

lek. Magdalena Kwapisz

**„Czynniki predykcyjne bezpośredniej czynności nerki
przeszczepionej od żywego dawcy”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Domagała

Promotor pomocniczy: dr n. med. Rafał Kieszek

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie:

Przedstawiony cykl publikacji stanowią cztery prace oryginalne, jedna praca poglądowa oraz opis przypadku z przeglądem piśmiennictwa. Ich zamierzeniem jest analiza czynników, które mogą wpływać na wczesną czynność nerki przeszczepionej od żywego dawcy, a tym samym warunkować wyniki odległe transplantacji. Transplantacja narządu od dawcy żywego jest unikatową procedurą, wobec której stawiane są szczególne oczekiwania pozytywnych rezultatów. Niniejsza praca ma również na celu próbę określenia kryteriów doboru możliwie najlepszego żywego dawcy nerki. Należy spodziewać się, że poprawa wyników odległych będzie mieć przełożenie na popularyzację procedury, a co za tym idzie - zwiększenie puli narządów dostępnych do transplantacji.

Podjęcie czynności przez nerkę przeszczepioną we wczesnym okresie pooperacyjnym jest jednym z najistotniejszych wskaźników prognostycznych wyników odległych. Za satysfakcjonujący wynik można uznać podjęcie bezpośredniej czynności (IGF – immediate graft function), co określa się jako szybką pooperacyjną poprawę czynności narządu z satysfakcjonującą diurezą oraz brakiem konieczności prowadzenia dalszej dializoterapii. Opóźniona czynność nerki przeszczepionej (DGF – delayed graft function), definiowana jako konieczność hemodializy w pierwszym tygodniu po transplantacji, dotyka około 30% biorców, którym przeszczepiono narząd od dawcy zmarłego. Jednocześnie, diagnoza DGF stawiana jest tylko w około 3,5 % - 5 % przypadków transplantacji od dawcy żywego. Występowanie DGF jest ściśle związane z pogorszeniem wyników odległych. Na potrzeby zastosowania klinicznego wyszczególniono także pojęcie powolnej czynności nerki przeszczepionej (SGF – slow graft function), gdy nie jest ona na tyle satysfakcjonująca, by uznać ją IGF, a jednocześnie wystarczająca, by uniknąć konieczności hemodializ (nie spełnia kryteriów rozpoznania DGF).

Pierwszą z cyklu jest publikacja w czasopiśmie MEDtube Science, stanowiąca omówienie definicji, częstości i kryteriów rozpoznania bezpośredniej, powolnej oraz opóźnionej czynności nerki przeszczepionej. Jest to również przegląd dotychczasowych doniesień na temat uznanych czynników predykcyjnych IGF i DGF oraz ich wpływu na wyniki, zarówno wczesne, jak i odległe.

Drugą z zawartych prac jest opublikowana w MEDtube Science prospektywna analiza mająca na celu określenie, jakie czynniki przedoperacyjne stanowią predyktor bezpośredniej

czynności nerki przeszczepionej od dawcy żywego. Do badania zakwalifikowano 40 par dawca – biorca poddanych procedurze donacji i transplantacji nerki w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę badaną stanowiło 24 pary, u których narząd przeszczepiony podjął bezpośrednią czynność (IGF). Za grupę kontrolną ustanowiono 16 par, u których postawiono rozpoznanie powolnej lub opóźnionej (non-IGF) czynności. Porównano zarówno czynniki zależne od dawcy, takie jak wiek, płeć, indeks masy ciała (BMI – body mass index), powierzchnię ciała (BSA - body surface area), czynniki zależne od biorcy, takie jak pokrewieństwo, ilość niezgodności w układzie HLA, wiek, BMI, jak i czynniki zależne od samego narządu, takie jak wymiary, objętość, masa całkowita, masa 1 cm³ narządu, średni czas niedokrwienia, średni czas zespołów naczyniowych. W tym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Dodatkowo poddano analizie wpływ współczynników będących stosunkiem masy przeszczepionego narządu do kolejnych parametrów biometrycznych biorcy (masa ciała, BMI, BSA). Wyniki na poziomie tendencji statystycznej wskazują na zależność między czynnością nerki przeszczepionej od dawcy żywego a jej wielkością, objętością, masą oraz stosunkiem do masy i powierzchni ciała biorcy.

Kolejnym krokiem było poszukiwanie czynników zależnych od uwarunkowań anatomicznych przeszczepionego narządu. Naczynia nerkowe charakteryzują się stosunkowo częstym występowaniem odmienności anatomicznych. Trzecia z publikacji zawarta w cyklu jest retrospektywną analizą 60 par dawca – biorca zamieszczoną w Transplantation Proceedings. Za cel przyjęto sprawdzenie czy wyniki przeszczepiania narządów z odmiennościami naczyniowymi różnią się od tych o typowej anatomii naczyń. Porównano takie parametry jak częstość występowania IGF, średnie stężenie kreatyniny w surowicy oraz wielkość przesączania kłębuszkowego. Okres obserwacji obejmował 12 miesięcy. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Zwrócono jednak uwagę, że właściwe obrazowanie i rozpoznanie uwarunkowań anatomicznych stanowi istotny element kwalifikacji i przygotowań do procedury.

