

Роль біомаркера NGAL в оцінюванні ранньої та прогнозуванні пізньої функції трансплантата при трансплантації нирки від живого родинного донора

М. І. Кириченко^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

Мета роботи – дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та прогнозу функціонування трансплантата в перший рік після трансплантації нирки (ТН) від живого родинного донора.

Матеріали та методи. Обстежили 60 реципієнтів нирки, яким здійснили ТН від живого родинного донора. За реципієнтом спостерігали перші 12 місяців після трансплантації. Для дослідження ранньої функції трансплантата вимірювали концентрацію NGAL у зразках сечі та рівень креатиніну сироватки крові в 1, 2, 3, 7 дні після ТН. Для дослідження пізньої функції трансплантата розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на 3, 6, 12 місяці після ТН, а для прогнозу функціонування трансплантата протягом першого року після ТН аналізували зв'язок між рівнем u-NGAL і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН. Зафіксували випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки, затримки функції трансплантата (DGF), первинної дисфункції.

Результати. DGF зареєстрували в 5 (8,33 %) реципієнтів; у них середній рівень NGAL на 1, 2, 3, 7 дні був статистично значущо вищим ($p < 0,05$) за такий при нормальній функції трансплантата. Гостре відторгнення алотрансплантата нирки спостерігали в 10 (16,67 %) реципієнтів; у них NGAL у 1, 2, 3, 7 дні був статистично вірогідно вищим ($p < 0,05$) за такий при нормальній функції трансплантата. Первинна дисфункція алотрансплантата зафіксована у 8 (13,33 %) реципієнтів; у них NGAL у 1, 2, 3, 7 дні був статистично вірогідно вищим ($p < 0,05$) за такий при нормальній функції трансплантата. Оцінюючи зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації, визначили: ШКФ у реципієнтів із рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації в межах референтних значень ($< 131,7$ нг/мл) була вищою, ніж ШКФ у реципієнтів із рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації вище за референтні значення.

Висновки. Оцінювання NGAL після ТН інформує про відновлення ренальних функцій (швидке зниження NGAL) або про розвиток ускладнень (DGF, первинна дисфункція трансплантата, гостре відторгнення) при повільному зниженні або підвищенні NGAL. Отже, u-NGAL – ранній, неінвазивний і точний предиктор необхідності діалізу в перший тиждень після ТН і відновлення функції трансплантата протягом 12 місяців.

Ключові слова:

NGAL, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, ліпокалін 2, затримка функції трансплантата, DGF, трансплантація нирки.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 197-204

*E-mail: marina.kirichenko777@gmail.com

The role of the NGAL biomarker in the assessment of early and prediction of late graft function in kidney transplantation from a living related donor

М. І. Kyrychenko

The aim. To study the role of NGAL in assessing the recovery of early graft function (GF) and in predicting GF in the first year after kidney transplantation (KT) from a living-related donor (LRD).

Materials and methods. For this aim, a total of 60 kidney recipients who underwent KT from LRDs were examined. To study the early GF, NGAL concentrations in urine samples were measured on days 1, 2, 3, 7 after KT. To study the late GF, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated at 3, 6, 12 months after KT. To study the prognosis of GF during the first year after KT, the relationship between u-NGAL and GFR levels at 3, 6, 12 months after KT was analyzed. The incidence of acute kidney transplant rejection (AKTR), delay of graft function (DGF), primary non-function was recorded.

Results. DGF was observed in 5 (8.33 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ($P < 0.05$) on days 1, 2, 3, 7 as compared to those in normal GF. AKTR was detected in 10 (16.67 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ($P < 0.05$) on days 1, 2, 3, 7 compared to those in normal GF. Primary allograft non-function was diagnosed in 8 (13.33 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ($P < 0.05$) on days 1, 2, 3, 7 compared to those in normal GF. Assessing the relationship between NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 and GFR at 3, 6, 12 months after transplantation, it was found that GFR was higher in recipients with NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 after transplantation within the reference values (< 131.7 ng/ml) than that in recipients with NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 after transplantation above 131.7 ng/ml.

Conclusions. Evaluation of NGAL after KT informs about the restoration of renal function (rapid decrease in NGAL) or the development of complications (DGF, primary allograft non-function, AKTR) with slow decrease or increase in NGAL levels. Thus, u-NGAL is an early, non-invasive and accurate predictor of the need for dialysis in the first week after KT and the restoration of GF within 12 months.

Key words:

NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, lipocalin 2, delayed graft function, DGF, kidney transplantation.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 197-204

Трансплантація нирки (ТН) – радикальний метод лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). ТН передбачає повну реабілітацію, включаючи повернення до праці, навчання та спорту, інтеграцію до сім'ї, здатність народжувати дітей. ТН є зручною та економічно дешевшою порівняно з альтернативними методами лікування ХНН – гемо- та перито-

неальним діалізом. Якість життя пацієнтів після ТН вища (у фізичному, емоційному, соціальному, духовному та фінансовому аспектах) [1–3].

Визначення функції трансплантата в реципієнтів після ТН базується на вимірюванні рівня креатиніну в сироватці крові (SCr), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), клінічному оцінюванні загального стану пацієнта

тощо. Але SCr не є високочутливим до функції нирок, оскільки цей показник збільшується відстрочено після травми або пошкодження нирок. Крім того, рівень креатиніну може не показувати ступінь пошкодження нирок і залежати від інших факторів: маси тіла, раси, віку, статі, загального об'єму води в організмі, приймання ліків, м'язового метаболізму та споживання білка.

