

Столяр А.Г.¹, Будкар Л.Н.², Климушева Н.Ф.¹, Серебряков С.Ю.¹, Солодушкин С.И.³

Влияние факторов, связанных с донором, на результаты трансплантации почки

1 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург; 2 – ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий», г. Екатеринбург; 3 – Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург

Stolyar A.G., Budkar L.N., Klimusheva N.F., Serebrjakov S.U., Solodushkin S.I.

The impact of donor factors on the results of kidney transplantation

Резюме

Трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии терминальной почечной недостаточности. Проведено когортное, ретроспективное исследование, включившее 350 пациентов после трансплантации почки, для выявления предикторов исхода трансплантации почки по факторам, связанным с донором почки. Были использованы методы однофакторного и многофакторного анализа. Выявлен ряд предикторов исхода трансплантации почки таких как: возраст донора, тип изъятия донорского органа, длительность перфузии донорского органа, длительность пребывания донора в реанимационном отделении, время консервации почки и другие.

Ключевые слова: трансплантация почки, предикторы результатов трансплантации, донор почки

Summary

Kidney transplantation is an optimal method of a renal replacement therapy of end-stage kidney failure. We have done the retrospective research of cohort 350 patients after kidney transplantations to disclose the predictors of the operation outcomes. We used methods of a single-factor and a multi-factor analysis. We found out that the predictors of the results of kidney transplantation are: a donor age, a type of donor kidney removal, perfusion time, reanimation time, kidney's preservation time etc.

Key words: kidney transplantation, predictors of results, donor kidney

Введение

Аллотрансплантация почки (АТП) является оптимальным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 2, 3]. АТП увеличивает продолжительность жизни больных в большей степени, чем перитонеальный и гемодиализ, обеспечивает более высокое качество жизни пациентов, создает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации, являясь, кроме того, наиболее предпочтительным методом ЗПТ с экономической точки зрения. [4, 5]. В настоящее время в мире ежегодно выполняют около 30 тысяч трансплантаций почки, при этом, 5-летняя выживаемость больных, по данным разных регистров, достигает 80% и более, и примерно на этом же уровне находится 5-летняя выживаемость ренальных аллотрансплантатов (РАТ) [1, 2, 3]. Трансплантация почки активно развивается как во всем мире, так и в Российской Федерации. Абсолютное число пациентов с функционирующим трансплантатом в РФ по данным регистра Российского диализного общества на 31.12.2011 составляло 5932 человека, тогда как 10 лет назад эта цифра была лишь 2769 человек [3]. При этом число операций АТП, выполненных в РФ за 2011 год, достигло 975. В течение 2001 года число операций составляло 479. Транспланта-

ция почки является достаточно сложным методом лечения, что связано с широким кругом медицинских, социальных, организационных, законодательных и этических проблем [3, 4, 5, 6, 7, 8, 10]. Результаты трансплантации почки зависят от многих факторов, при этом одним из основных и во многом определяющих этапов трансплантации почки является донорский [4, 5, 10].

Проводятся исследования влияния различных аспектов донорства на результаты операции трансплантации почки. Большое число публикаций уделяют внимание типу донора. По данным анализа базы данных 93934 пациентов после АТП [12], проведенных в США с 1988 по 1996 гг., 12-месячная выживаемость трансплантатов от живого донора увеличилась с 88,8% до 93,9%, а от трупного донора с 75,7% до 87,7%.

Достаточно часто авторы возвращаются к исследованию влияния возраста донора на исходы трансплантации почки. Это объясняется, прежде всего, необходимостью использования доноров с расширенными критериями (в том числе пожилых доноров), что диктуется острым дефицитом донорских органов. При трансплантации от пожилых доноров продолжительность функционирования РАТ меньше, чем при проведении АТП от более молодых

доноров [13]. Уровень 5-летней выживаемости трупного трансплантата колеблется в пределах от 68% в том случае, если донору 19-30 лет, до 44%, если донор старше 60 лет. Однако, из-за недостатка органов, пригодных для трансплантации, почки пожилых доноров используются все чаще. Доля почек, полученных от доноров старше 60 лет, выросла с 5% в 1991 году до 8% в 1996. Плохую отдаленную выживаемость трансплантатов, характерную для этой группы доноров, можно объяснить феноменом репликационного старения, увеличивающуюся с возрастом [14], более высокой частотой случаев отсроченной функции трансплантата и общим снижением массы действующих нефронов у пожилых доноров [1, 15, 16].

