

Lek. Michał Macech

**WPLYW WYBRANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH
I BIOCHEMICZNYCH PRZED JEDNOCZASOWYM
PRZESZCZEPIENIEM TRZUSTKI I NERKI NA PRZEŻYCIĘ
BIORCÓW I CZYNNOŚĆ PRZESZCZEPIONYCH NARZĄDÓW**

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Grochowicki

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Cukrzyca typu 1 (DMT1) i schyłkowa niewydolność nerek (SNN) są przewlekłymi chorobami mogącymi doprowadzić do nieprawidłowej reakcji zapalnej określanej w piśmiennictwie mianem przewlekłego stanu zapalnego. DMT1 powikłana SNN stanowi typowe wskazanie do jednoczesowego przeszczepienia trzustki i nerki (SPKTx). Chorzy poddawani SPKTx muszą być optymalnie przygotowani i starannie zakwalifikowani do rozległej operacji oraz głębokiej immunosupresji. Pomimo wyboru odpowiednich dawców, doboru immunologicznego, u niektórych biorców wynik przeszczepienia jest niekorzystny. Stąd wynika konieczność identyfikacji czynników, których modyfikacja może zoptymalizować przygotowanie potencjalnego biorcę trzustki i nerki celem uzyskania najlepszego wyniku po SPKTx.

Cel

Ocena wpływu wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi przed SPKTx na czynność przeszczepionych narządów i przeżycie biorców. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych takich jak wiek, długość leczenia nerkozastępczego, długość trwania cukrzycy na przeżycie biorców i czynność przeszczepionych narządów.

Material i metoda

Retrospektywnie oceniono dane 103 biorców poddanych SPKTx w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wskazaniem do operacji była DMT1 powikłana SNN. Mediana wieku wynosiła 40 lat (zakres: 24–58 lat); mediana przedtransplantacyjnego leczenia terapią nerkozastępczą (DT) wynosiła 17 miesięcy (zakres: 0–102 mies.). Mediana czasu trwania cukrzycy wyniosła 26 lat (zakres: 16–44 lat). U 25 chorych nerkę przeszczepiono przed rozpoczęciem terapii nerkozastępczej (SPpreKTx) (średnie stężenie kreatyniny 4,7mg%, SD \pm 1,9 mg%). Do analizy wzięto parametry biochemiczne krwi pobrane bezpośrednio przed przeszczepieniem:

1. Morfologii krwi:
 - a. Całkowite miano leukocytów (WBC) (tys./mm³) – średnia: 7,55 (SD \pm 2,56); zakres: 3,3–14,05.

- b. Poziom neutrofilii (NEU)(tys./mm³) – średnia: 5,12 (SD±2,13); zakres: 1,9–12,7.
 - c. Poziom limfocytów (LYM) (tys./mm³) – średnia: 1,76 (SD±0,71); zakres: 0,01–3,6.
 - d. Poziom monocytów (MON) (tys./mm³) – średnia: 0,63 (SD±0,76); zakres: 0,1–7.
 - e. Całkowite miano płytek krwi (PLT) (tys./mm³) – średnia: 244,3 (SD±84,03); zakres: 73–577.
 - f. Średnia objętość płytki krwi (MPV) (femtolitr) – średnia: 10,7 (SD±0,89); zakres 9–12,1.
2. Białko C-reaktywne (CRP) (mg/l) – średnia: 4,5 (SD±4,97); zakres: 0,1–35,3.
 3. Albuminy (ALB) (g/dl) – średnia 4,5 (SD±0,75); zakres 1,8–5,6

Zbadano wpływ parametrów klinicznych (wieku, DT, czasu trwania cukrzycy) oraz parametrów biochemicznych i morfologii krwi na przeżycie i czynność narządów przeszczepionych w trzymiesięcznej, rocznej i pięcioletniej obserwacji. Oznaczono przyczyny zgonów, wyodrębniając podgrupy: powikłania infekcyjne, powikłania chorób sercowo-naczyniowych i pozostałe w obserwacji jednorocznej oraz w obserwacji pomiędzy drugim a dziesiątym rokiem po SPKTx. W wyodrębnionych podgrupach zbadano poziom parametrów biochemicznych i morfologii krwi. Porównano parametry biochemiczne i morfologii krwi biorców w grupie SPpreKTx z biorcami dializowanymi przed transplantacją (SPnon-preKtx). Analizę statystyczną wykonano z użyciem testów: t-studenta, U-Manna-Whitneya i Fischera. Skumulowane wskaźniki przeżycia oceniano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, a porównując krzywe, wykorzystano testy Wilcoxon i F-Coxa. Parametry biochemiczne i morfologii krwi kategoryzowano, korzystając ze wskaźnika *Weight of Evidence* (WoE) i *Information Value* (IV). W ocenie skategoryzowanych parametrów wykorzystano jedno- i wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej. Model dopasowania oceniano krzywą ROC i wyznaczając pole pod krzywą (AUC). W analizie wykorzystano również regresję Coxa i korelacje Pearsona. Za znamienne statystycznie w badaniu uznano $p < 0,05$.

