

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

**W SZCZECINIE**

Lek. Michał Jan Kubisa

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

POMORSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

W SZCZECINIE

Analiza czynników ryzyka rozwoju pierwotnej niewydolności graftu (PGD) u pacjentów po przeszczepieniu płuc.

**Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Płuc Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie**

**Szczecin - Zdunowo**

Promotor

dr hab. n. med. Jarosław Pieróg

Szczecin 2020

## Spis treści

Spis skrótów .....	4
Streszczenie (abstract) .....	8
Wstęp .....	8
Metoda .....	8
Wyniki .....	9
Podsumowanie .....	9
Wstęp: .....	10
Wskazania: .....	11
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP): .....	12
Śródmiąższowe choroby płuc (ILD): .....	14
Mukowiscydoza (CF): .....	17
Pierwotne idiopatyczne nadciśnienie płucne (IPAH): .....	19
Przeciwwskazania ze strony dawcy i biorcy. ....	21
Pobieranie i transportowanie organu .....	23
Technika wszczepiania płuc .....	24
Powikłania .....	25
Pierwotna niewydolność graftu (PGD): .....	26
Czynniki ryzyka PGD: .....	29
Powikłania PGD: .....	30
Cel pracy: .....	31
Materiał i Metoda: .....	31

Populacja:.....	31
Dane dotyczące biorcy płuc: .....	33
Dane dotyczące dawcy płuc:.....	34
Analiza statystyczna: .....	34
Wyniki:.....	35
Wariant 1 – Populacja PGD (-) vs. Populacja PGD (+) .....	35
Wariant 2 – Populacja PGD (-) vs. Populacja PGD 3 (+) .....	41
Wariant 3 – Populacja PGD (0-2) vs. Populacja PGD 3 (+) .....	46
Dyskusja:.....	50
Ograniczenia:.....	54
Perspektywa kolejnych badań: .....	55
Wnioski: .....	56
Spis rycin i tabel:.....	57
Bibliografia: .....	59

## **Spis skrótów**

POChP – Przewlekła obturacyjna choroba płuc.

IPF – Idiopathic pulmonary fibrosis – Idiopatyczne włóknienie płuc.

CF – Cystic fibrosis – Mukowiscydoza.

SLTx – Single lung transplantation – Przeszczepienie pojedynczego płuca.

BLTx – Bilateral lung transplantation – Obustronne przeszczepienie płuc.

CPB – Cardiopulmonary bypass – Krążenie pozaustrojowe.

ECMO – Extracorporeal membrane oxygenation – Ciągłe pozaustrojowe utlenowanie krwi.

IPAH – Idiopathic pulmonary arterial hypertension – Idiopatyczne nadciśnienie płucne.

LAS – Lung allocation score – System alokacji płuc stosowany w USA i niektórych państwach EU.

FVC – Forced vital capacity – Natężona pojemność życiowa.

FEV<sub>1</sub> – Forced orced expiratory volume in one second - Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

6MWT – 6 minute walk test – 6 minutowy test marszowy.

PEEP -Positive end-expiratory pressure - Dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe.

PaO<sub>2</sub> – Ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej.

S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – Saturacja tlenu w krwi tętniczej.

BMI – Body mass index – Indeks masy ciała.

BODE - Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise – Wielowymiarowy system oceny ryzyka śmierci pacjentów z POChP uwzględniający BMI, obstrukcję przepływu powietrza, duszność oraz wydolność wysiłkową.

DLCO - Diffusion lung capacity for carbon monoxide - Współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla

CLAD - Chronic lung allograft dysfunction –Przewlekła niewydolność allograftu płucnego.

rCLAD -RestrictiveChronic lung allograft dysfunction – Restrykcyjna przewlekła niewydolność allograftu płucnego.

PGD – Primary graft disfunction – Pierwotna niewydolność graftu.

ILD – Interstitial lung disease – Śródmiąższowa choroba płuc.

IIP – Idiopathic interstitial pneumonia – Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc.

UIP – Usual intestitial pneumonia – Zwyczajne śródmiąższowe zapalenia płuc.

NSIP – Non-specific interstitial pneumonia – Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenia płuc.

ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation – Międzynarodowe Towarzystwo przeszczepiania serca oraz płuc.

CFRD– Cystic fibrosis related diabetes- Cukrzyca zależna od mukowiscydozy.

GERD - Gastro-esophageal reflux disease – Choroba refluksowa przełyku.

KKCZ – Koncentrat krwinek czerwonych.

FFP – Fresh frozen plasma – Osocze świeżo mrożone.

FiO<sub>2</sub> – Fraction of inspired oxygen – Frakcja wdychanego tlenu.

IRI – Ischaemia reperfusion injury - Niedokrwienne uszkodzenia reperfuzyjnego

DAMPs - Damage-associated molecular pattern - Struktury molekularne związane z uszkodzeniem

RAGE - Receptor for advanced glycation end products–Receptor dla produktów końcowych zaawansowanej glikacji.

HMGB1 - High mobility group box 1 protein–Zespół wysoko mobilnych białek.

ATP - Adenozyno-5'-trifosforan

PMNs - Polymorphonuclear neutrophils – Neutrofile polimorfojądrowe.

AM – Alveolar macrophages – Makrofagi pęcherzyków płucnych.

ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1– Międzykomórkowa molekula adhezyjna 1.

PECAM-1 - Platelet endothelial cell adhesion molecule - Płytkowa endotelialna molekula adhezyjna.

PAI-1 - Plasminogen Activator Inhibitor 1 - Inhibitor aktywatora plazminogenu-1.

IL-17 – Interleukina 17.

NETs – Neutrophil extracellular traps – Zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe.

SD – Standard deviation – Odchylenie standardowe.

IQR – Interquartile range – Rozstęp ćwiartkowy.

OCŻ–Ośrodkowe ciśnienie żyłne (mm H<sub>2</sub>O)

CK – Poziom kreatyniny w surowicy (mg/dL)

HLA - Human Leukocyte Antigen – Układ antygenów leukocytarnych.