Многие исследователи обсуждают механизмы повреждения почечной ткани, вызванные процессами с общим названием ишемически-реперфузионное повреждение [14, 17, 18, 19] и рассматривают его как процесс, который может быть ответственен за отсроченную функцию трансплантата [15]. Ишемически-реперфузионное повреждение связано и с поздней дисфункцией РАТ, особенно если комбинируется с острым отторжением [20].

Целью данного исследования явилось изучение факторов, связанных с состоянием донора почки, влияющих на результаты трансплантации.

Материал и методы

Проанализированы материалы наблюдений 350 пациентов, перенесших операцию АТП по поводу терминальной почечной недостаточности (ТПН). Все пациенты наблюдались в отделении диализа и трансплантации почки ГБУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга. В исследуемой группе мужчин было 229 человек (65,4%), женщин – 121 человек (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,07 \pm 0,57$ лет (от 12 до 61 года). Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $26,64 \pm 1,30$ мес. Максимальный срок диализа до АТП был 162 мес. (13,5 лет). Трансплантаций с использованием трупного донора было выполнено 342 (97,7%). АТП от живых родственных доноров было выполнено 8 (2,3%). Первичных трансплантаций было 338 (96,6%), повторных – 12 (3,4%). Для типирования антигенов системы HLA применялся как серологический (с помощью специфических сывороток фирмы «Гисанс», г. Москва) – в период 1990-2001 гг., так и молекулярно-генетический метод (реагенты фирмы «Protrans», Германия) – в период 2002-2011 гг. Использовались три протокола иммуносупрессивной терапии (ИМСТ): 1) циклоспорин+преднизолон+азатиоприн (1990-1998гг. 96 пациентов – 27,4%); 2) циклоспорин+преднизолон+микофенолат (1999-2010гг., 228 пациентов – 65,1%); 3) такролимус+преднизолон+микофенолат (2008-2011 гг., 26 пациентов – 7,4%).

Изучены следующие основные исходы трансплантации почки: «статус пациента» – жив или нет на момент исследования, «статус трансплантата» – функционирует или нет на момент исследования, наличие хронической трансплантационной нефропатии с дисфункцией трансплантата на момент исследования (пациенты с повышенным уровнем креатинина – ХТНкр).

Для проведения анализа использовался пакет прикладных программ SPSS, версия 16. Основными методами статистики были: описательные статистики (среднее, ошибка среднего, медиана), методы корреляционного анализа (коэффициенты Kendall и Pearson), выживаемость, регрессионный анализ (логистическая и Кокс-регрессия). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$, при доверительном интервале 95%.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ ряда факторов, связанных с донором, для выявления значимых предикторов исходов АТП. Сначала был предпринят однофакторный анализ. Изучены следующие возможные предикторы результатов АТП.

1. Тип донора. В данной когорте пациентов не удалось выявить преимущество трансплантаций почек от живого родственного донора в сравнении с трансплантациями с использованием почек трупного донора, что, возможно, объясняется небольшим числом первого вида трансплантаций. Показатели выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от типа донора статистически значимо не отличались ($p=0,311$ – для пациентов и $p=0,305$ – для трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic).

2. Возраст донора. Средний возраст доноров составил $38,66 \pm 0,67$ лет (от 18 до 62 лет). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой отрицательной связи между возрастом донора и продолжительностью жизни пациентов (коэффициент Kendall – $k=-0,85$; $p=0,046$), то есть, чем меньше возраст донора, тем больше выживаемость реципиента. Достоверной корреляции между возрастом донора и продолжительностью функционирования РАТ обнаружено не было.

3. Пол донора. Данный анализ проведен для трупных доноров. Большинство доноров были мужчинами – 79,9% (255 человек), женщин-доноров было 20,1% (64 человека). При проведении анализа не было обнаружено значимой зависимости между полом донора и результатами АТП. Так, коэффициент корреляции между полом донора и статусом пациента (Pearson) составил $k=-0,061$; $p=0,276$, а коэффициент корреляции между полом донора и статусом трансплантата был (Pearson) $k=-0,046$; $p=0,414$.

