and blood oxygenation level-dependent imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012 May;35(5):1133–8. doi: 10.1002/jmri.23537
136. Chen L, Yang P, Cui J, Xie S, Lu Y, Sun D, et al. Longitudinal multi-b-value diffusion-weighted imaging in renal transplant recipients: diagnostic efficacy and prognostic value for allograft dysfunction. *Quant Imaging Med Surg*. 2025 Aug;15(8):7453–69. doi: 10.21037/qims-2024-2595
137. Chen J, Zhang Z, Liu J, Li C, Yin M, Nie L, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Kidneys: Effects of Regional, Side, and Hydration Variations on Functional Quantifications. *Magnetic Resonance Imaging*. 2023 May;57(5):1576–86. doi: 10.1002/jmri.28477
138. Kemėšienė J, Rühle A, Gomolka R, Wurnig MC, Rossi C, Boss A. Advanced diffusion imaging of abdominal organs in different hydration states of the human body: stability of biomarkers. *Heliyon*. 2021 Jan;7(1):e06072. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06072

139. Esmeray K, Dizdar OS, Erdem S, Gunal Aİ. Effect of Strict Volume Control on Renal Progression and Mortality in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Prospective Interventional Study. *Med Princ Pract.* 2018;27(5):420–7. doi: 10.1159/000493268
140. Hung S, Lai Y, Kuo K, Tarng D. Volume Overload and Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Clinical Observational and Animal Studies. *JAHA.* 2015 May; 4(5):e001918. doi: 10.1161/JAHA.115.001918
141. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, et al. T2 Relaxation Time and Apparent Diffusion Coefficient for Noninvasive Assessment of Renal Pathology After Acute Kidney Injury in Mice: Comparison With Histopathology. *Investigative Radiology.* 2013 Dec;48(12):834–42. doi: 10.1097/RLI.0b013e31829d0414
142. Ko SF, Yip HK, Zhen YY, Lee CC, Lee CC, Huang SJ, et al. Severe bilateral ischemic-reperfusion renal injury: hyperacute and acute changes in apparent diffusion coefficient, T1, and T2 mapping with immunohistochemical correlations. *Sci Rep.* 2017 May 11; 7(1):1725. doi: 10.1038/s41598-017-01895-x
143. Pohlmann A, Hentschel J, Fechner M, Hoff U, Bubalo G, Arakelyan K, et al. High Temporal Resolution Parametric MRI Monitoring of the Initial Ischemia/Reperfusion Phase in Experimental Acute Kidney Injury. Morishita R, editor. *PLoS ONE.* 2013 Feb 28;8(2):e57411. doi: 10.1371/journal.pone.0057411
144. Sułkowska K, Palczewski P, Furmańczyk-Zawiska A, Perkowska-Ptasińska A, Wójcik D, Szeszkowski W, et al. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Renal Function and Parenchymal Changes in Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Ann Transplant.* 2020 Mar 3;25. doi: 10.12659/AOT.920232
145. Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. 3.0-T MR Imaging of the Abdomen: Comparison with 1.5 T. *RadioGraphics.* 2008 Nov;28(7):1983–98. doi: 10.1148/rg.287075154
146. Inoue T, Kozawa E, Ishikawa M, Fukaya D, Amano H, Watanabe Y, et al. Comparison of multiparametric magnetic resonance imaging sequences with laboratory parameters for prognosticating renal function in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2021 Nov 11;11(1):22129. doi: 10.1038/s41598-021-01147-z
147. Buchanan C, Mahmoud H, Cox E, Noble R, Prestwich B, Kasmı I, et al. Multiparametric MRI assessment of renal structure and function in acute kidney injury and renal recovery. *Clinical Kidney Journal.* 2021 Aug 1;14(8):1969–76. doi: 10.1093/ckj/sfaa221
148. Echeverria-Chasco R, Martin-Moreno PL, Aramendía-Vidaurreta V, Garcia-Ruiz L, Mora-Gutiérrez JM, Vidorreta M, et al. Diagnostic and Prognostic Potential of Multiparametric Renal MRI in Kidney Transplant Patients. *Magnetic Resonance Imaging.* 2024 Oct;60(4):1650–63. doi: 10.1002/jmri.29235
149. Mao W, Ding Y, Ding X, Fu C, Cao B, Nickel D, et al. Value of T1 Mapping in the Non-invasive Assessment of Renal Pathologic Injury for Chronic Kidney Disease Patients. *MRMS.* 2025;24(1):78–87. doi: 10.2463/mrms.mp.2023-0027
150. Friedli I, Baid-Agrawal S, Unwin R, Morell A, Johansson L, Hockings PD. Magnetic Resonance Imaging in Clinical Trials of Diabetic Kidney Disease. *JCM.* 2023 Jul 11;12(14):4625. doi: 10.3390/jcm12144625
151. Mao W, Zhou J, Zeng M, Ding Y, Qu L, Chen C, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for the assessment of renal fibrosis of chronic kidney disease: A preliminary study. *Magnetic Resonance Imaging.* 2018 Apr;47:118–24. doi: 10.1016/j.mri.2017.12.010