CIT – Cold ischaemia time – Czas zimnego niedokrwienia (min.)

DM – Diabetes melitus – Cukrzyca.

SAH - Subarachnoid hemorrhage – Krwawienie podpajęczynówkowe

CHNS – Choroba niedokrwienna serca.

WBC – White blood cells – Białe krwinki (tys. / mm<sup>3</sup>)

PLT– Platelets – Poziom płytek (tys. / mm<sup>3</sup>).

ECHO– Echocardiogram – Badanie echokardiograficzne.

RTG–Zdjęcie rentgenowskie

KLP–Klatka piersiowa.

OR – Odds ratio – Iloraz szans.

95% CI – 95% Confidence interval – 95% Przedział ufności.

ARDS – Acute respiratory distress syndrome – Zespół ostrej niewydolności oddechowej.

TAPSE -Tricuspid annular plane systolic excursion - Amplituda ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej.

TRPG - Tricuspid Regurgitation Peak Gradient –Skurczowy gradient ciśnienia między prawym przedsionkiem a prawą komorą

AcT – Acceleration time - Czas akceleracji przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej

## **Streszczenie (abstract)**

### **Wstęp**

Pierwotna niewydolność graftu płucnego (PGD) po przeszczepieniu płuc jest formą ostrego uszkodzenia płuc (ARDS), która następuje w ciągu 72 godzin od przeszczepienia narządu. PGD charakteryzuje się hipoksemią, naciekami zapalnymi w płucach i jest najczęstszym wczesnym powikłaniem przeszczepienia płuc. Wystąpienie PGD w stopniu 3 przekłada się na zwiększoną wczesną umieralność jak i częstsze powikłania odległe, do których należą m. in. zarostowe zapalenie oskrzelików (BOS) i przewlekła dysfunkcja graftu (CLAD). Zidentyfikowano liczne czynniki wpływające na rozwój PGD i PGD w stopniu 3, lecz lista ta pozostaje otwarta. Celem pracy jest retrospektywne zidentyfikowanie nowych czynników mających wpływ na rozwój PGD.

### **Metoda**

Spośród 65 pacjentów przeszczepionych w latach 2010 – 2018, 59 spełniało kryteria włączenia do badania. Praca stanowi badanie retrospektywne. Gazometrię tętniczą pobierano z tętnicy promieniowej 6, 24, 48 oraz 72 godziny po zakończeniu operacji przeszczepienia płuc. Badanie RTG KLP wykonywano każdego dnia po przeszczepieniu. Informacje dotyczące ilości KKCZ, FFP oraz ilości płynów toczonych w czasie operacji otrzymano z kart operacyjnych. Dane biometryczne jak i informacje o chorobach podstawowych otrzymano z historii chorób pacjentów. Dane dotyczące biocy zostały otrzymane z kart koordynacyjnych dawców z Rejestru Transplantacyjnego Ministerstwa Zdrowia. Do analizy statystycznej jednoczynnikowej wykorzystano Test U Manna – Whitneya, zaś do analizy wieloczynnikowej regresję logistyczną. Dane analizowano w trzech wariantach. W wariacie I i II grupę



kontrolną stanowili pacjenci PGD 0 zaś w wariancie III pacjenci PGD 0 – 2. Grupami badanymi w wariancie I byli pacjenci PGD (+), zaś w wariantach II i III pacjenci PGD 3 (+).

## **Wyniki**

Wieloczynnikowy model regresji logistycznej wykazał malejący wiek biorcy (OR 95% CI: 0.91 (0.84 – 0.99),  $p = 0.029$ ), wyższe BMI dawcy (OR 95% CI: 1.40 (1.05 – 1.87),  $p = 0.017$ ) oraz wyższe ośrodkowe ciśnienie żyłne dawcy (OCŻ) (OR 95% CI: 1.28 (1.01 – 1.62),  $p = 0.033$ ) jako czynniki rozwoju PGD w stopniach 0 – 3. Dłuższy czas zimnego niedokrwienia (CIT) (OR 95% CI: 1.01 (1.001 – 1.027)  $p = 0.022$ ) oraz wyższe OCŻ dawcy (OR 95% CI: 1.33 (1.020 – 1.745);  $p = 0.030$ ) stanowią niezależne czynniki ryzyka wystąpienia PGD w stopniu 3.

## **Podsumowanie**

Zidentyfikowano 3 zmienne niezależne mające wpływ na rozwój PGD (wiek biorcy, BMI dawcy, OCŻ dawcy) oraz 2 zmienne niezależne mające wpływ na rozwój PGD 3 (CIT, OCŻ dawcy). Do oceny wpływu zmiennych istotnych statystycznie na PGD i PGD 3 w analizie jednoczynnikowej (BLuTx, wspomaganie krążenia, ECMO śródoperacyjne., ABO mismatch, POChP, poziom kreatyniny w osoczu dawcy) potrzebna jest większa populacja badana.

## **Wstęp:**

Przeszczepienie płuc jest operacją ostatniej szansy w stadiach końcowych wielu schorzeń układu oddechowego takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP), mukowiscydoza (CF) czy idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Historia przeszczepień płuc zaczyna się 11 czerwca, 1963 roku w szpitalu Uniwersyteckim w Jackson, Missisipi gdzie pierwszej transplantacji tego organu dokonał zespół James D Hardy'ego [1]. Pacjent przeżył 18 dni i umarł na skutek niewydolności nerek i infekcji. Następnie, w latach 1963 - 1978 płuca wraz z sercem przeszczepiono sumarycznie 38 pacjentom na całym świecie przy czym, tylko dziewięcioro z nich przeżyło dłużej niż 2 tygodnie [2]. Większość pacjentów umierało w trzecim tygodniu po zabiegu na skutek rozejścia się zespolenia oskrzelowego. Liczne nieudane próby przeszczepienia spowodowały zmniejszenie zainteresowania transplantacją płuc na świecie. Kontynuowano jednak badania na zwierzętach, które wykazały że przyczyną rozchodzenia zespolenia była ówczesna immunosupresja w zbyt wysokiej dawce (azatiopryna + metylprednizolon), a szczególnie zawarta w niej azatiopryna [3].