4. Диагноз трупного донора. Диагноз донора был известен у 207 человек. Большая часть трупных доноров умерли от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 148 человек (71,5%). Далее следовали доноры, погибшие в результате нарушения мозгового кровообращения – 55 человек (26,6%). Два донора погибли от онкологического процесса головного мозга и два от субарахноидального кровоизлияния (по 9,7%). Проведен анализ влияния диагноза трупного донора на результаты операции. При этом в анализ были взяты пациенты, донорами которых были люди, погибшие от ЧМТ (1 группа), либо погибшие в результате ОНМК (2 группа). С помощью методики выживаемости показано, что продолжительность жизни пациентов и РАТ не различались статистически в зависимости от диагноза донора ($p=0,23$ – для пациентов, $p=0,318$ – для трансплантатов; Wilcoxon-Gehan).

Таблица 1. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от типа изъятия донорской почки

Тип изъятия донорских органов	6 мес.	12 мес.	36 мес.	60 мес.	120 мес.	К концу срока наблюдения	Среднее время выживаемости (мес.)
1 – забор только почек	83	81	80	79	74	65 (162 мес.)	+ 162,00
2 – мультиорганный забор	94	93	92	89		89 (96 мес.)	+ 96,00

Таблица 2. Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от типа изъятия донорской почки

Тип изъятия донорской почки	6 мес.	12 мес.	36 мес.	60 мес.	120 мес.	К концу срока наблюдения	Среднее время выживаемости (мес.)
1 – забор только почек	76	76	70	65	53	48 (162 мес.)	129,60
2 – мультиорганный забор	94	93	90	86		81 (96 мес.)	+ 96,00

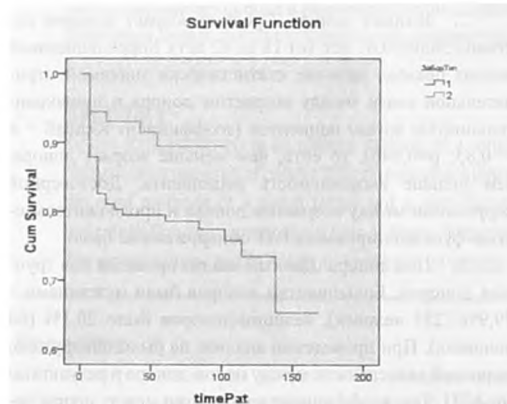


Рисунок 1. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от типа изъятия донорской почки.

1 – кривая выживаемости пациентов при заборе только почек. 2 – кривая выживаемости пациентов при мультиорганном заборе. TimePat – время жизни пациентов (мес.). CumSurvival – кумулятивная выживаемость.

Survival Function – функция выживаемости.

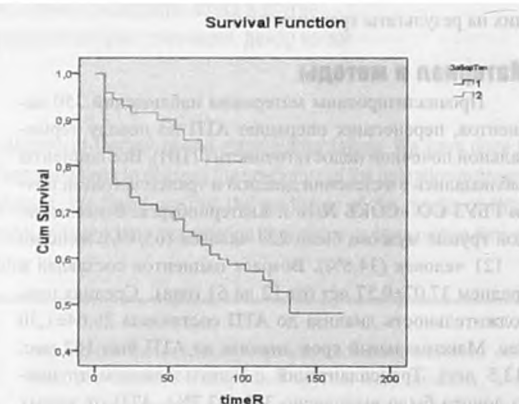


Рисунок 2. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от типа изъятия донорской почки.

1 – кривая выживаемости РАТ пациентов при заборе только почек. 2 – кривая выживаемости РАТ пациентов при мультиорганном заборе. TimeRat – время жизни пациентов (мес.). CumSurvival – кумулятивная выживаемость. Survival Function – функция выживаемости.

5. Тип забора (изъятия) донорских органов. Проанализированы результаты АТП в зависимости от типа забора (изъятия) донорского органа. Первый тип – моноорганный забор (только почки); численность группы – 132 человека (64,4%). Второй тип – мультиорганный забор (одномоментно с забором почек производился забор печени и (или) сердца); численность группы – 73 человека (35,6%). Обнаружено, что при мультиорганном заборе выживаемость пациентов и трансплантатов были статистически достоверно выше ($p=0,04$ – для пациентов, $p=0,001$ – для РАТ; Wilcoxon-Gehan). Показатели выживаемости пациентов и кривые выживаемости в зависи-

мости от типа забора донорских органов представлены в таблицах 1 и 2 на рисунках 1 и 2. Моноорганный забор проводился преимущественно у доноров с небьющимся сердцем – асистолческие доноры. Почки асистолческих доноров подвергаются более выраженному воздействию ишемически-реперфузионных повреждений.