Całkowity średni czas niedokrwienia nerki wynosił 541 minut (min.) (zakres: 165–1360 min.), a trzustki 510 min. (zakres: 183–1205 min.). Średni czas zespołów

naczyniowych w przypadku trzustki wynosił 35 min. (zakres: 20–60 min.), a nerki 34,5 min. (zakres: 15–72 min.).

Wyniki

Średni czas obserwacji biorców po SPKTx wyniósł 82,7 mies. (zakres: 0,1–220,3 miesiąca; mediana: 89,5 mies.). Trzymiesięczne, jednoroczne i pięcioletnie skumulowane wskaźniki przeżycia wyniosły odpowiednio: 87,2% (SD±0,03), 82,3% (SD±0,03), 76,7% (SD±0,04); czynności trzustki przeszczepionej wyniosły odpowiednio: 79,1% (SD±0,04), 75,7% (SD±0,04), 70,5% (SD±0,04); czynności nerki przeszczepionej wyniosły odpowiednio: 91,1% (SD±0,02), 90,1% (SD±0,02), 87,5% (SD±0,02).

Stwierdzono znamienne wyższy wskaźnik czynności nerki przeszczepionej w porównaniu do skumulowanego wskaźnika trzustki przeszczepionej ($p < 0,05$, test Wilcozona). W ciągu pierwszych dwunastu miesięcy stwierdzono znamienne wyższy odsetek zgonów z powodu powikłań infekcyjnych w porównaniu do lat 2–10 po SPKTx (89% vs 11%, $p < 0,05$, test Fishera). Stwierdzono znamienne wyższy odsetek zgonów z powodu powikłań chorób sercowo-naczyniowych w latach 2–10 od przeszczepienia w porównaniu do pierwszych dwunastu miesięcy po SPKTx (90% vs 10%, $p < 0,05$, test Fischera). Nie stwierdzono, by wiek i długość trwania DMT1 przed przeszczepieniem były czynnikami wpływającymi na przeżycie biorców i czynności przeszczepionych narządów w obserwacjach jednorocznych i pięcioletnich. Średni czas DT wynosił 20,7 miesiąca. Stwierdzono, że biorcy po SPKTx, którzy przeżyli pierwsze 90 dni po operacji, byli znamienne krócej dializowani przed transplantacją (średnio 19,4 mies., SD±20,7; mediana 15 mies.) niż biorcy, którzy zmarli w tym wczesnym okresie pooperacyjnym (średnio 31,7 mies., SD±27,4; mediana 28,5 mies.) ($p < 0,05$, test U-Manna-Whitneya). Stwierdzono znamienne wyższe skumulowane wskaźniki przeżycia biorców z grupy SPpreKTx w porównaniu do biorców SPnon-preKTx ($p < 0,05$, test F Coxa). Stwierdzono znamienne korelację Pearsona DT i przedoperacyjnego poziomu płytek krwi ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Stwierdzono znamienne korelacje Pearsona przedoperacyjnego poziomu CRP względem poziomu ALB i poziomu NEU przed transplantacją o zbliżonych wartościach współczynnika korelacji odpowiednio: 0,47 i 0,45, a także stężenia WBC o współczynniku $r = 0,33$. Stwierdzono znamienne korelację Pearsona pomiędzy MPV i PLT ($r = 0,52$). Nie stwierdzono znamiennej

różnicy w przedoperacyjnych wartościach parametrów biochemicznych i morfologii krwi u biorców SPpreKTx i SPnon-preKTx. Stwierdzono, że biorcy, którzy przeżyli 10 lat od SPKTx, mieli znamienne niższy poziom przedtransplantacyjnego CRP w porównaniu do biorców, którzy zmarli z powodu powikłań infekcyjnych i z powodu powikłań chorób sercowo-naczyniowych (odpowiednio średnie: 3,2 vs 5,9 mg/l i 3,2 vs 7,14 mg/l). Stwierdzono, że biorcy którzy przeżyli 10 lat po SPKTx, mieli znamienne wyższe poziomy ALB w porównaniu do biorców, którzy zmarli z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (średnie 4,2 vs 3,68 g/dl). Nie wykazano znamienych różnic w przedtransplantacyjnych wartościach bezwzględnych WBC, LYM, NEU, MON i PLT w tych grupach biorców. Stwierdzono, że biorcy SPpreKTx mieli znamienne niższe poziomy CRP w porównaniu do biorców SPnon-preKTx, którzy zmarli w pierwszym roku po transplantacji [(2,46 vs 5,25 mg/l; $p < 0,05$), test t-studenta] i jednocześnie nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy biorcami SPpreKTx i biorcami SPnon-preKTx, którzy przeżyli 1. rok po przeszczepieniu.