Przełom nadszedł w roku 1981 gdy Bruce Reitz i jego zespół na Uniwersytecie w Stanford – Kalifornia ulepszyli technikę chirurgiczną zespalania oskrzeli, zastąpili azatioprynę cyklosporyną i wykonali 3 przeszczepienia serca i płuc z czego 2 były udane [4]. Finalnie w 1983 roku wykonano izolowane przeszczepienie pojedynczego płuca (SLTx) u pacjenta z IPF przez zespół prof. Joela D Coppera z Toronto. Biorca płuca przeżył 7 lat po operacji [5]. Następnym kamieniem milowym transplantacji płuc było przeszczepienie dwóch płuc 26 listopada 1986 roku, u 42 letniego pacjenta z powodu niewydolności oddechowej na tle rozstrzeni oskrzeli w Toronto General Hospital [6]. Od lat 90 mamy do czynienia ze znacznym rozszerzeniem kryteriów przeszczepień pojedynczego (SLTx) lub obu płuc

(DLTx), a ostatnim ważnym udoskonaleniem procedury było stosowanie od 2000 r. wsparcia krążenia, początkowo w formie CPB, następnie ECMO [7, 8].

Odkąd w 2003 roku w Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiochirurgii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu przeszczepiono z powodzeniem pierwsze w Polsce płuca, zainteresowanie tym zabiegiem regularnie wzrasta. Na stan obecny (czerwiec 2020r) poza ŚUM Zabrze płuca przeszczepia Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego na bazie Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział i Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Liczba transplantacji płuc rok rocznie wzrasta, osiągając 39 w 2017, 43 w 2018 oraz 57 w 2019 roku.

### **Wskazania:**

Przeszczepienie płuc powinno być rozważane u dorosłych chorych z zaawansowaną chorobą płuc którzy spełniają następujące kryteria [9]:

- I. Wysokie (>50%) ryzyko śmierci z powodu chorób płuc w ciągu 2 lat, jeśli nie przeprowadzi się transplantacji.
- II. Wysokie (>80%) prawdopodobieństwo przeżycia przynajmniej 90 dni po transplantacji płuc.
- III. Wysokie (>80%) prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia po transplantacji płuc z ogólnej perspektywy medycznej, zakładając że graft płucny będzie funkcjonował w sposób adekwatny.

Najczęstszymi wskazaniami do przeszczepienia płuc są kolejno: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), śródmiąższowe choroby płuc (ILD–interstitial lung disease) wraz z idiopatycznym włóknieniem płuc IPF jako jego szczególną formą, mukowiscydoza (CF), oraz pierwotne nadciśnienie płucne (IPAH)[10]. Wskazania i kryteria kwalifikacji różnią się dla każdej tej jednostki chorobowej i dla 4 najczęstszych jednostek przedstawiono je w tabelach 1- 4.

Do innych, rzadszych jednostek będących wskazaniami do transplantacji płuc należą rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, histiocytoza i limfangioleiomiomatoza.

O kolejności transplantacji pacjentów decyduje długość oczekiwania na przeszczep, kompatybilność grup krwi dawcy i biorcy, wiek dawcy, dystans od szpitala hospitalizacji dawcy oraz w USA i niektórych krajach UE - skala LAS (lung allocation score)[11]. Jest to 100 punktowa skala, według której im wyższy wynik, tym większą korzyść pacjenci odnoszą z transplantacji płuc. Korzyść rozumiana jest jako prognozowana długość przeżycia bez transplantacji płuc oraz prognozowana długość przeżycia po transplantacji. Skala LAS uwzględnia wiele czynników zdrowotnych biorcy [12].

Przeżywalność, podobnie jak liczba powikłań nie jest jednorodna dla populacji pacjentów. Wyniki te zależą od choroby podstawowej.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP):**

Pacjenci przeszczepieni z powodu POChP stanowią populację starszą i średnia ich wieku wynosi ok. 55 lat [13]. Według oficjalnej prezentacji ISHLT przeszczepieni z powodu POChP w latach 1995 – 2018 stanowili 35.8%. Pacjentów z POChP można ich podzielić na 2

grupy – (I) pacjentów z POCHP spowodowanym wieloletnim nikotynizmem oraz (II) pacjentów z POCHP spowodowanym niedoborami alfa 1 antytrypsyny. W obu przypadkach do stadium końcowego choroby dochodzi w wyniku przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych, proteolizy i nadprodukcji śluzu. Konsekwencją powyższych procesów są zaburzenia wymiany gazowej, rozdęcie płuc, rozedma i ostatecznie rozwój nadciśnienia płucnego. Przeszczepienie płuc należy rozważyć w momencie gdy pacjent spełnia kryteria podane w tabeli 1. Uważa się jednak, że ze względu na skalę LAS pacjenci z POCHP są dyskryminowani przez system, co prowadzi do zbyt późnego przeszczepienia płuc [14]. W związku z długim oczekiwaniem na przeszczepienie u każdego pacjenta należy rozważyć chirurgię zmniejszającą objętość płuca (LVRS – lung volume reduction surgery) [15]. Obecnie trwa dyskusja, czy bardziej korzystne nie byłoby przeszczepienie pojedynczego płuca ale dwóm pacjentom, co pozwoliłoby zwiększyć ilość ludzi objętych pomocą, albowiem udowodniono brak różnicy w przeżyciu między przeszczepieniem jednego i dwóch płuc [16]. Z drugiej strony, przeszczepienie tylko jednego płuca niesie ze sobą ryzyko powikłania, które u osób z POCHP rozwija się częściej – raka płuca w płucu pozostawionym uprzednio (nawet 9.8%) – co zaobserwowaliśmy również w naszym ośrodku [17]. U pacjentów z POCHP częste powikłanie po przeszczepieniu stanowi zespół ostrej hiperwentylacji płuca natywnego [18]. FEV<sub>1</sub> przed i po użyciu leków rozszerzających oskrzela, hipoksemia, hiperkapnia, niskie BMI, niska zdolność wykonywania ćwiczeń, niski wynik w badaniu 6MWT i duszność oceniane są jako źle rokujące czynniki prognostyczne po przeszczepieniu [19]. Przeżywalność i jakość życia po przeszczepieniu zależy od przyczyny POCHP. Według prezentacji ISHLT mediana przeżycia dla pacjentów którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepieniu w latach 1992 – 2017 wynosił 7.4 (POChP) i 9.3 (niedobór alfa 1 antytrypsyny) [20, 21]. Pacjenci po przeszczepieniu z powodu niedoboru alfa 1 antytrypsyny cieszą się również znacznie lepszym komfortem życia.