6. Длительность перфузии донорской почки. Длительность перфузии донорской почки – показатель непосредственно связанный с типом забора донорского органа. При мультиорганном заборе длительность перфузии существенно дольше, чем при моноорганном. Длительность перфузии была известна в 201 случае. Средняя дли-

тельность перфузии составила $24,18 \pm 0,47$ мин. (от 15,00 до 60,00 мин.). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей между длительностью перфузии и статусом пациента ($\kappa = -0,17$; $p = 0,016$; Pearson) и трансплантата ($\kappa = -0,25$; $p < 0,01$; Pearson). Чем дольше было время перфузии донорского органа, тем лучше прогноз для статуса пациента и статуса трансплантата.

7. Длительность реанимации у донора. Под длительностью реанимации донора понимали время его пребывания в отделении реанимации с момента поступления до забора донорских органов. Время реанимации донора было известно у 187 человек и в среднем составляло $39,06 \pm 2,12$ час. (от 6 до 192 часов). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – длительность реанимации ≤ 36 часов, 2 группа – длительность реанимации > 36 часов. Не было обнаружено статистически достоверной зависимости длительности реанимации у донора и выживаемостью реципиентов ($p = 0,497$; Log Rank). В то же время, была выявлена статистически значимая зависимость между временем проведения реанимации у донора и продолжительностью функционирования РАТ – большая выживаемость трансплантатов наблюдалась при более коротком времени пребывания донора в реанимации ($p = 0,02$; Wilcoxon-Gehan statistic).

8. Гемодинамика донора. Гемодинамику донора оценивали по следующим показателям: систолическое и диастолическое АД донора, частота сердечных сокращений (ЧСС), длительность гипотензии (в минутах). Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между систолическим АД и продолжительностью жизни пациента после АТП ($\kappa = -0,144$, $p = 0,041$; Pearson). Систолическое АД известно у 207 доноров, при этом среднее систолическое АД было $121,01 \pm 1,27$ мм рт. ст. (от 80 до 170 мм рт. ст.), стандартная девиация – 18,21, медиана 120 мм рт. ст. Корреляционный коэффициент имеет отрицательное значение, то есть, чем ниже уровень систолического АД донора, тем больше продолжительность жизни реципиента. Между другими изученными показателями гемодинамики и результатами АТП статистически значимых корреляций обнаружено не было.

9. Функциональное состояние донорской почки. С помощью метода корреляционного анализа обнаружена статистически значимая связь между объемом суточного диуреза донора и статусом трансплантата ($\kappa = -0,117$; $p = 0,05$; Kendall). Данный коэффициент корреляции имеет отрицательное значение, то есть, чем выше суточный диурез донора, тем больше вероятность функционирования трансплантата после операции. Таким образом, суточный диурез донора является значимым предиктором времени функционирования ренального трансплантата.

10. Уровень натрия донора. Установлена значимая связь между уровнем натрия донора и статусом пациента и РАТ после операции (для статуса пациента $\kappa = -0,143$, $p = 0,015$; для статуса трансплантата $\kappa = -0,116$, $p = 0,048$; Kendall). Среднее значение уровня Na доноров составило $149,31 \pm 0,84$ ммоль/л (от 129 до 202 ммоль/л); стандартное отклонение – 12,04, медиана – 149,31 ммоль/л. Отрицательное значение данных корреляционных коэффициентов показывает, что чем ниже уровень натрия донора,

тем хуже прогноз для жизни реципиента и длительности функционирования РАТ.

11. Дисфункция печени у донора. Уровень АЛТ был известен у 164 трупных доноров. Из них повышенный уровень АЛТ отмечался у 58 доноров (35,37%). О природе дисфункции печени судить достаточно трудно. Известно, что ни у одного из этих доноров не определялся положительный результат анализа на вирусный гепатит (при этом определялись антитела к гепатиту С и HBsAg), что, наверное, на 100% не может исключить наличие вирусного гепатита у донора. Следует также учитывать то, что донор – человек, находящийся в терминальном состоянии, что, само по себе, может объяснить наличие у него печеночной недостаточности в ряде случаев. Кроме того, нельзя исключить у части донора наличия синдрома системного воспалительного ответа с его ярким клиническим проявлением в виде полиорганной недостаточности.

