

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Wakulenko p.t. „ Przewlekła dysfunkcja nerki przeszczepionej – określenie czynników wpływających na jej rozwój“

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została poświęcona ważnemu zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak też praktycznego problemowi klinicznemu. Jest nim próba identyfikacji czynników wpływających na rozwój i progresję przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej, drugiej co do częstości przyczyny, po zgonie chorego z funkcjonującym przeszczepem, utraty przeszczepionej nerki i powrotu chorego na dializę. Doktorantka przeprowadziła retrospektywną analizę chorych poddanych transplantacji nerki w latach 1990- 2003 w Akademickim Ośrodku Transplantacyjnym we Wrocławiu. Badaniem objęła 726 chorych, którzy zachowali czynność przeszczepu powyżej 12 miesięcy po transplantacji. Pozwoliło to na prześledzenie naturalnej historii przewlekłej dysfunkcji alop przeszczepu nerkowego.

Założenia badawcze i cele pracy zostały przez Doktorantkę poprawnie sformułowane po wprowadzeniu zawierającym aktualny, prawidłowo dobrany przegląd piśmiennictwa liczący 211 pozycji, a dotyczący zagadnienia przewlekłej dysfunkcji przeszczepu nerkowego. Analiza piśmiennictwa jest wnikliwa i zawiera materiał pochodzący z publikacji z najlepszych ośrodków transplantacyjnych na świecie. Warto podkreślić, że przegląd ten dokonywany jest z dużym znawstwem problemu i świadczy o dużej wiedzy Autorki opracowania.. Cytowana literatura została umiejętnie wykorzystana zarówno we wstępie jak i w dyskusji.

Metodyka badania polega na retrospektywnej analizie danych uzyskanych z Karty Zgłoszenia Chorego do Przeszczepu, historii choroby z pobytu w oddziale kliniki związanej z zabiegiem przeszczepienia, powikłaniami w okresie potransplantacyjnym wymagającymi hospitalizacji oraz z historii choroby Przyklinicznej Poradni Transplantacyjnej.

Wyniki badań zostały starannie opracowane i ilustrowane 24 tabelami, 19

wykresami i 2 rysunkami. Poddano je także szczegółowej analizie statystycznej.

W przedstawionej do recenzji pracy Doktorantka porusza szereg istotnych zagadnień. Jednym z nich jest ocena częstości występowania przewlekłej dysfunkcji alop przeszczepu nerkowego w analizowanej populacji chorych. Kryteria rozpoznania przewlekłej dysfunkcji przeszczepu zostały w metodach jasno określone – oparte są one na kryteriach K-DOQI: wzrost stężenia kreatyniny >2.0 mg/dL, eGFR <50 mL/min, białkomocz, pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego lub nadciśnienie tętnicze *de novo*. Analizowaną grupę chorych Doktorantka podzieliła na 3 podgrupy: grupę chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu, grupę chorych z dobrą, stabilną czynnością nerki przeszczepionej (stężenie kreatyniny <2.0 mg/dL) oraz grupę chorych z od początku upośledzoną czynnością nerki przeszczepionej. Ta ostatnia grupa z szeregu analiz została wykluczona, aby nie zamazywać przejrzystości analiz. Dokonując analiz porównawczych Autorka była w stanie zidentyfikować potencjalne czynniki ryzyka rozwoju i progresji przewlekłej dysfunkcji przeszczepu nerkowego. Rozwój przewlekłej dysfunkcji alop przeszczepu nerkowego stopniowo narastał i w okresie 10. letniej obserwacji wystąpił u 38% chorych, co daje wynik porównywalny z danymi z najlepszych ośrodków transplantacyjnych na świecie, w których częstość występowania przewlekłej dysfunkcji przeszczepu po 10 latach oceniana jest na 40 – 62.5%. Najsilniejszymi czynnikami, które wielokrotnie zwiększały ryzyko wystąpienia i progresji przewlekłej dysfunkcji alop przeszczepu nerkowego były: białkomocz, czynność przeszczepu mierzona stężeniem kreatyniny w surowicy, wartościami wyliczonymi eGFR w 12 i 24 miesiącu po transplantacji nerki, infekcje wirusem CMV oraz zastosowanie leczenia z zastosowaniem schematu z takrolimusem, mykofenolanem mofetylu i prednizonem. Istotnie częściej w grupie chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu występowały wczesne i późne procesy ostrego odrzucania, opóźnienie czynności przeszczepu, zakażenia układu moczowego, częściej też była dokonywana konwersja leczenia z cyklosporyny A na takrolimus. W grupie chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu dawcy byli starsi, a biocy młodsi z przewagą płci męskiej, mieli też wyższe ciśnienie tętnicze krwi, wyższe stężenie kreatyniny, kwasu moczowego począwszy już od szóstego miesiąca po transplantacji, niższe wartości eGFR, niższe stężenia hemoglobiny, białka całkowitego, albumin w surowicy, natomiast wyższe stężenie trójglicerydów w tych samych przedziałach czasowych.