Tabela 1. Wskazania do transplantacji płuc – POChP[22, 23].

	Wskazania
POChP	<p>Indeks BODE (BMI, obturacja, duszność, duszność wysiłkowa) &gt;5pkt</p> <p>FEV<sub>1</sub> &lt;20% wartości należnej</p> <p>Pojemność dyfuzyjna (DLCO)&lt;20% wartości należnej</p> <p>Nadciśnienie płucne lub serce płucne pomimo terapii tlenem.</p> <p>Hiperkapnia, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> &gt;50 mmHg</p>

### Śródmiąższowe choroby płuc (ILD):

Następną kategorię wskazań do przeszczepienia płuca stanowią śródmiąższowe choroby płuc (interstitial lung disease (ILD)) które dzielą się na idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (idiopathic interstitial pneumonia (IIP)), w których zawiera się IPF jako zwykle śródmiąższowe zapalenia płuc (UIP) i między innymi niespecyficzne zapalenia płuc (NSIP) oraz drugą podgrupę - wtórne śródmiąższowe zapalenia płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, pylic, beryloz itd. Według oficjalnej prezentacji ISHLT pacjenci z przeszczepionymi płucami z powodu IIP w latach 1995 – 2018 stanowili 26.1%. W związku ze zmianą pierwszeństwa alokowania chorych do przeszczepienia według skali LAS w 2005 roku,

choroby śródmiąższowe w tym IPF stają się m.in. w Hiszpanii główną przyczyną przeszczepień płuc wyprzedzając POCHP [24].

Śródmiąższowe choroby płuc są grupą chorób o mieszanej etiologii, w której dochodzi pierwotnie do uszkodzenia śródmiąższu płuc a następnie do jego nacieku przez fibroblasty. Nadmierny rozplam fibroblastów skutkuje ostatecznie włóknieniem pęcherzyków płucnych [25]. W wyniku włóknienia pęcherzyków płucnych, pogrubieniu ulega bariera pęcherzykowa - spada zdolność dyfuzyjna płuc (DLCO) a same płuca przyjmują wygląd „plastra miodu” w badaniu HRCT. Objawy śródmiąższowych chorób płuc to postępująca duszność, kaszel i epizody desaturacji.

Kryteria kwalifikacji do przeszczepienia płuc podano w tabeli 2. Do tej pory nie jest jasne, czy pacjenci odnoszą większą korzyść z pojedynczego czy podwójnego przeszczepienia [26, 27]. Nie zmienia to faktu, że czas oczekiwania na przeszczep pojedynczego płuca jest krótszy stąd w przypadku dostępności tylko 1 płuca dawcy, nie należy odrzucać możliwości przeszczepienia. Główne problemy populacji pacjentów wynikają z przyjmowania leków immunosupresyjnych i przeciwfibrotycznych zarówno przed jak i po zabiegu transplantacji. Do nich zaliczamy refluks, osteoporoza, niedożywienie, CLAD, PGD, infekcje, nowotwory, nadciśnienie, hiperlipemia, osteoporoza i niewydolność nerek [28, 29].

W przeciwieństwie do POChP pacjenci cieszą się dużo lepszą jakością życia niż przed przeszczepieniem, aż do momentu rozwinięcia przewlekłego odrzucania [25]. Według prezentacji ISHLT mediana przeżycia dla pacjentów którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepie w latach 1992 – 2017 dla IIP wynosi 7.3 zaś dla wszystkich ILD 8.5 roku – jest więc gorsze niż w przypadku innych chorób.

Tabela 2. Wskazania do transplantacji płuc - ILD[22, 23]

ILD	<p>Histologiczny lub radiologiczny dowód sugerujący zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia - UIP) lub niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (non specific interstitial pneumonia - NSIP)</p> <p>FVC &lt;60% wartości należnej</p> <p>Pojemność dyfuzyjna &lt;39% wartości przewidywanej dla (UIP) lub &lt;35% wartości przewidywanej dla (NSIP)</p> <p>Spadek FVCo <math>\geq</math>10% lub pojemności dyfuzyjnej <math>\geq</math>15% w przeciągu 6 mc..</p> <p>Spadek <math>S_aO_2</math> w puls oksymetrii &lt;88% w 6 minutowym teście chodu</p> <p>Obraz plastra miodu w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (wynik włóknienia &gt;2)</p> <p>Nadciśnienie płucne</p>
-----	--