W następnym etapie poszerzono grupę badaną i pogłębiono analizę o zależne od dawcy parametry czynnościowe przeszczepianych narządów. Jako czwartą w cyklu zawarto publikację zamieszczoną w Transplantation Proceedings, będącą retrospektywną analizą 129 przypadków żywych dawców nerki poddanych procedurze unilateralnej nefrektomii. Podjęto

się oceny, czy przedoperacyjna wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego dawcy koreluje z bezpośrednią czynnością nerki przeszczepionej u biorcy. W badanej grupie stwierdzono IGF u 82 biorców, a kalkulowaną wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR – Glomerular Filtration Rate) ich dawców zestawiono z wynikami 47 dawców, których narządy przeszczepiono biorcom z rozpoznaniem non-IGF (SGF lub DGF). Średnia wartość GFR w grupie badanej wynosiła 97,6 ml/min/1,73m², podczas gdy w grupie kontrolnej 90,82 ml/min/1,73m², co stanowiło różnicę istotną statystycznie (p=0,018). Wysznuo wniosek, że wyższy wskaźnik przesączania kłębuszkowego koreluje z większą częstością występowania IGF, a tym samym ma wpływ na poprawę wyników odległych. Dodatkowo, w oparciu o wyniki badanej kohorty wyznaczono progową wartość GFR na 97,04 ml/min/1,73m².

Należy pamiętać, że wartość GFR kandydata zakwalifikowanego do donacji musi nie tylko zapewnić satysfakcjonującą czynność nerki u biorcy, ale przede wszystkim musi być wystarczająca, by zapewnić jemu samu wystarczającą filtrację po jednostronnej nefrektomii. Ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek u dawcy stanowi jedną z głównych przyczyn, dla których każdy ośrodek transplantacyjny zobligowany jest nie tylko do wnikliwej kwalifikacji, ale też długoterminowego monitorowania czynności pozostałej nerki. Jako kolejną do cyklu włączono pracę oryginalną opublikowaną w Transplantation Proceedings, w której do retrospektywnej analizy włączono 172 żywych dawców nerki poddanych nefrektomii celem donacji w latach 2003 - 2016. Okres obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 10 lat, średnio 5,44 lat. W trakcie obserwacji notowano wzrost średniej wartości kreatyniny w surowicy po donacji, ale przez cały okres obserwacji ta średnia wartość mieściła się w normie. Do oszacowania czynności nerek wykorzystano wzory Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) oraz Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Pomimo obniżenia się wskaźnika filtracji kłębuszkowej po nefrektomii, średnia wartość GFR pozostawała powyżej 60 ml/min/1,73 m², bez względu na zastosowaną metodę estymacji. Zgodnie z przewidywaniem, w okresie następującym bezpośrednio po donacji obserwowano istotne obniżenie wartości wskaźnika GFR. Średnia wartość CKD-EPI GFR przy wypisie ze szpitala stanowiła 69,99 % swojej przedoperacyjnej wartości. Przeprowadzona analiza pozwoliła na postawienie wniosku, że wnikliwy proces kwalifikacji żywego dawcy nie tylko pozwala osiągać satysfakcjonujące wyniki, ale przede wszystkim minimalizuje ryzyko oddania nerki przez osobę ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju choroby nerek w przyszłości.

Cykl zamyka szósta publikacja, która ukazała się w MEDtube Science i stanowi omówienie przypadku klinicznego z przeglądem piśmiennictwa. Przedstawiony przypadek to para dawca nerki i biorca z niewydolnością nerek w przebiegu wielotorbielowatości dziedzicznej autosomalnie dominująco. Do donacji zakwalifikowana została spokrewniona 63 - letnia kobieta z potwierdzonym obustronnie podwójnym układem naczyniowym nerek. Biorca narządu, 55-letni mężczyzna, rozwinął dwukrotnie objawy wstrząsu anafilaktycznego w trakcie indukcji do znieczulenia ogólnego zanim zidentyfikowano alergię na cisatrakurium jako czynnik sprawczy. Pomimo odmienności anatomicznych, rozszerzonych kryteriów kwalifikacji dawcy narządu oraz zmian pooperacyjnych wynikających z przebytej próby nefrektomii celem donacji, procedura zakończyła się powodzeniem. W 3-letnim okresie obserwacji pacjent nie wymagał hemodializoterapii. Czynność pozostałej nerki zapewnia dawcy filtrację kłębuszkową na poziomie $40 \text{ ml/min/1,73m}^2$, jednak nie niesie to za sobą żadnych implikacji klinicznych (brak dolegliwości, brak konieczności przyjmowania leków). Dzięki regularnej kontroli w programie opieki długoterminowej nad dawcą możliwe było wczesne rozpoznanie tego stanu, a stała obserwacja pozwoli na niezwłoczne wdrożenie terapii, jeśli zajdzie taka potrzeba. Dawca deklaruje, że mimo to nie żałuje decyzji o donacji. Prezentowany przypadek jest punktem wyjścia do rozważań, jak bardzo należy zabiegać o skrócenie czasu zimnego niedokrwienia oraz jaką należy zachować sekwencję czasu dla powiązanych i zależnych od siebie procedur donacji i transplantacji. Wobec niedostatku narządów do transplantacji, każdy potencjalny żywy dawca nerki powinien być poddany indywidualnej ocenie.

Podsumowując, prezentowany cykl publikacji pozwolił na wskazanie parametrów, które należy brać pod uwagę podczas wyznaczania standardów kwalifikacji kandydatów na żywych dawców nerki. Dzięki identyfikacji czynników wpływających na wczesną czynność przeszczepionego narządu, a tym samym warunkujących poprawę wyników długoterminowych, możliwe jest określenie kryteriów optymalnego doboru żywego dawcy nerki, jednocześnie gwarantujących bezpieczeństwo altruistycznemu ochotnikowi i zapewniających satysfakcjonujące wyniki biorcy.