Пацієнт із ХНН має високий вихідний рівень SCr, який після трансплантації відновлюється до фактичних показників через певний час (від кількох годин до кількох днів) і не відповідає фактичному функціональному стану трансплантата та ШКФ, бо необхідний час, перш ніж встановиться нова рівновага між виробленням і виділенням креатиніну. Збільшення SCr – пізня ознака функціональних змін нирки, яке «відстає» від важливих структурних змін, що відбуваються в нирках на ранній стадії гострого пошкодження [2–6].

Затримка функції трансплантата (DGF – delayed graft function) – одне з найпоширеніших ускладнень після ТН. DGF асоційована переважно з ішемічно-реперфузійною травмою та визначається як необхідність діалізу протягом одного тижня після трансплантації. DGF пов'язана зі зменшенням коротко- і довгострокових показників виживання трансплантата. DGF суттєво подовжує перебування у стаціонарі, збільшує медичні витрати, підвищує ризик втрати трансплантата в перший рік після трансплантації. Захворюваність DGF сильно варіює: від 5 % до 50 % у трупних донорів, від 4 % до 10 % у живих донорів. Тому раннє виявлення DGF виправдане, оскільки не тільки надає лікарям достатньо часу для коригування терапевтичного втручання, щоб обмежити розвиток травми трансплантата, але й істотно знижує економічну складову для пацієнтів [1,2,4,7–10].

Отже, пошук нових ідеальних біомаркерів, які можуть виявити DGF відразу після трансплантації, – актуальне завдання у клінічній практиці ведення реципієнтів після ТН. З-поміж великої кількості цих потенційних біомаркерів ліпокаліні, асоційовані із желатиназою нейтрофілів (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), є більш цікавим неінвазивним маркером DGF із високою чутливістю та специфічністю [1,11,12].

NGAL, що вперше виявили в активованих нейтрофілах, експресується кількома типами клітин, включаючи епітелій дистальних ниркових каналців. Залежно від різних нормальних і патологічних станів NGAL експресується та секретується великою кількістю різних клітин, що перебувають у стані стресу, наприклад, при ішемії, інфекції, запаленні, неопластичній проліферації, та у тканинах, схильних до деградації. Під час стресу NGAL особливо активно синтезується імунними клітинами, гепатоцитами, адипоцитами, клітинами передміхурової залози, клітинами ниркових каналців, а також клітинами епітелію респіраторного та травного трактів [13].

NGAL вільно фільтрується через клубочок і реабсорбується у проксимальному нирковому каналці. Будь-яка екскреція NGAL у сечу відбувається тільки тоді, коли пов'язана з пошкодженням проксимальних ниркових каналців, що запобігає реабсорбції NGAL і/або з підвищенням синтезу NGAL у нирках de novo. За сучасними уявленнями, при гострому пошкодженні нирок (ГПН) у плазмі підвищується рівень NGAL, синтезованого поза нирками, плазмовий NGAL надходить у нирки й

реабсорбується у проксимальних каналцях, його основна функція – обмеження та/або зменшення тяжкості ушкоджень у проксимальних каналцях. Одночасно в дистальних частинах нефрона протягом декількох годин після їхнього пошкодження відбувається локальний масовий синтез NGAL; його функції – антиінфекційна бактеріостатична дія на дистальний уrogenітальний тракт, стимулювання виживання та проліферації клітин у дистальному сегменті, який зазвичай зазнає апоптозу при ішемічному ГПН. Саме тому визначення NGAL рекомендоване як діагностичний метод для раннього виявлення ренальних тубулярних ушкоджень [4,6,14–16]. У разі пошкодження ренальних каналців відбувається підвищення рівня NGAL у сироватці (у 7–16 разів) і сечі (у 25–1000 разів). Рекомендований рівень u-NGAL, який свідчить про необхідність діалізу, – 800 нг/мл [15,17,18].

Мета роботи

Дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та прогнозу функціонування трансплантата в перший рік після ТН від живого родинного донора.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 реципієнтів нирки, яким здійснили ТН від живого родинного донора у 2017–2020 рр. у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова. У дослідження залучили 41 чоловіка і 19 жінок, середній вік становив 35 років (діапазон – 18–57). Серед первинних захворювань, що призвели до пошкодження нирок, переважали гломерулонефрит – 14, цукровий діабет – 10, аутоімунні захворювання – 10, полікістоз нирок – 6, тубулоінтерстиціальний нефрит – 4. Супутні серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, уремична кардіоміопатія) діагностували в 57 % хворих, ниркову анемію – в 53 %.

У всіх пацієнтів були захворювання нирок на кінцевій стадії до трансплантації. Для 2 реципієнтів трансплантація була повторною. У 3 парах донор – реципієнт ТН була різногрупною. Час холодової ішемії становив 205 ± 29 хвилин. Середній вік донора – 54 ± 9 років. Реципієнти були зіставними за масою тіла, оцінкою анестезіологічного ризику за шкалою Американського товариства анестезіологів (ASA), інтраопераційними особливостями (табл. 1).

Реципієнт нирки перебував під спостереженням від часу трансплантації до виписки і протягом 12 місяців після трансплантації.