Dokonano kategoryzacji bezwzględnych wartości ALB, CRP, PLT, WBC i NEU, ustanawiając ich punkty odcięcia na poziomie odpowiednio: 3,65 g/dl, 2,25 mg/l, 180 tys./mm³, 8,2 tys./mm³ i 5,8 tys./mm³ do dalszej analizy. W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami znamienne wpływającymi na dwunastomiesięczne przeżycie były: czas przedtransplantacyjnej DT powyżej 2 lat, poziomu NEU > 5,8 tys./mm³, PLT < 180 tys./mm³, CRP > 2,25 mg/l i ALB < 3,65 g/dl z ilorazami szans (OR) odpowiednio: 3,4; 2,97; 6,75; 5,51; 4,05.

W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej zbudowano dwa modele, których niezależnymi czynnikami wpływającymi na dwunastomiesięczne przeżycie były: Model 1 (ALB+PLT) z OR odpowiednio 3,12 i 5,55 oraz Model 2 (CRP+PLT) z OR odpowiednio 5,51 i 4,3. Dla Modelu 1 i 2 wyznaczone pola pod krzywą (AUC) ROC wynosiły odpowiednio 0,74 i 0,759. W analizie Coxa dla chorych, którzy przeżyli 12 miesięcy od transplantacji stwierdzono wpływ poziomu ALB < 3,65 g/dl na granicy znamienności statystycznej ($p = 0,06$) z ryzykiem względnym 3,21.

W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami wpływającymi na dwunastomiesięczną czynność trzustki przeszczepionej były: DT powyżej dwóch lat na granicy istotności statystycznej (OR=2,56, $p = 0,065$) oraz znamienne wpływ poziomu CRP > 2,25 mg/l, ALB < 3,65 g/dl, i PLT < 180 tys./mm³ z ilorazami szans: 5,17; 3,98 i 3,88. W wieloczynnikowej regresji logistycznej zbudowano model dwunastomiesięcznej czynności trzustki przeszczepionej, do którego weszły zmienne

CRP i ALB (AUC=0,735). Stwierdzono wpływ utraty czynności trzustki przeszczepionej na dwunastomiesięczne przeżycia (OR=2,54) na granicy istotności statystycznej (p=0,08). W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami znamienne wpływającymi na pięcioletnie przeżycie były: DT powyżej 2 lat, poziom CRP>2,25 mg/l, ALB<3,65 g/dl i PLT<180 tys./mm³ z ilorazami szans odpowiednio: 2,78; 4,72; 3,31 i 4,2. Dla przeżyć co najmniej pięcioletnich w analizie Coxa stwierdzono znamienny wpływ poziomu ALB<3,65 g/dl z ryzykiem względnym 3,13. Nie znaleziono czynników wpływających na utratę czynności nerki przeszczepionej podczas SPKTx.

Wnioski

Przedoperacyjne wartości płytek krwi, albumin i CRP są niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu w pierwszym roku i w pięcioletniej obserwacji po przeszczepieniu trzustki i nerki. Przedtransplantacyjny czas dializoterapii powyżej dwóch lat jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu w pięcioletniej obserwacji po przeszczepieniu trzustki i nerki. Skumulowane wskaźniki przeżycia są znamienne wyższe u chorych poddanych wyprzedzającemu przeszczepieniu nerki podczas SPKTx w porównaniu do chorych dializowanych przed transplantacją. Przedoperacyjne wartości albumin i CRP są niezależnymi czynnikami ryzyka utraty czynności trzustki przeszczepionej w obserwacji dwunastomiesięcznej. Przedoperacyjne wartości CRP są znamienne wyższe u biorców, którzy zmarli z przyczyn infekcyjnych oraz sercowo-naczyniowych po SPKTx. Wartości albumin są znamienne niższe u biorców, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych. Szansa na zgon w pierwszym roku po SPKTx jest ponad dwukrotnie wyższa u biorców, którzy utracili czynność trzustki przeszczepionej.

Prof. dr hab. med.
Tadeusz Grochowlecki
specjalista chirurgii ogólniej
pat. chirur. przeszczepień i angiologii
specjalista transplantologii klinicznej

Michał Macech
lek. sz.
specjalista chirurgii ogólniej
2867742