### **Mukowiscydoza (CF):**

Mukowiscydoza jest chorobą systemową spowodowaną mutacją genu kodującego białko błonowe CFTR - białka kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych jak i regulatora innych kanałów jonowych. W wyniku zaburzenia sekrecji Cl<sup>-</sup> dochodzi do zagęszczenia wydzieliny komórek rzęskowych, co utrudnia ruch rzęskowy i oczyszczanie śluzowo – rzęskowe. W miarę progresji choroby dochodzi do powstania rozstrzeni oskrzeli i torbieli w mięszu płucnym. Poza układem pokarmowym, układ oddechowy jest najbardziej dotkniętym przez chorobę układem systemowym. W wieku ok. 20 lat dochodzi do coraz częstszych zaostrzeń choroby oraz w końcu do niewydolności oddechowej. Jest to moment, w którym pacjenci zostają zakwalifikowani do przeszczepienia płuc. Kryteria zakwalifikowania do zabiegu znajdują się w tabeli 3. Wg oficjalnej prezentacji ISHLT pacjenci z przeszczepionymi płucami z powodu CF w latach 1995 – 2018 stanowili 15.2%. Niezmiernie ważnym elementem opieki przed i pooperacyjnej w mukowiscydozie jest wczesne wykrywanie i dobre leczenie infekcji [30]. W spektrum zakażeń znajdują się wielolekooporne szczepy *Pseudomonas Aeruginosa*, kompleks bakterii *Burkholderia Cepacia*, MRSA, *Aspergillus*, NTM (Non Tuberculous Mycobacteria). Ponadto, transplantacja płuc nie rozwiązuje problemu narządów wątroby, trzustki, oraz górnych dróg oddechowych co przekłada się na choroby wątroby, niewydolność trzustki, niedożywienie, przewlekłe zapalenie zatok. Opieki internistycznej wymagają również powikłania leków immunosupresyjnych -cukrzyca zależna od mukowiscydozy (CFRD), osteoporoza, choroba refluksowa przełyku (GERD). Mimo tych komplikacji, pacjenci z CF są grupą odnoszącą największe korzyści z zabiegu transplantacji płuc. Według prezentacji ISHLT mediana przeżycia dla pacjentów którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepie w latach 1992 – 2017 wynosi 12.4 lata[31].

Tabela 3 Wskazania do transplantacji płuc - CF[22, 23]

CF	<p>FEV<sub>1</sub> &lt;30% wartości należnej</p> <p>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> &lt;55 mmHg</p> <p>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> &gt;50 mmHg</p> <p>Zaostrzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii</p> <p>Nasilająca się częstotliwość zaostrzeń choroby wymagająca antybiotykoterapii</p> <p>Nawracająca odma opłucnowa</p> <p>Nawracające krwiopłucie nie kontrolowane przez embolizację tętnicy oskrzelowej</p> <p>Nadciśnienie płucne</p> <p>Progresywna utrata masy ciała, BMI &lt;18 kg/m<sup>2</sup></p>
----	---

### **Pierwotne idiopatyczne nadciśnienie płucne (IPAH):**

Pierwotne idiopatyczne nadciśnienie płucne jest ciężką i progresywną chorobą płuc, która charakteryzuje się systematycznym wzrostem ciśnienia płucnego [32]. Etiologia tego schorzenia jest niejasna i złożona. WHO wyróżnia 5 grup mechanizmów powodujących IPAH. W miarę destrukcji miąższu płucnego pojawiają się objawy takie jak niewyjaśniona duszność, zmęczenie, nietolerancja wysiłku, obrzęk płuc, ból w klatce piersiowej. Wskazania do transplantacji przedstawiono w tabeli 4.

Według oficjalnej prezentacji ISHLT przeszczepieni z powodu IPAH w latach 1995 – 2018 stanowili 2.9%. Chorzy z IPAH powinni wtedy tylko gdy to możliwe mieć przeszczepiane oba płuca, ze względu na lepszą medianę przeżycia w porównaniu do pojedynczego przeszczepiania [33]. Ponadto, ci chorzy powinni być przeszczepiani zawsze z użyciem wsparcia krążenia – najlepiej ECMO, ze względu na niezdolność utrzymania saturacji jak i parametrów hemodynamicznych podczas wentylacji tylko jednego płuca. Do powikłań, które występują częściej u pacjentów z IPAH należą pierwotna niewydolność graftu płucnego PGD (primary graft dysfunction) oraz zarostowe zapalenie oskrzelików BOS (bronchiolitis obliterans syndrome) [34, 35].

Wg prezentacji ISHLT mediana przeżycia dla pacjentów którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepie w latach 1992 – 2017 wynosi 12 lat.

Tabela 4. Wskazania do transplantacji płuc - IPAH[22, 23]

IPAH	<p>Wynik 6 minutowego testu chodu (6MWT)&lt;380m</p> <p>Maksymalne pobieranie tlenu&lt;10.4 mL/min/kg</p> <p>III lub IV stadium funkcjonalne wg WHO przy najintensywniejszej terapii medycznej</p> <p>Indeks sercowy &lt;2 L/min/m<sup>2</sup></p> <p>Ciśnienie w prawym przedsionku&gt;15 mmHg</p> <p>Niepowodzenie w dożylniej terapii epoprostenolem lub ekwiwalentem</p>
------	--

### **Przeciwwskazania ze strony dawcy i biorcy.**

Dobór dawcy płuc stanowi większe wyzwanie niż dawców innych narządów unaczynionych.

Według piśmiennictwa tylko 20 - 25% zgłaszanych dawców spełnia kryteria do pobrania płuc [36]. Poza zgodnością w zakresie wielkości dawcy i biorcy, profil dawcy powinien być jak najbardziej zbliżony do „dawcy idealnego”. Dawca idealny następujące kryteria:

- Wiek <55 lat
- PaO<sub>2</sub> >300 mmHg przy FIO<sub>2</sub> 1.0, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O
- Brak zmian w obrazie RTG KLP
- Brak urazu KLP
- Brak aspiracji / sepsy
- Mniej niż 20 paczkołat
- Kompatybilność w zakresie grup krwi AB0
- Brak drobnoustrojów w posiewie płwociny
- Brak ropnej wydzieliny w bronchoskopii
- Ujemny wywiad odnośnie leczenia kardiochirurgicznego.

Przeciwwskazania do transplantacji ze strony biorcy dzielimy na względne oraz bezwzględne i przedstawiono je w Tabeli 5.

Tabela 5. Przeciwwskazania bezwzględne i względne do transplantacji płuc [22, 23].