Для дослідження ранньої функції трансплантата вимірювали:

- концентрацію NGAL у зразках сечі – urine NGAL (u-NGAL). Дослідження здійснили на аналізаторі Abbott Architect, Abbott Laboratories, Чикаго, Іллінойс, США. Референтні значення – $<131,7$ нг/мл у 1, 2, 3, 7 дні після ТН;
- рівень креатиніну сироватки крові (80–120 мкмоль/л) в 1, 2, 3, 7 дні після ТН.

Для дослідження пізньої функції трансплантата розраховували ШКФ за формулою MDRD (the modification of diet in renal disease) на 3, 6, 12 місяці після трансплантації [14].

Для дослідження прогнозу функціонування трансплантата на першому році після ТН аналізували зв'язок між u-NGAL і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН (табл. 3).

Також фіксували:

– випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки протягом 3 місяців після ТН. Гостре відторгнення проявлялося зниженням функції нирок, що потребували лікування, з підтвердженням біопсіїю;

– випадки DGF (протягом першого тижня після трансплантації). Критерій – необхідність діалізу в перший тиждень після трансплантації;

– випадки первинної дисфункції (перші 3 місяці після трансплантації). Визначаються як постійна відсутність функції трансплантованої нирки;

– летальні випадки.

Анестезіологічне забезпечення в усіх хворих було однаковим. Індукцію анестезії проводили внутрішньовенним введенням фентанілу 2–3 мкг/кг, есмерону – 0,6 мкг/кг, пропофолу – 2 мкг/кг маси тіла. Підтримувальна анестезія полягала у використанні фентанілу 1–2 мкг/кг/год, есмерону – 0,1–0,2 мкг/кг/год, севофлурану – у вікових дозах із цільовою мінімальною альвеолярною концентрацією анестетика (МАК) для севофлурану – 0,7–1,0. Контроль глибини анестезії здійснювали за допомогою BIS монітора (BIS – bispectral index, монітор BIS VISTA – Aspect Medical Systems, США), цільове значення показника BIS – 40–60. Додатковий моніторинг під час анестезіологічного забезпечення здійснювали за допомогою монітора Dräger Primus® (Dräger Medical, ФРН): електрокардіограма, пульсоксиметрія, капнографія, вимірювання АТ, температури тіла. Оцінювання волемічного статусу передбачало вимірювання центрального венозного тиску (ЦВТ), погодинного діурезу, розрахунку водного балансу на всіх етапах операції.

Статистичні дані опрацювали за допомогою програми Excel Microsoft Office 2003 та ліцензійної версії Stata 12, застосувавши методи варіаційної статистики. Аналіз зів'язності розподілу якісних ознак у групах виконали з використанням критерію χ^2 . Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередньому оцінюванні нормальності розподілу даних за критеріями Шапіро–Вілкі. Для порівняння показників із нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стюдента. При відхиленні вихідних характеристик параметрів від нормального розподілу використовували непараметричний критерій Манна–Вітні для попарного порівняння, Краскела–Волліса – для одночасного порівняння більше ніж 2 груп. Статистична значущість різних оцінок – на рівні не нижче ніж 95 % (ризик помилки – $p < 0,05$). Характер зв'язків між показниками оцінювали за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції. Для прогностичного визначення ризику розвитку клінічної патології та встановлення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

Критерії залучення в дослідження – термінальна стадія ХНН, реципієнт нирки при ТН від живого родиноного донора.

Термін спостереження за роботою трансплантата в організмі реципієнта – 1 рік після трансплантації.

Таблиця 1. Деякі інтраопераційні показники якості анестезіологічного забезпечення реципієнта

Показники, одиниці вимірювання	Реципієнт (n = 60)
Тривалість періоду ішемії трансплантата, хв	205 ± 29
Періопераційний об'єм рідини, мл/кг	55,9 ± 13,0
BIS	42 ± 7
АТсер на час включення нирки у кровотік, мм рт. ст.	92 ± 12
Аналіз крові на час включення нирки у кровотік	
pH	7,35 ± 0,04
Лактат, ммоль/л	1,4 ± 0,4

Процедуру трансплантації виконували чотири хірурги-трансплантологи за стандартними методиками, вони не відрізнялися за кваліфікацією.

Імуносупресію виконали відповідно до чинної методики, що передбачала пероральну потрійну терапію інгібіторами кальциневрину, мопетилу мікофенолату та преднізолону.

Результати

Визначали рівень креатиніну в сироватці крові, рівень NGAL у сечі реципієнтів, рівень діурезу на 1, 2, 3 та 7 післяопераційну добу, простежили динаміку цих показників у кожного конкретного пацієнта та в групі дослідження (табл. 2).

Випадки DGF зафіксували в 5 (8,33 %) реципієнтів, у них середній рівень NGAL у 1 день (715,8 ± 336,4 нг/мл) був статистично вірогідно вищим ($p < 0,05$) за такий при нормальній функції трансплантата (181,2 ± 139,4 нг/мл). Аналогічну закономірність спостерігали для NGAL на 2 день: при DGF – 649,8 ± 370,6 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 77,7 ± 60,3 нг/мл ($p < 0,05$); на 3 день: при DGF – 724,6 ± 629,7, при нормальній функції трансплантата – 43,6 ± 37,3 нг/мл ($p < 0,05$); на 7 день: при DGF – 1777,6 ± 2056,4, при нормальній функції трансплантата – 25,2 ± 31,2 нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 4).