152. Wei CG, Zeng Y, Zhang R, Zhu Y, Tu J, Pan P, et al. Native T1 mapping for non-invasive quantitative evaluation of renal function and renal fibrosis in patients with chronic kidney disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2023 Aug;13(8):5058–71. doi: 10.21037/qims-22-1304
153. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4):713–26. doi: 10.1097/TP.0000000000001608
154. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2014 Jun 2;124(6):2299–306. doi: 10.1172/JCI72267
155. Sørensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Lange J, Gueler F, Degen JL, et al. Role of fibrinogen in acute ischemic kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013 Sep 1;305(5):F777–85. doi: 10.1152/ajprenal.00418.2012
156. DiRito JR, Hosgood SA, Reschke M, Albert C, Bracaglia LG, Ferdinand JR, et al. Lysis of cold-storage-induced microvascular obstructions for ex vivo revitalization of marginal human kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2021 Jan;21(1):161–73. doi: 10.1111/ajt.16148
157. Shi Z, Sun C, Zhou F, Yuan J, Chen M, Wang X, et al. Native T1-mapping as a predictor of progressive renal function decline in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2024 Apr 4;25(1):121. doi: 10.1186/s12882-024-03559-1
158. Aslam I, Aamir F, Kassai M, Crowe LA, Poletti PA, Seigneux SD, et al. Validation of automatically measured T1 map cortico-medullary difference ( $\Delta T1$ ) for eGFR and fibrosis assessment in allograft kidneys. Vellido A, editor. *PLoS ONE*. 2023 Feb 15;18(2):e0277277. doi: 10.1371/journal.pone.0277277

## DOKTORANTO INDĖLIS

Autoriaus Andrejaus Bura indėlis į kiekvieną iš publikacijų, susijusių su disertacija (S1–S3, išvardytos skyriuje „Straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas“):

- S1:** dalyvavo kuriant tyrimo koncepciją ir dizainą, dalyvavo transplantuotų pacientų įtraukimo procese, rinko dalyvių klinikinius duomenis, atliko volemijos testų vertinimą, analizės ir duomenų interpretavimą, parengė ir peržiūrėjo rankraštį.
- S2:** kaip ir akcentuota pirmojoje publikacijoje, dalyvavo kuriant tyrimo metodologiją. 2022–03–21 – 2022–04–08 d. dalyvavo stažuotėje Grioningeno universiteto medicinos centre Olandijoje ir gilino žinias inkstų transplantologijos srityje, įgijo žinių ir įgūdžių atlikdamas inkstų MRT tyrimus ir kartu su konsultantu įdiegė MRT sekas Radiologijos klinikoje, dalyvavo transplantuotų pacientų įtraukimo procese, rinko dalyvių klinikinius duomenis, atliko MRT vaizdų analizę, analizavo duomenis, parengė ir redagavo rankraštį.
- S3:** tęsė įtrauktų pacientų klinikinių duomenų rinkimą, aktyviai dalyvavo koordinuojant transplantuotų pacientų MRT tyrimus, atliko MRT vaizdų analizę, analizavo duomenis, parengė ir redagavo rankraštį.

### **Straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas**

- S1:** **Bura A**, Kaupe V, Karpaviciute J, Stankuviene A, Vaiciunas K, Bumblyte IA, Vaiciuniene R. The Role of Pre- and Post-Transplant Hydration Status in Kidney Graft Recovery and One-Year Function. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 1;59(11):1931. doi: 10.3390/medicina59111931. PMID: 38003980; PMCID: PMC10673605.
- S2:** **Bura A**, Stonciute-Balniene G, Banisauskaite A, Velickiene L, Bumblyte IA, Jankauskas A, Vaiciuniene R. Potential MRI Biomarkers for Predicting Kidney Function and Histological Damage in Transplanted Deceased Donor Kidney Recipients. *J Clin Med*. 2025 Feb 18;14(4):1349. doi: 10.3390/jcm14041349. PMID: 40004881; PMCID: PMC11856860.
- S3:** **Bura A**, Stonciute-Balniene G, Velickiene L, Bumblyte IA, Vaiciuniene R, Jankauskas A. The Possibilities of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Reflect Functional and Structural Graft Changes 1 Year After Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jul 13;61(7):1268. doi: 10.3390/medicina61071268. PMID: 40731897; PMCID: PMC12299056.