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwór złośliwy w przebiegu ostatnich 2 lat poza kolczystokomórkowym rakiem skóry oraz rakiem podstawnokomórkowym; wymagany jest 5 letni okres remisyjny</li> <li>• Niewydolność innego dużego system narządów (serce, wątroba, nerka), które nie jest możliwe do wyleczenia.</li> <li>• Nieuleczalne infekcje pozapłucne (active viral hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus)***</li> <li>• Znaczna deformacja klatki piersiowej/kręgosłupa piersiowego.</li> <li>• Brak współpracy i niezdolność do poddania się terapii medycznej lub stawiania się na wizytach kontrolnych</li> <li>• Nieuleczalne choroby psychiczne związane z niezdolnością do współpracy lub poddaniu się terapii medycznej.</li> <li>• Brak niezawodnego system wsparcia społecznego</li> <li>• Nałogi (alkoholizm, nikotynizm inne używki) w przebiegu ostatnich 6 miesięcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt;65 lat</li> <li>• Krytyczny lub niestabilny stan kliniczny</li> <li>• Silnie ograniczony status funkcjonalny z marnym potencjałem rehabilitacyjnym</li> <li>• Kolonizacja silnie lekoopornym lub silnie zakaźnym szczepem bakterii, grzyba, wirusa lub mykobakterii</li> <li>• Otyłość definiowana jako (BMI) przekraczające 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Ciężka lub objawowa osteoporoza</li> <li>• Wentylacja mechaniczna</li> <li>• Inne choroby które nie skutkowały uszkodzeniem organów w stadium końcowym takie jak cukrzyca, nadciśnienie, choroba wrzodowa, refluks żołądkowo przełykowy powinny być optymalnie leczone przed transplantacją.</li> </ul>

## **Pobieranie i transportowanie organu**

Pierwszym krokiem przy pobraniu płuc jest ocena tchawicy i drzewa oskrzelowego za pomocą bronchofiberoskopii [37]. Po wykluczeniu nowotworu, urazu, aspiracji, zapalenia lub infekcji dokonuje się sternotomii pośrodkowej w wyniku czego otwierane są obie jamy opłucnowe oraz jama osierdzia. Następnie dokonuje się wizualnej oceny płuc. Jeżeli nie budzą one zastrzeżeń, preparowane są wszystkie duże naczynia około sercowe i wraz z zespołem pobierającym serce uzgadnia się długość tętnicy płucnej i szerokość mankietu żylnego lewego przedsionka do podziału. Po ustaleniu, dawca jest heparynizowany dożylnie 300 IE/kg. Kaniula jest zakładana 2 cm przed rozwidleniem t. płucnej. Odcięta zostaje żyła główna dolna, a żyła górna główna zostaje podwiązana. Zakładany jest klem na aortę. W momencie rozpoczęcia podawania 4- 6 litrów płynu płuczącego (niskopotasowego dekstranu) do tętnicy płucnej, otwierane jest uszko lewego przedsionka by zapewnić odpływ płynu płuczącego łożysko tętnicy płucnej. Przed płukaniem do tętnicy płucnej podaje się prostanglandynę E1 (celem rozszerzenia łożyska płucnego i „wypłukania mikro zakrzepów”) płuca są wentylowane. Tętnica płucna zostaje odcięta jak najbliżej pnia płucnego. Po wypreparowaniu płuc z otaczających tkanek płuca wentylowane są dużymi objętościami. Tchawica zostaje odcięta parę centymetrów nad ostrogą za pomocą staplera. Następnie dokonuje się wstecznego przepłukania płuc poprzez podanie płynu płuczącego wstecznie do żył płucnych.

Podziału płuc dokonuje się zazwyczaj w ośrodku wszczepiającym płuca. Tchawica wraz z prawym oskrzelem głównym i prawym płucem zostają staplerem oddzielone od lewego oskrzela głównego.

Płuca transportowane są zazwyczaj w temperaturze 4 stopni Celsjusza w trzech warstwowych torbach zawierających kolejno płyn płuczący na bazie dekstranu, sterylną sól fizjologiczną otoczoną dwiema torbami [38] Innowacją jest transport płuc po uprzednim podłączeniu do przenośnego urządzenia - Organ Care System (OCS) Lung device, które umożliwia perfuzję płuc ex vivo. Urządzenie to, ma zapobiegać PGD stopniu 3 i jest w IV fazie badań klinicznych (badanie INSPIRE)[39].

Czas ciepłego niedokrwienia jest czasem między odcięciem przepływu krwi przez narząd a jego schłodzeniem i powinien być możliwie jak najkrótszy aby zapobiec uszkodzeniu tkanki. Czas zimnego niedokrwienia określamy jako moment między schłodzeniem organu a przywróceniem przepływu przez niego krwi. Uważa się że nie powinien przekraczać 6 – 8 godzin [40]. Mimo dążenia by czas niedokrwienia zimnego był jak najkrótszy, udowodniono że nawet jeśli czas ten przekracza 9 godzin, nie wiąże się to z większą wczesną śmiertelnością, lub częstszymi powikłaniami wczesnymi [41].

### **Technika wszczepiania płuc**

Wszczepienia płuc dokonuje się zazwyczaj poprzez jednostronną torakotomię lub obustronną torakotomię przez 4 lub 5 międzyżebrze z poprzeczną sternotomią (clamshell incision)[38]. Jest to dobry moment by rozważyć zastosowanie wspomaganie krążenia pod postacią ECMO lub CPB. Jeżeli taka decyzja zostanie podjęta, należy założyć jedną kaniulę do prawego przedsionka, drugą zaś do aorty wstępującej (ECMO żylny - tętniczy). Jeżeli wiadomo, że pacjent ma ciężkie nadciśnienie płucne, lepszą opcją jest założenie obwodowego ECMO żylny tętniczy [38]. Gdy zespół pobierający jest jeszcze w drodze, zespół wszczepiający przygotowuje dostęp do wnęki i jej naczyń zazwyczaj najpierw po stronie prawej. Po wypreparowaniu tętnicy płucnej i żył płucnych oraz oskrzela wykonuje się tzw. „clamping