Порівнявши рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі DGF, отримали аналогічний статистично вірогідний зв'язок на 1, 2, 3, 7 дні спостереження (табл. 5). Однак рівень NGAL нормалізувався в 53,33 % реципієнтів у перший день та у 91,6 % на 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата; рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата залишався вищим від референтних значень і на 7 день після трансплантації в 68,33 % реципієнтів.

Випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки зафіксували в 10 (16,67 %) реципієнтів протягом періоду спостереження; у них середній рівень NGAL у 1 день (571,9 ± 288,9 нг/мл) був статистично вірогідно вищим ($p < 0,05$) від такого при нормальній функції трансплантата (156,5 ± 112,7 нг/мл). Подібну закономірність спостерігали для рівня NGAL: на 2 день при гострому відторгненні – 416,7 ± 361,1 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 67,1 ± 33,1 нг/мл ($p < 0,05$); на 3 день при гострому відторгненні – 417,1 ± 534 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 37,06 ± 18,4 нг/мл ($p < 0,05$); на 7 день при гострому відторгненні – 920,8 ± 1642,8 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 21,4 ± 13,5 нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 6).

Таблиця 2. Показники креатиніну в сироватці крові, рівня NGAL у сечі та рівень діурезу в реципієнта на 1, 2, 3 та 7 післяопераційну добу

Показник, одиниці вимірювання	До операції	Інтраопераційно	1 доба	2 доба	3 доба	7 доба
Креатинін, ммоль/л (SD; p50; min; max)	801,3 ± 160,8; 816; 406; 1175	640,5 ± 99,9; 655,5; 410; 901	513,7 ± 74,6; 517; 300; 807	357,9 ± 107,3; 368,5; 140; 680	288,6 ± 125,8; 299; 112; 800	193,4 ± 156,6; 150; 102; 1170
Діурез, мл (SD; p50; min; max)	–	295,4 ± 96,2; 300; 100; 700	13090,8 ± 5413,4; 13000; 150; 25000	8210 ± 3774,1; 7800; 100; 18000	5804 ± 1007; 5504; 100; 7000	2618 ± 738,3; 2600; 125; 4600
NGAL, нг/мл (референтні значення <131,7 нг/мл) (SD; p50; min; max)	–	–	225,8 ± 218,3; 124; 30; 1100	125,3 ± 195,1; 66; 21; 990	100,4 ± 253,3; 37,5; 9; 1600	171,3 ± 725,3; 208; 2; 5008

SD: середнє значення.

Таблиця 3. Показники ШКФ у реципієнта на 3, 6, 12 місяць після операції

ШКФ	3 місяці	6 місяців	12 місяців
(SD; p50; min; max)	65,03 ± 4,58; 66; 56; 72	65,17 ± 5,79; 67; 53; 77	60,63 ± 4,23; 61; 51; 68

Таблиця 4. Зв'язок рівня NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та в разі DGF

Показник	1 день	2 день	3 день	7 день
NGAL норма	n = 32 (53,33 %)	n = 50 (85,33 %)	n = 55 (91,67 %)	n = 55 (91,67 %)
NGAL вище за референтні значення (132 нг/мл) (SD – середнє значення)	n = 28 (46,67 %) ¹ NGAL при нормальній функції трансплантата – 181,2 ± 139,4	n = 10 (16,67 %) ¹ NGAL при нормальній функції трансплантата – 77,7 ± 60,3	n = 5 (8,33 %) ¹ NGAL при нормальній функції трансплантата – 43,6 ± 37,3	n = 5 (8,33 %) ¹ NGAL при нормальній функції трансплантата – 25,2 ± 31,2
	NGAL у разі DGF 715,8 ± 336,4 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 649,8 ± 370,6 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 724,6 ± 629,7 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 1777,6 ± 2056,4 (p < 0,05)

¹ з них у 5 (8,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки DGF.**Таблиця 5.** Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі DGF

Креатинін у нормі n = 0	1 день n = 0	2 день n = 2 (3,33 %)	3 день n = 19 (31,67 %)	7 день	
Креатинін вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата у разі DGF	n = 60 (100,0 %) ¹ 505,2 ± 61,6	n = 60 (100,0 %) ¹ 343,0 ± 88,7	n = 58 (96,67 %) ¹ 264,62 ± 87,40	n = 41 (68,33 %) ¹ 177,08 ± 147,10
		602,6 ± 156,6 (p < 0,05)	520,0 ± 152,8 (p < 0,05)	549,4 ± 187,2 (p < 0,05)	400,8 ± 191,2 (p < 0,05)

¹ з них у 5 (8,33%) реципієнтів зафіксовані випадки DGF.**Таблиця 6.** Зв'язок рівня NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та у разі гострого відторгнення

NGAL норма n = 32 (53,33 %)	1 день n = 50 (83,33 %) ²	2 день n = 55 (91,67 %) ⁴	3 день n = 55 (91,67 %) ⁴	7 день	
NGAL вище за референтні значення (132 нг/мл) (SD – середнє значення)	NGAL при нормальній функції трансплантата	n = 28 (46,67 %) ¹ 156,5 ± 112,7	n = 10 (16,67 %) ³ 67,1 ± 33,1	n = 5 (8,33 %) ⁴ 37,06 ± 18,4	n = 5 (8,33 %) ⁴ 21,4 ± 13,5
	NGAL у разі гострого відторгнення	571,9 ± 288,9 (p < 0,05)	416,7 ± 361,1 (p < 0,05)	417,1 ± 534 (p < 0,05)	920,8 ± 1642,8 (p < 0,05)