Warto podkreślić, że w wieloczynnikowej analizie regresji białkomocz > 0.5

g/dobę, stężenie kreatyniny >1.5 mg/dL w 1 i 2 roku po transplantacji, infekcje wirusowe, leczenie immunosupresyjne oparte na takrolimusie, mykofenolanie mofetylu, prednizonie były najsilniejszymi czynnikami zwiększającymi ryzyko progresji przewlekłej dysfunkcji przeszczepu. Białkomocz zwiększał to ryzyko 11. krotnie, a jego wystąpienie wyprzedzało o ponad 2 lata wzrost stężenia kreatyniny. Doktorantka w dyskusji i podsumowaniu podkreśla praktyczne znaczenie powyższego znaleziska – należy jak najszybciej wdrożyć diagnostykę różnicową białkomoczu dla ustalenia jego przyczyny i wdrożyć terapię zmniejszającą proteinurię (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę II lub blokery receptora dla angiotensyny II). Stężenie kreatyniny > 1.5 mg/dL zwiększało natomiast ryzyko progresji przewlekłej dysfunkcji przeszczepu prawie 7. krotnie.

Jak słusznie zauważa Autorka dysertacji, białkomocz i podwyższone stężenie kreatyniny nie są czynnikami etiologicznymi przewlekłej dysfunkcji przeszczepu nerkowego, a jedynie konsekwencją wcześniejszego uszkodzenia przeszczepu. Istotnymi przyczynami pierwotnego uszkodzenia przeszczepu nerkowego w wieloczynnikowej analizie regresji pozostała jedynie infekcja CMV oraz immunosupresja oparta na takrolimusie, mykofenolanie mofetylu, prednizonie. Wystąpienie infekcji CMV 3. krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia przewlekłej dysfunkcji przeszczepu. Jak zauważa Autorka, nawet niski poziom replikacji wirusa CMV może wpływać na modyfikację odpowiedzi immunologicznej i procesów indukujących proces ostrego odrzucania, przewlekłego uszkodzenia przeszczepu, wystąpienia powikłań infekcyjnych, nowotworów, przyspieszonej miażdżycy czy też cukrzycy. Ponownie jak poprzednio obserwacja ta ma to swoje implikacje kliniczne – można bowiem wprowadzić skuteczną profilaktykę skierowaną przeciwko wirusowi CMV. W prezentowanej pracy Autorka wykazała, że u chorych leczonych schematem immunosupresji zawierającym takrolimus, mykofenolan mofetylu, prednizon ryzyko rozwoju przewlekłej dysfunkcji przeszczepu jest prawie trzykrotnie wyższe, a u chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne oparte na cyklosporynie A, mykofenolanie mofetylu, prednizonie ryzyko to było 2-krotnie wyższe. Nie zwiększała ryzyka rozwoju przewlekłej dysfunkcji przeszczepu immunosupresja oparta na cyklosporynie A, azatioprynie, prednizonie. Nie jest to zgodne z obserwacjami większości badaczy, klinicystów zajmujących się prowadzeniem chorych po zabiegu przeszczepienia narządów. Odmienne wyniki Autorka tłumaczy faktem, że chorzy leczeni schematami opartymi na takrolimusie/MMF, CsA/MMF