Методика выживаемости продемонстрировала статистически достоверную зависимость уровня АЛТ доноров и продолжительности жизни пациентов и времени функционирования трансплантатов ($p = 0,004$ – для пациентов, $p = 0,012$ – для трансплантатов; Wilcoxon-Gehan).

12. Время консервации трансплантата.

Следует отметить, что хотя время консервации трансплантата при анализе исходов трансплантации традиционно относят к факторам, связанным с донором, нам представляется, что это отдельная составляющая всей цепочки событий, связанных с трансплантацией солидных органов. Время консервации донорской почки связано уже не столько с донором, сколько с проблемами организации всей донорской и трансплантационной службы, способностью в кратчайшие сроки трансплантировать успешно эксплантированные и сохраненные донорские органы.

Проведен анализ влияния времени консервации трансплантата на результаты АТП. Включены все типы трансплантаций: от живого родственного донора и от трупа. Время консервации составило $18,90 \pm 0,64$ часов (от 1 до 36 час.).

Корреляционный анализ показал наличие статистически достоверных связей между временем консервации трансплантата и статусом пациента ($\kappa = 0,334$, $p = 0,001$; Pearson) и РАТ ($\kappa = 0,339$, $p < 0,001$; Pearson). Значение коэффициентов положительное, что означает: чем продолжительнее время консервации трансплантатов, тем хуже прогноз для жизни пациента и трансплантата после операции.

Выживаемость пациентов и РАТ статистически значимо зависела от времени консервации трансплантата ($p = 0,023$ – для пациентов и $p = 0,027$ – для трансплантатов; Wilcoxon-Gehan).

Далее было проведено прогнозирование исходов АТП по факторам, связанным с донором почки, с помощью методов многофакторного анализа.

1. Прогнозирование исхода АТП для жизни пациента.

Построена модель исхода трансплантации почки для зависимой переменной статус пациента с помощью

логистической регрессии. Включены следующие исходные предикторы: возраст и пол донора, тип забора донорской почки, длительность перфузии, систолическое АД, объем суточного диуреза донора, креатинин донора, Na, K, АЛТ, уровень протеинурии донора, время консервации почки.

Данная прогностическая модель выявила один предиктор летального исхода для пациента – натрий донора ($p=0,042$). Чем ниже натрий донора – тем больше риск смерти пациента после АТП.

Далее прогнозирование исхода для статуса пациента было проведено с помощью Кокс-регрессии. В модель были включены те же предикторы. В результате установлен предиктор – тип забора (изъятия) донорской почки ($p=0,014$). Более благоприятным типом изъятия донорского органа является мультиорганный.

2. Прогнозирование исхода АТП для трансплантата.

В результате построения модели с использованием логистической регрессии было получено два значимых предиктора исходов АТП для почечного трансплантата, связанных с донором почки: тип забора донорского органа ($p=0,042$) и Na донора ($p=0,016$).

При моделировании исхода для трансплантата почки с помощью Кокс-регрессии, в зависимости от факторов, связанных с донором, было выявлено два значимых предиктора: длительность перфузии донорской почки ($p=0,016$) и время пребывания донора в реанимации ($p=0,032$). Чем дольше было время перфузии почек, тем лучше был прогноз для функционирования РАТ. Чем больше было время реанимации донора, тем хуже был прогноз для статуса РАТ.

3. Прогнозирование исхода – хроническая трансплантационная нефропатия с повышенным креатинином.

При построении модели с использованием логистической регрессии при включении всех перечисленных факторов получен единственный значимый предиктор – длительность перфузии донорского органа ($p=0,007$).

В результате построения модели с помощью Кокс-регрессии выделены два значимых предиктора развития ХТНкр: тип забора донорского органа ($p=0,041$) и возраст донора ($p=0,027$). Чем старше возраст донора, тем больше риск развития ХТНкр. При проведении мультиоргано-забора риск развития ХТНкр ниже, чем при моно-органо-заборе донорской почки.