¹ із них у 10 (16,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; ² із них у 2 (3,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; ³ із них у 8 (13,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; ⁴ із них у 5 (8,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки.**Таблиця 7.** Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі гострого відторгнення

Креатинін у нормі n = 0	1 день n = 0	2 день n = 2 (3,33 %)	3 день n = 19 (31,67 %) ²	7 день	
Креатинін вище від референтних значень, ммоль/л (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 60 (100 %) ¹ -505,2 ± 61,6	n = 60 (100 %) ¹ -343,0 ± 88,7	n = 58 (96,67 %) ¹ -264,62 ± 87,4	n = 41 (68,33 %) ³ -177,08 ± 147,1
	у разі гострого відторгнення	556,2 ± 115,8 (p < 0,05)	432,5 ± 158,6 (p < 0,05)	408,9 ± 207 (p < 0,05)	275,14 ± 184,6 (p < 0,07)

¹ з них у 10 (16,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки; ² із них в 1 (1,67 %) реципієнта зафіксовано випадок гострого відторгнення алотрансплантата нирки; ³ із них у 9 (15,03 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки.

Таблиця 8. Зв'язок рівня NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки

NGAL у нормі n = 32 (53,33 %)		1 день n = 50 (83,33 %)	2 день n = 55 (91,67 %)	3 день n = 55 (91,67 %)	7 день
NGAL вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 28 (46,67 %) ¹ 166,7 ± 122,2	n = 10 (16,67 %) ¹ 67,1 ± 32,5	n = 5 (8,33 %) ¹ 41,3 ± 37,0	n = 5 (8,33 %) ¹ 25,4 ± 32,1
	у разі первинної дисфункції	609,8 ± 313,7 (p < 0,05)	504,3 ± 351,9 (p < 0,05)	484,0 ± 580,4 (p < 0,05)	1119,62 ± 1800,30 (p < 0,05)

¹: із них у 4 (6,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки.

Таблиця 9. Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки

Креатинін у нормі n = 0		1 день n = 0	2 день n = 2 (3,33 %)	3 день n = 19 (31,67 %)	7 день
Креатинін вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 60 (100 %) ¹ -505,2 ± 60,4	n = 60 (100 %) ¹ -339,7 ± 91,6	n = 58 (96,67 %) ¹ -263,7 ± 88,5	n = 41 (68,33 %) ¹ -175,2 ± 144,5
	у разі первинної дисфункції	569,1 ± 127,6 (p < 0,05)	476,1 ± 132,3 (p < 0,05)	450,8 ± 204,0 (p < 0,05)	311,4 ± 190,4 (p < 0,05)

¹: із них у 4 (6,67 %) реципієнтів – випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки.

Таблиця 10. Зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації та ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації

	День після трансплантації нирки	ШКФ на 3 місяці після трансплантації	ШКФ на 6 місяці після трансплантації	ШКФ на 12 місяці після трансплантації
NGAL норма	1	74,05 ± 5,55	72,17 ± 9,75	71,63 ± 4,55
	2	73,12 ± 3,35	70,47 ± 6,4	70,33 ± 5,75
	3	68,10 ± 2,35	67,67 ± 6,4	66,33 ± 4,65
	7	66,40 ± 5,35	66,47 ± 5,4	62,33 ± 4,75
NGAL вище за референтні значення (SD – середнє значення)	1	67,07 ± 4,65	64,55 ± 8,65	63,93 ± 9,53
	2	66,32 ± 4,65	63,31 ± 7,65	58,92 ± 6,30
	3	54,20 ± 6,69	53,22 ± 5,45	51,34 ± 6,30
	7	1	1	1

¹: рівень NGAL на 7 день вище за референтні значення (5008 мг/мл) визначили в 1 реципієнта, який помер на 8 добу після трансплантації.

Таблиця 11. Порогові значення показника NGAL для прогнозу розвитку первинної дисфункції трансплантата нирки, DGF нирки та гострого відторгнення трансплантата нирки при трансплантації нирки від живого родинного донора

Показник	Результати роботи трансплантата нирки	Статистичні розрахунки (ROC-аналіз з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень)				
		Порогові значення NGAL, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	Прогностична ефективність, %	Оцінка адекватності моделі, AUC, p
NGAL у 1 день	первинна дисфункція	>470	75,00	98,08	89,08 (83,1–97,9)	AUC = 0,928; <0,0001
	DGF	>600	80,00	100,00	96,7 (84,0–98,2)	AUC = 0,935; <0,0001
	гостре відторгнення	>353	80,00	96,00	93,2 (85,0–98,6)	AUC = 0,942; <0,0001
NGAL у 2 день	первинна дисфункція	>130	100,00	96,15	92,2 (90,2–100,0)	AUC = 0,990; <0,0001
	DGF	>135,5	100,00	92,73	97,1 (90,8–99,9)	AUC = 0,982; <0,0001
	гостре відторгнення	>130	100,00	96,00	93,5 (80,4–96,7)	AUC = 0,907; <0,0001
NGAL у 3 день	первинна дисфункція	>70	100,00	94,23	96,8 (90,3–99,9)	AUC = 0,978; <0,0001
	DGF	>95	100,00	98,18	97,1 (92,7–100,0)	AUC = 0,993; <0,0001
	гостре відторгнення	>70	90,00	96,00	96,4 (83,4–98,0)	AUC = 0,930; <0,0001

У 10 (16,67 %) реципієнтів, у яких зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки, рівень NGAL був вищий від референтних значень у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації. Рівень креатиніну був також вищим у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації.