byli stosunkowo często konwertowani z CsA/AZA z powodu niestabilności immunologicznej (progresja niewydolności przeszczepu, ostre odrzucanie). W analizie porównawczej u chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu Doktorantka zaobserwowała wyższą liczbę epizodów ostrego wczesnego i późnego odrzucania przeszczepu w porównaniu z grupą ze stabilną czynnością przeszczepu. W pierwszych 6. ciu miesiącach po transplantacji częstość epizodów ostrego odrzucania wynosiła w grupie z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu 46%, i korelowała z występowaniem opóźnionej czynności przeszczepu, a w grupie ze stabilną czynnością przeszczepu 30.8% ($p=0.0002$). Potwierdzona histopatologicznie częstość występowania epizodów ostrego odrzucania wynosiła odpowiednio 37.8% vs. 21.4% i była istotnie wyższa w grupie z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu. W grupie z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu liczba wielokrotnych epizodów ostrego odrzucania była również istotnie wyższa w porównaniu z grupą chorych ze stabilną czynnością przeszczepu i wynosiła 23%, 9.7% vs 5.4%, 0.8% odpowiednio dla 2 i 3 epizodów ostrego odrzucania. Wyniki Autorki są zgodne z obserwacjami innych badaczy. Na godne zwrócenia uwagi są również wyniki badania histopatologicznego, które wykonano u połowy chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu, oceniające stopień zaawansowania zmian przewlekłych zarówno w kłębuszkach, naczyniach cewkach, śródmiąższu, jak też stopień występowania szkliwienia arterioli. Stopień zaawansowania zmian przewlekłych co najmniej „2” w kłębuszkach dotyczył jedynie 31.5% bioptatów, w naczyniach występował w 31%, bioptatów, w tkance śródmiąższowej w 66% bioptatów, w cewkach nerkowych w 50.5%, a stopień nasilenia szkliwienia arterioli co najmniej w stopniu „2” (ah) występował jedynie w 11.5% bioptatów. Złogi C4d występowały w 14.5% badanych bioptatów. Wyniki te są zachęcające, biorąc pod uwagę zwłaszcza niską częstość występowania szkliwienia arterioli. Istotną wadą przedstawianej analizy, dotyczącej oceny histopatologicznej wycinków przeszczepionej nerki jest nieznany czas wykonywania biopsji oraz wykonanie biopsji u jedynie połowy chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu.

Nie wykazano natomiast znaczenia takich czynników jak: retransplantacja, stopień immunizacji mierzony panelem przeciwciał cytotoksycznych, dobór immunologiczny w zakresie antygenów HLA, czas zimnego i ciepłego niedokrwienia, etiologia przewlekłej choroby nerek, czas i metoda dializoterapii przed zabiegiem przeszczepienia nerki, masa ciała biorców, stężenie cholesterolu, cukrzyca

potransplantacyjna. Nie stwierdzenie wpływu tych czynników na rozwój przewlekłej dysfunkcji przeszczepu może, wg Doktorantki, być wynikiem wykluczenia z analizy grupy chorych, którzy utracili przeszczepiony narząd w czasie pierwszego roku po transplantacji jak i nie uwzględnienie dość powszechnego zjawiska braku adherencji do leczenia immunosupresyjnego w grupie biorców alop przeszczepu nerkowego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka ustaliła fenotyp chorego u którego rozwinie się przewlekła dysfunkcja przeszczepu, jest to: młody mężczyzna który otrzymał nerkę „gorszej jakości“ (na co wskazywałby starszy wiek dawcy, uszkodzenie niedokrwienne definiowane opóźnioną czynnością przeszczepu), u którego po transplantacji wystąpiłyby liczne powikłania, w tym zakażenie wirusem CMV, epizody ostrego odrzucania (co indukowałoby wyższe stężenie kreatyniny, białkomocz) i który z tego powodu zostałby skonwertowany z leczenia CsA/AZA/P na takrolimus/MMF/P, z powodu pogorszenia czynności przeszczepu.