test” podczas którego klemuje się tętnicę płucną i sprawdza, czy pacjent jest w stanie utrzymać saturację oraz parametry hemodynamiczne na zadawalającym poziomie. Jeżeli pojedyncze płuco nie jest w stanie zapewnić wyżej wspomnianych parametrów konieczne jest skorzystanie ze wspomagania krążenia pod postacią w przeszłości CPB a obecnie ECMO. Eksplantacja następuje po przyjeździe zespołu pobierającego płuca. Pierwsze staplerem odcinane są żyły płucne, następnie tętnica płucna, jak najbardziej dystalnie. Oskrzele główne odcinane jest nad ostrogą mniejszą. Przy wszczepieniu, najpierw wykonuje się zespolenie oskrzelowe, następnie tętnicze a na końcu żylny. Po upewnieniu się że naczynia są szczelne, rozpoczyna się reperfuzję. Wszczepienie lewego płuca przebiega analogicznie.

### **Powikłania**

Przeszczepienie płuc jest ciężkim zabiegiem operacyjnym, obarczonym licznymi powikłaniami [42]. Mayil S. Krishnam i współautorzy dzielą powikłania w zależności od czasu występowania.

I tak oto w ciągu pierwszej doby najczęstsze są powikłania krwotoczne oraz odrzucanie nadostre. Następnie w ciągu pierwszego tygodnia są to powikłania związane z odma opłucnową, krwakiem opłucnej, wysiękiem oraz ropniakiem opłucnej a przede wszystkim - pierwotną niewydolnością graftu (PGD).

Powikłania od 2 tygodnia do 2 miesiąca to odrzucanie ostre oraz infekcje w głównej mierze bakteryjne i grzybami candida. Między 2 a 4 miesiącem występują bronchomalacja i bronchostenozą a poza tym: zatorowość płucna, infekcje CMV, infekcje grzybami aspergillus. Ostatnią grupą powikłań są powikłania odległe, czyli te które występują po 2 miesiącu. Zaliczamy do nich nawrót choroby podstawowej, rak płuca, włóknienie płata górnego, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc, infekcja mykobakteriami i odrzucenie przewlekłe (CLAD), które dzielimy na zarostowe zapalenie oskrzelików BOS (bronchiolitis

obliterans syndrome) oraz restrykcyjne odrzucanie przewlekłe rCLAD (restrictive chronic lung allograft dysfunction).

Na szczególną uwagę zasługuje pierwotna niewydolność graftu – PGD. Nie dość powiedzieć, że jest jednym z najczęstszych powikłań w pierwszym tygodniu, które przyczynia się do zwiększonej śmiertelności, to ponadto samo wystąpienie PGD może być przyczyną odległych powikłań przeszczepienia (takich jak BOS) i ostatecznie skróconej mediany przeżycia pacjentów. Z tego względu ważne jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za to powikłanie, identyfikacja czynników ryzyka jak i opracowanie strategii zapobiegania temu zjawisku.

### **Pierwotna niewydolność graftu (PGD):**

Pierwotna niewydolność graftu (PGD) po przeszczepieniu płuc jest formą ostrego uszkodzenia płuc (ARDS), które następuje w ciągu 72 godzin od przeszczepienia narządu i charakteryzuje się hipoksemią oraz naciekami zapalnymi w płucach [43]. Wśród zakażeń miejsca operowanego, krwawienia i infekcji PGD jest najczęstszym wczesnym powikłaniem tego zabiegu co przekłada się na zwiększoną wczesną umieralność jak i częstsze powikłania odległe [44, 45]. Objawami PGD są oporna na tlenoterapię hipoksja, sinica, obrzęk płuc i duszność.

Definicja i nazewnictwo PGD ulegało zmianie na przestrzeni lat przyjmując kolejno postać uszkodzenia reperfuzyjnego, obrzęku reperfuzyjnego, odpowiedzi reimplantacyjnej, niedokrwienego uszkodzenia reperfuzyjnego (IRI) lub wczesnej niewydolności graftu [46-50].

Obecnie obowiązującą definicją jest ustalony w 2017 roku konsensus ISHLT [51]. PGD rozpoznajemy wyłącznie na podstawie stosunku  $PaO_2/FiO_2$ . Obecność nacieków zapalnych w

badaniu RTG które mają miejsce do 72h po przeszczepieniu jest obecnie nieobowiązkowa do postawienia diagnozy. Postawienie diagnozy jest możliwe po wykluczeniu:(I) kardiogennej przyczyny obrzęku płuc, (II) zapalenia płuc, (III) zwężenia odpływu żył płucnych, (IV) ostrego odrzucania narządu oraz (V) aspiracji treści do płuc [44]. Do rozpoznania PGD upoważnia również konieczność wdrożenia leczenia ECMO jak i wentylacja  $FiO_2 > 0.5$  [51, 52]. W zależności od stosunku ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej ( $PaO_2/FiO_2$ ) wyróżniamy 3 stopnie PGD (tabela 1). Z pośród trzech, stopień 3 PGD jest tym najistotniejszym klinicznie, ponieważ zidentyfikowano szereg powikłań z nim związanych.

Tabela 6. Kryteria diagnostyki PGD wg ISHLT [53].

Stopień PGD	$PaO_2/FiO_2$	RTG klatki piersiowej	Inne
I	> 300	Obustronne nacieki zapalne / Brak zmian	-
II	200 – 299	Obustronne nacieki zapalne / Brak zmian	-
III	< 200	Obustronne nacieki zapalne / Brak zmian	Lub ECMO Lub $FiO_2 > 0.5$

Częstość występowania PGD oraz PGD 3 różni się znacząco w zależności od badań i wynosi od 10 do 30% [54-56]. Rozbieżność ta wynika ze wcześniej wspomnianego problemu właściwego zdefiniowania tego schorzenia jak i ze względu na trudność różnicowania tej choroby z zapaleniem płuc oraz obrzękiem kardiogenym [44].