Оцінюючи зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну у разі гострого відторгнення, встановили статистичну значущу різницю (p < 0,05) на 1, 2, 3 дні. Але власне рівень креатиніну нормалізувався на 3 день після трансплантації тільки у 2 (3,33 %) реципієнтів, у 19 (31,67 %) – на 7 день (табл. 7).

Випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки зафіксували у 4 (6,67 %) реципієнтів; у них NGAL у 1 день (609,8 ± 313,0 нг/мл) був статистично значущо вищим, ніж при нормальній функції трансплантата (166,7 ± 122,2 нг/мл, p < 0,05). Аналогічну закономірність спостерігали для NGAL у 2 день при первинній дисфункції – 504,3 ± 351,9 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 67,1 ± 32,5 нг/мл (p < 0,05); у 3 день при первинній дисфункції – 484 ± 580,4 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 41,3 ± 37,0 нг/мл (p < 0,05); у 7 день при первинній дисфункції – 1119,62 ± 1800,3 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 25,4 ± 32,1 нг/мл (p < 0,05) (табл. 8).

Порівнявши рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки ($n = 4$; 6,67 %), отримали аналогічний статистично вірогідний зв'язок ($p < 0,05$) на 1, 2, 3, 7 дні спостереження.

Але рівень креатиніну залишався вищим від референтних значень у 100 % реципієнтів у 1 і 2 дні після трансплантації, в 97 % – у 3 день, у 68 % – в 7 день; у 4 (6,67 %) реципієнтів зафіксували випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки. NGAL у 3 і 7 дні був вищий за норму в 5 реципієнтів, у 4 (6,67 %) із них – випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки (табл. 8, 9).

Оцінюючи зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації та ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації, визначили: середня ШКФ на 3 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації в межах референтних значень ($< 131,7$ нг/мл) була статистично вища ($p < 0,05$), ніж ШКФ на 3 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації, вищим за референтні значення, $- 74,05 \pm 5,55$ і $67,07 \pm 4,65$ відповідно (табл. 10). Аналогічний зв'язок визначили між середньою ШКФ на 3 місяць і рівнем NGAL у 2 день ($73,12 \pm 3,35$ і $66,32 \pm 4,65$), NGAL у 3 день ($68,1 \pm 2,35$ і $54,2 \pm 6,69$).

Аналогічну залежність виявили для середньої ШКФ на 6 місяць: у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації в межах референтних значень цей показник статистично вірогідно вищий ($p < 0,05$), ніж у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації, що перевищував референтні значення, $- 72,17 \pm 9,75$ і $64,55 \pm 8,65$ відповідно (табл. 10). Подібний зв'язок визначили між середньою ШКФ на 6 місяць і рівнем NGAL у 2 день ($70,47 \pm 6,4$ і $63,31 \pm 7,65$), NGAL у 3 день ($67,67 \pm 6,4$ і $53,22 \pm 5,45$).

Схожу залежність спостерігали для середньої ШКФ на 12 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації в межах референтних значень. Так, вона була статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж ШКФ на 12 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації, що перевищував референтні значення, $- 71,63 \pm 4,55$ і $63,93 \pm 9,53$ відповідно (табл. 10). Подібний зв'язок простежили між середньою ШКФ на 12 місяць і рівнем NGAL у 2 день ($70,33 \pm 5,75$ і $58,92 \pm 6,3$), NGAL у 3 день ($66,33 \pm 4,65$ і $51,34 \pm 6,30$).

За допомогою ROC-аналізу з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень вдалося визначити порогові значення для показника NGAL у виникненні ускладнень із трансплантатом нирки (DGF, первинна дисфункція трансплантата, гостре відторгнення трансплантата) (табл. 11).

Обговорення

Концентрація u-NGAL у нормальних фізіологічних умовах є дуже низькою та зростає при травмі нирок. З цієї причини u-NGAL став цінним неінвазивним біомаркером в умовах трансплантації нирок, особливо в ранньому післяопераційному періоді, оскільки інші відомі клінічні та лабораторні показники залишаються малочутливими для моніторингу зниженої функції трансплантата [1,3].

За результатами наших спостережень, припускаємо, що високий рівень NGAL, визначений як додатковий маркер у клінічно стабільного реципієнта після трансплантації, слід сприймати як знак застереження, який потребує детальнішого оцінювання пацієнта для пошуку причин порушення функції трансплантата або інфекції сечовивідних шляхів.

Відзначимо, що різке збільшення рівня NGAL після його нормалізації сигналізує про катастрофу з трансплантатом, навіть на тлі збереженого діурезу та припустимого рівня сироваткового креатиніну, що спостерігали в одному клінічному випадку. Так, на 7 добу рівень NGAL підвищився до 5008 нг/мл після того, як повністю нормалізувався на 3 добу (133 нг/мл) після трансплантації; на наступну добу розвинулась анурія, що призвела до смерті реципієнта.