Rozwój przewlekłej dysfunkcji przeszczepu nerkowego istotnie pogarszał wyniki zarówno przeżycia chorych jak i przeszczepionego narządu. Czternastoletnie przeżycie chorych w grupie chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu wynosiło 75%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiło około 90%. Przeżycie alop przeszczepu nerkowego recenzowane zgonem chorego w grupie chorych z przewlekłą dysfunkcją przeszczepu w 10. i 15. roku po transplantacji wynosiło odpowiednio 44% i 16.5%, podczas gdy w grupie ze stabilną, dobrą czynnością przeszczepu wynosiło odpowiednio 97.8% i 89,8%. Wyniki 10. letniego przeżycia zarówno chorych jak i przeszczepionych narządów w rejestrach amerykańskich PTTN/UNOS są o około 10% niższe. Wyniki te przemawiają za ogromną wiedzą i doświadczeniem Ośrodka Transplantacyjnego, pod opieką którego pozostają poddani analizie chorzy. Autorka nie wykazała istotnego wpływu zarówno na przeżycie chorych jak i przeszczepianych narządów w zależności od dekady, w której został przeprowadzony zabieg transplantacji. Wskaźniki przeżycia chorych były porównywalne dla okresu transplantacji 1990-1999 vs 2000 – 2003r. Brak poprawy w przeżyciu zarówno chorych jak i przeszczepionych narządów Doktorantka tłumaczy pobieraniem narządów od dawców o tzw. „rozszerzonych kryteriach“, przeszczepianie wykonywane u coraz starszych biorców, większą częstością występowania infekcji CMV, BKV.

Autorka poddała też analizie częstość występowania stadiów przewlekłej choroby nerek wg klasyfikacji K/DOQI w badanej grupie chorych. Najlichnieszą

grupę chorych stanowili chorzy w 3 stadium przewlekłej choroby nerek. Określenie stadium przewlekłej choroby nerek jest ważne , ponieważ z każdym stadium PCHN mogą się łączyć specyficzne dla niego powikłania, które wymagają specyficznego leczenia.

Kończąc ocenę dysertacji przedstawionej do recenzji można stwierdzić, że jako wynik wielowarstwowego studium klinicznego powstała monografia, w której w kompetentny i fachowy sposób omówione zostało zagadnienie związane z identyfikacją czynników ryzyka i progresji przewlekłej dysfunkcji przeszczepionej nerki. Przy holistycznej ocenie pracy nieistotne są niezręczności językowe, stylistyczne, czy trywialne pomyłki w tabelach, wykresach. Te drobne niedociągnięcia w niczym nie obniżają merytorycznej oceny pracy.

Podsumowując wszystkie części rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Wakulenko stwierdzam, że praca została prawidłowo przeprowadzona pod względem metodycznym. Autorka podjęła się aktualnego, tak ważnego tematu drażącego środowisko transplantologów klinicznych, poszerzyła dotychczasową wiedzę na jego temat, zastosowała odpowiednie do potrzeb analizy statystyczne. Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia ustawowe warunki określone dla prac doktorskich i stanowi wartościową pozycję w badaniach nad czynnikami ryzyka rozwoju i progresji przewlekłej dysfunkcji alop przeszczepu nerkowego.

Przedkładam przeto Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Aleksandry Wakulenko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1173672
Dr hab. n. med. Teresa Maria Bączkowska
specjalista chorób wewnętrznych
transplantolog
NEFROLOG
Teresa Bączkowska

T. Bączkowska