## **Mokslinių konferencijų, kuriose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas**

1. 2022 10 6–8 dienomis Rygoje (Latvija) vyko 16 – toji Baltijos šalių nefrologų konferencija (Baltic Nephrology Conference). Konferencijoje pristatytas žodinis pranešimas „***Relation of body hydration status and fluid therapy with the recovery of kidney function after transplantation***“, pristatyti tarpiniai disertacijos duomenys.
2. 2023 05 25–27 dienomis Rygoje (Latvija) vyko 34 – tas Europos federacijos ultragarso bendruomenės medicinoje ir biologijoje kongresas EUROSON 2023. Konferencijoje pristatytas žodinis pranešimas „***Evaluation of perfusion of the transplanted kidney by CEUS and structural analysis using native MRI after transplantation***“, pristatyti tarpiniai disertacijos duomenys klinikinio atvejo pagrindu.
3. 2024 09 22–25 dienomis Stambule (Turkija) vyko 30-tasis tarptautinis transplantacijos asociacijos kongresas „30<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society (TTS 2024)“, kuriame buvo pristatytas žodinis pranešimas „***Association of structural changes in the transplanted kidney assessed by magnetic resonance imaging with early graft function***“, panaudojant tarpinius disertacijos duomenis.
4. 2024 10 3–5 dienomis Tartu (Estija) vyko 17-ta Baltijos nefrologų konferencija „XVII Baltic Nephrology Conference“, kurioje buvo pristatytas stendinis pranešimas „***Structural changes in transplanted kidneys evaluated by time-zero biopsy and magnetic resonance imaging between expanded and non-expanded criteria donors***“, panaudojant tarpinius disertacijos duomenis.
5. 2024 10 18–19 dienomis Rygoje (Latvija) vyko Baltijos radiologų kongresas 2024 „The Baltic Congress of Radiology 2024“, kuriame buvo pristatytas žodinis pranešimas „***Structural changes of magnetic resonance imaging of transplanted deceased donors kidneys in the early post-transplant period***“, panaudojant tarpinius disertacijos duomenis.
6. 2024 11 28 dieną Kaune (Lietuva) vyko mokslinė-praktinė konferencija, skirta 13-ajam LNDTA suvažiavimui, joje buvo pristatytas žodinis ir stendinis pranešimas „***Correlation of kidney graft function with changes in T1 mapping on 3 tesla magnetic resonance imaging***“, panaudojant tarpinius disertacijos duomenis.

## CURRICULUM VITAE

**Name, Surname:** Andrejus Bura  
**Address:** Hospital of Lithuanian University of Health Sciences  
Kauno klinikos, Eivenių g. 2, Kaunas, Lithuania  
**Phone:** +370 622 49694  
**E-mail:** andrejus.bura@lsmu.lt

### Education

2021–2025 PhD student, Lithuanian University of Health Sciences (LSMU), Kaunas, Lithuania (Expected completion: 2026).  
2014–2018 Nephrology residency, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. Achieved professional qualification as a Nephrologist (2018).  
2008–2014 Master’s degree in medicine, Lithuanian University of Health Sciences (LSMU), Kaunas, Lithuania.

### Postgraduate Training and Fellowships

2023–2024 YNP mentorship programme (Mentee), European Renal Association.  
2022–2023 TEODOR project (Transeuropean Educational Initiative in Organ Donation and Transplantation).  
Mar 2022–Apr 2022 Clinical internship University Medical Center Groningen, Department of Surgery, The Netherlands.  
2017 Clinical fellowship (2 months) Silesian Medical University Hospital, Poland. Specialization: Nephrology, Transplantology, and Internal Medicine (ERA-EDTA Young Nephrology Platform).  
2015 Epidemiology training course, organized by ERA-EDTA.

## **Work Experience**

- 2018–Present Nephrologist, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Nephrology.
- 2018–Present Senior transplantation coordinator, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Department of Inpatient Services Coordination.
- 2020–Present Assistant Lithuanian University of Health Sciences (LSMU).
- 2018–Present: Nephrologist, UAB “Diaverum Klinikos”.
- Oct 2023 Short-term expert (EU Twinning Project) project: Strengthening capacities of substances of human origin (SoHO) system (Grant: SR 18 IPA HE 01 20). Developed thematic courses on EU standards and requirements for healthcare professionals. Beneficiary country: Serbia.
- 2020–2022 Nephrologist (COVID-19 Unit), Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, 2<sup>nd</sup> Department.
- 2020–2021 Senior specialist, National Transplant Bureau under the Ministry of Health, Communication Department.
- 2016–2018 Transplantation coordinator, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos.

## **Professional Memberships**

- 2024–Present Chairperson, Young Nephrology Platform at the Lithuanian Association of Nephrology, Dialysis and Transplantology (LNDTA).
- 2016–Present Member, European Renal Association (ERA).

## **Languages**

- Lithuanian: Native  
English: C1