Згідно з даними метааналізу, що включав оцінювання 14 статей із 10 країн (2006–2016 рр.), u-NGAL є цінним нирковим біомаркером для ранньої (24 години) ідентифікації DGF із високими значеннями AUC (0,91) у дорослих реципієнтів при трансплантації нирок [4]. Ще один систематичний огляд 1079 трансплантацій (14 досліджень, 2011–2014 рр.) показав, що вимірювання u-NGAL через 6–12 годин після операції є високопрогнозним фактором DGF. Підвищена концентрація u-NGAL була чутливою (82 %) і специфічною (82 %) для прогнозування DGF (AUC ROC 0,87).

NGAL – перспективний біомаркер пошкодження трансплантата, який можна використовувати у клінічній практиці для прогнозування раннього та віддаленого прогнозу після трансплантації нирки. Однак зміни концентрації NGAL не є специфічними для конкретного механізму ураження нирок, а отже NGAL не замінить необхідність біопсії трансплантата для встановлення етіології дисфункції трансплантата [5].

Показано також, що зниження ШВФ через 6–12 місяців після трансплантації позитивно корелює з рівнем u-NGAL через 6–12 годин після трансплантації [6].

В умовах трансплантації нирок ідеальний біомаркер (неінвазивний, безпечний і дешевий, здатний показувати травму алотрансплантата зі 100 % чутливістю та 100 % специфічністю) ще не знайдений. Питання про те, які біомаркери (плазмові чи сечовивідні) є надійнішими предикторами результату трансплантата, нині також є предметом дискусії.

В останні роки (крім NGAL) детально вивчали кілька біомаркерів ГПН і DGF, включаючи KIM-1, IL-18, білок теплового шоку 72 (uHsp72), L-FABP, кальпротектин, CXCL9, CXCL10, CCL2, IL-18, цистатин С, Т-клітинний імуноглобулін і муцин-3 (Tim-3), інгібітор тканин металопротеїнази 2 (TIMP-2), інсуліноподібний фактор росту, що зв'язує білок 7 (IGFBP-7). Однак кожна молекула має переваги та недоліки.

Нині жоден із цих біомаркерів не використовують для діагностики в рутинній клінічній практиці, щоправда, з деякими локальними винятками. Так, NGAL схвалений CE (Conformité Européenne) та очікується схвалення Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) у США, L-FABP – у Японії, комбінація TIMP-2 та IGFBP-7 – у деяких юрисдикціях США [3].

Висновки

1. Дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та у прогнозі функціонування трансплантата в перший рік після трансплантації нирки від живого рідинного донора на 60 реципієнтах показало, що рівень NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після ТН був статистично вірогідно вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів із DGF, гострим відторгненням трансплантата нирки та у разі первинної дисфункції трансплантата нирки, ніж у реципієнтів із нормальною функцією трансплантата.

2. Рівень креатиніну також був статистично значущо вищим у 1, 2, 3, 7 дні після ТН ($p < 0,05$) у пацієнтів із DGF, гострим відторгненням трансплантата нирки та у разі первинної дисфункції трансплантата нирки, ніж у реципієнтів із нормальною функцією трансплантата. Але креатинін перевищував референтні значення в 68,33 % пацієнтів навіть на 7 день після ТН і показав функцію трансплантата з запізненням. Не завжди підвищений рівень креатиніну сигналізує про проблему з трансплантатом (важливіша його динаміка в часі) і навпаки.

3. Оцінивши зв'язок між рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН, встановили статистично вищі ($p < 0,05$) значення ШКФ при рівнях NGAL у межах референтних значень, ніж ШКФ при рівнях NGAL, які перевищували референтні значення.

4. Отже, моніторинг NGAL після трансплантації нирки може свідчити або про відновлення ренальних функцій (швидке зниження рівнів NGAL), або (при повільному зниженні або підвищенні) про розвиток ускладнень, їхню тяжкість, затримку функції трансплантата і необхідність діалізу. u-NGAL – ранній, неінвазивний і точний маркер функції трансплантата.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.10.2021

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

Відомості про автора:

Кириченко М. І., аспірант каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; лікар-анестезіолог відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2352-6801](https://orcid.org/0000-0002-2352-6801)

Information about author:

Kyrychenko M. I., MD, Postgraduate student of the Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Anaesthesiologist of the Department of General and Transplant Anesthesiology, State Institution "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

[1] Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up / M. Kielar et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 43. <https://doi.org/10.3390/jcm10010043>