Выводы

1. Методами однофакторного анализа были выявлены следующие предикторы результатов АТП, связанные с донором почки: возраст донора, тип забора донорского органа, длительность перфузии донорского органа, длительность пребывания донора в реанимационном отделении, систолическое АД и ЧСС донора, объем суточного диуреза донора, величина натрия и АЛТ донора, время консервации почки.

2. Методами многофакторного анализа выделены следующие значимые, независимые предикторы исходов АТП, связанные с донором:

1) для жизни пациентов: Na донора и тип забора донорского органа;

2) для функции РАТ: Na донора, тип забора донорского органа, длительность перфузии, длительность пребывания донора в реанимации;

3) для развития ХТНкр: тип забора донорского органа, длительность перфузии, возраст донора.

3. Таким образом, донорский этап трансплантации почки имеет непосредственное влияние на судьбу пациентов и ренальных аллотрансплантатов после операции. ■

Работа поддержана Соглашением с Минобрнауки РФ 02.А03.21.0006 от 27 августа 2013 г.

Столяр А.Г. – к.м.н., заведующий нефрологическим отделением ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, **Будкарь Л.Н.** – проф., д.м.н., руководитель отдела Екатеринбургского медицинского научного центра, **Климушева Н.Ф.** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской деятельности, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, **Серебряков С.Ю.** – к.м.н. заведующий отделением органного донорства ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» города Екатеринбург, **Салодушкин С.И.** – к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной математики Уральского федерального университета. Автор, ответственный за переписку: **Столяр Алексей Геннадьевич**, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, нефрологическое отделение, E-mail: ambr375@mail.ru.

Литература:

1. Руководство по трансплантации почки / Под ред. Габриель Давидович М. / перевод с английского под редакцией Мойсюка Я.Г. - Третье издание. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. – 472 с.
2. Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Мухина Н.А. ГЭОТАР-МЕД. 2014. 608 с.
3. Выхов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). Нефрология и диализ. Т. 16 (2), 2014, 192-223.
4. Трансплантология / Под ред. Шумакова В.И. – Медицинское организационное агенство. 2006. 544 с.
5. Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. Готье С.В., Мойсюка Я.Г. – Е-ноты. 2014. 432 с.
6. Sade R.M. Cadaveric organ donation; rethinking donor motivation. Arch Intern Med 1999; 159: 438
7. Gokol R. Cadaveric Transplantation. J Postgrad Med 1993; 39: 105.
8. Проект федерального закона "О донорстве органов человека и их трансплантации" Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8145-proekt>

- federalnogo-zakona-o-donorstve-organov-cheloveka-i-ih-transplantatsii
9. Закон РФ от 22 декабря 1992 г. N 4180-I "О трансплантации органов и (или) тканей человека" (с изменениями и дополнениями) Информационно-правовой портал <http://base.garant.ru/136366/>
10. Трансплантация почки / Под ред. Т. Kalble, A. Alcaraz, K. Budde и соавт. Москва. 2010. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 98 с.
11. Paul A. Predicting long-term outcome in renal transplantation. *Kidney Int.* 2013; 84 (4); 650-652.
12. Hariharan S., Jonson C.P., Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 65.
13. Neylan J.F., Sayegh M.N., Coffman T.M., et al. Allocation of cadaver kidneys for transplantation in the United States: consensus and controversy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2237.
14. Ponticelli C. Medical complications of kidney transplantation. *Informa healthcare.* 426: 112.
15. Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 930-35.
16. Summers D.M., Johnson R.J, Hudson A., Collett D., Watson J.A. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013; 381: 727-34.
17. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000 Feb; 190 (3): 255-266.
18. Ditunno P., Impedovo S.V., Palazzo S., Bettocchi C., Gesualdo L., Grandaliano G., Selvaggi F., Battaglia M. Effects of ischemia-reperfusion injury in Kidney Transplantation: risk factors and early and long-term outcomes in a single center. *Transplantation Proceedings* 2013; 45 (7): 2641-2644.
19. Nelson P.J. Renal ischemia-reperfusion injury Renal dendritic cells loudly sound the alarm. *Kidney Int* 2007; 71: 604-605.
20. Geddes C.C., Woo Y.M., Jardine A.G. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. *J Nephrol* 2002 Jan-Feb; 15 (1): 17-21.