- [2] Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010. Vol. 15. Issue 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>
- [3] Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights / M. Cappuccilli et al. *Artificial Organs*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 8-14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>
- [4] Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies / Y. M. Li et al. *BMC Nephrology*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 291. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1491-y>
- [5] Ramirez-Sandoval J. C., Herrington W., Morales-Buenrostro L. E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplantation Reviews*. 2015. Vol. 29. Issue 3. P. 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.04.004>
- [6] Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and the Occurrence of Delayed Graft Function After Kidney Transplant / S. Qurashi et al. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2014. Vol. 12. Issue 5. P. 396-400. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0300>
- [7] Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? / W. Cheungpasitporn, N. J. Khoury, C. Thongprayoon, I. M. Craici. *Journal of Investigative Surgery*. 2019. Vol. 32. Issue 1. P. 72-74. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1380090>
- [8] Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial / J. Wu et al. *Journal of Surgical Research*. 2014. Vol. 188. Issue 1. P. 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.058>
- [9] Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia – Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial / K. V. Veighey et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Vol. 123. Issue 5. P. 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.019>
- [10] Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities – Analysis of Dutch health insurance claims data / S. M. Mohnen et al. *PLOS ONE*. Vol. 14. Issue 8. P. e0220800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220800>
- [11] Perović S., Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: Cost-effectiveness analysis. *Vojnosanitetski pregled*. 2009. Vol. 66. Issue 8. P. 639-644. <https://doi.org/10.2298/vsp0908639p>
- [12] Arze Aimaretti L., Arze S. Preemptive Renal Transplantation-The Best Treatment Option for Terminal Chronic Renal Failure. *Transplantation Proceedings*. 2016. Vol. 48. Issue 2. P. 609-611. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.047>
- [13] The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL / L. Yan, N. Borregaard, L. Kjeldsen, M. A. Moses. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276. Issue 40. P. 37258-37265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106089200>
- [14] Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? / U. Pöge et al. *Clinical Transplantation*. 2006. Vol. 20. Issue 2. P. 200-205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00466.x>
- [15] Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986. Vol. 74. Issue 5. P. 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
- [16] Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rapidly decreases in the first week after kidney transplantation / Y. Wang et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020. Vol. 34. Issue 10. P. e23445. <https://doi.org/10.1002/jcla.23445>
- [17] Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury / J. Mishra et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. Vol. 14. Issue 10. P. 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
- [18] IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation / I. E. Hall et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 21. Issue 1. P. 189-197. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030264>

References

- [1] Kielar, M., Dumnicka, P., Gala-Błądzińska, A., Będowska-Prokop, A., Ignacak, E., Maziarz, B., Ceranowicz, P., & Kuśnierz-Cabala, B. (2020). Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), Article 43. <https://doi.org/10.3390/jcm10010043>
- [2] Devarajan, P. (2010). Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*, 15(4), 419-428. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>

- [3] Cappuccilli, M., Capelli, I., Comai, G., Cianciolo, G., & La Manna, G. (2018). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights. *Artificial Organs*, 42(1), 8-14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>
- [4] Li, Y. M., Li, Y., Yan, L., Wang, H., Wu, X. J., Tang, J. T., Wang, L. L., & Shi, Y. Y. (2019). Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrology*, 20(1), Article 291. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1491-y>
- [5] Ramirez-Sandoval, J. C., Herrington, W., & Morales-Buenrostro, L. E. (2015). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplantation Reviews*, 29(3), 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.04.004>
- [6] Qurashi, S., Ghamdi, G., Jaradat, M., Tamim, H., Aljumah, A., Tamimi, W., Al Dawood, A., Binsalih, S., & Al Sayyari, A. (2014). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and the Occurrence of Delayed Graft Function After Kidney Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, 12(5), 396-400. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0300>
- [7] Cheungpasitporn, W., Khoury, N. J., Thongprayoon, C., & Craici, I. M. (2019). Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *Journal of Investigative Surgery*, 32(1), 72-74. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1380090>
- [8] Wu, J., Feng, X., Huang, H., Shou, Z., Zhang, X., Wang, R., Chen, Y., & Chen, J. (2014). Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Journal of Surgical Research*, 188(1), 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.058>
- [9] Veighey, K. V., Nicholas, J. M., Clayton, T., Knight, R., Robertson, S., Dalton, N., Harber, M., Watson, C., De Fijter, J. W., Loukogeorgakis, S., & MacAllister, R. (2019). Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia – Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *British Journal of Anaesthesia*, 123(5), 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.019>
- [10] Mohnen, S. M., van Oosten, M., Los, J., Leegte, M., Jager, K. J., Hemmelder, M. H., Logtenberg, S., Stel, V. S., Hakkaart-van Roijen, L., & de Wit, G. A. (2019). Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities – Analysis of Dutch health insurance claims data. *PLOS ONE*, 14(8), Article e0220800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220800>
- [11] Perović, S., & Janković, S. (2009). Renal transplantation vs hemodialysis: Cost-effectiveness analysis. *Vojnosanitetski pregled*, 66(8), 639-644. <https://doi.org/10.2298/vsp0908639p>
- [12] Arze Aimaretti, L., & Arze, S. (2016). Preemptive Renal Transplantation-The Best Treatment Option for Terminal Chronic Renal Failure. *Transplantation Proceedings*, 48(2), 609-611. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.047>
- [13] Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L., & Moses, M. A. (2001). The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37258-37265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106089200>
- [14] Pöge, U., Gerhardt, T., Stoffel-Wagner, B., Palmedo, H., Klehr, H. U., Sauerbruch, T., & Woitas, R. P. (2006). Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clinical Transplantation*, 20(2), 200-205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00466.x>
- [15] Murry, C. E., Jennings, R. B., & Reimer, K. A. (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74(5), 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
- [16] Wang, Y., Jia, Y., Wang, C., Gao, X., Liu, Y., & Yue, B. (2020). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rapidly decreases in the first week after kidney transplantation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), Article e23445. <https://doi.org/10.1002/jcla.23445>
- [17] Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., & Devarajan, P. (2003). Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
- [18] Hall, I. E., Yarlaga, S. G., Coca, S. G., Wang, Z., Doshi, M., Devarajan, P., Han, W. K., Marcus, R. J., & Parikh, C. R. (2010). IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(1), 189-197. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030264>