Patogeneza PGD jest złożona, przy czym głównymi czynnikami sprawczymi są: nabłonek naczyń płucnych (właściwie uszkodzenie jego ciągłości), polimorficzne neutrofile, makrofagi płucne oraz limfocyty CD4+[57].

Po uwolnieniu zacisków naczyniowych dochodzi do reperfuzji niedokrwionego układu naczyń. Napływająca do układu krew powoduje uszkodzenie śródbłonka naczyń, co jest początkiem niedokrwiennego uszkodzenia reperfuzyjnego (IRI). Pojawiająca się krew w zależności od ciśnienia płucnego w układzie z różną siłą oddziałuje na nabłonek naczyń płucnych a ten z kolei na neutrofile, limfocyty CD4+ oraz makrofagi płucne [58]. Przerwanie ciągłości nabłonka powoduje śmierć jego komórek drogą TNF zależną, co skutkuje uwolnieniem struktur molekularnych związanych z uszkodzeniem (damage-associated molecular patterns(DAMPs)) takich jak RAGE, HMGB1 oraz ATP [59]. Wyżej wspomniane molekuly działają chemotaktycznie na neutrofile polimorfojądrowe (polymorphonuclear neutrophils (PMNs)), które w dalszej kolejności odpowiadają za destrukcję mięszu płucnego [60, 61]. Równolegle do apoptozy komórek nabłonka, dochodzi do aktywacji płucnych makrofagów, które uwalniają m.in. TNF $\alpha$ , nasilając wcześniej wspomnianą apoptozę nabłonka [62] Warto tutaj nadmienić, że makrofagi te mogą być aktywowane również przez przeformowane przeciwciała przeciw kolagenowi V (anti col(V)), co po części tłumaczy występowanie PGD tylko u części chorych [63]. Migrujące neutrofile uwalniają cytokiny prozapalne TNF $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , które powodują aktywację nabłonka płucnego, zwiększając obecność molekuł adhezyjnych na nabłonku takich jak ICAM-1 and PECAM-1, co dalej ułatwia migracje neutrofile do przestrzeni śródmiąższowej [64, 65]. Ponadto, w wyniku kaskady cytokin sam nabłonek zaczyna uwalniać PAI-1 and IL-17, czyli cytokiny prozapalne o udokumentowanym działaniu nasilającym PGD3 [66]. Obecne w przestrzeni śródmiąższowej neutrofile uwalniają liczne proteazy oraz zewnątrzkomórkowe sieci

neutrofilowe (neutrophil extracellular traps (NETs)), których obecność udowodniono w innych ostrych stanach zapalnych płuc [67, 68].

Za podtrzymanie stanu zapalnego i jego progresję w dalszej kolejności odpowiadają limfocyty CD4+. Aktywowane makrofagi płucne (AM) aktywują limfocyty CD4+, które z kolei stymulują i kierują neutrofile do tkanki śródmiąższowej. Szczególnie ważnymi frakcjami limfocytów T CD4+ są of Th2 and Th17, ponieważ działają poprzez IL-23 oraz IL-17 i mają znaczenie w nasileniu PGD [69].

### **Czynniki ryzyka PGD:**

Wg Porteous M.K i współautorów bezpośrednimi mechanizmami powodującymi PGD są szeroko pojęte procesy związane ze śmiercią mózgu dawcy, wentylacją mechaniczną dawcy i biorcy, pobieraniem i przechowywaniem graftu płucnego oraz w największym stopniu z uszkodzeniem spowodowanym reperfuzją (IRI). Czynniki ryzyka należy podzielić na związane z: (I) dawcą (II) biorcą (III) okołoperacyjne.

Jako pierwsze czynniki zwiększające ryzyko PGD zidentyfikowano śmierć dawcy w wyniku urazu mózgu oraz zatrzymanie krążenia przed pobraniem narządów [70, 71]. Ponadto, nadużywanie alkoholu oraz przewlekły nikotynizm również przyczyniają się do wystąpienia tego powikłania po przeszczepieniu [72, 73]. Ostatecznie, ustalono pozytywną korelację między wiekiem dawcy a ryzykiem PGD [34].

Po stronie biorcy szeroko udowodnionym czynnikiem ryzyka jest otyłość [74], zaś chorobami będącymi wskazaniem do transplantacji i stanowiącymi o większym ryzyku PGD są choroby śródmiąższowe płuc (ILD), sarkoidoza, IPAHA [73, 75]. Choroby kardiologiczne, które stanowią o większym ryzyku PGD to dysfunkcja rozkurczowa lewej komory i nadciśnienie

płucne u biorcy [73, 76]. Ostatecznie, populacja afroamerykańska i płeć żeńska zwiększają ryzyko zarówno po stronie dawcy jak i biorcy [73, 77].

Do czynników ryzyka operacyjnych i okołoperacyjnych należą: przeszczepienie pojedynczego płuca (SLTx) [75], uprzednia pleurodeza [78], użycie CPB w czasie zabiegu [79], wydłużony czas zimnego niedokrwienia [70], liczne transfuzje krwi [75], zwiększone FiO<sub>2</sub> przy reperfuzji [75] oraz opóźniony czas zamknięcia klatki piersiowej [80].

### **Powikłania PGD:**

Powikłania PGD należy podzielić na wczesne oraz odległe.

Do udokumentowanych powikłań wczesnych należą (I) przedłużony czas wentylacji pacjenta, (II) przedłużony pobyt na oddziale intensywnej terapii i ogólnej hospitalizacji, (III) zwiększony koszt leczenia [56, 81, 82]. Skutkuje to większą umieralnością w 1 roku po transplantacji pacjentów z PGD 3 64.9% vs 20.4% u pacjentów bez PGD[83]

W kontekście powikłań długoterminowych chorzy, którzy rozwinęli PGD 3 wykazują krótszą medianę przeżycia niż ci z PGD 1 lub 2 (4.6 vs 7.5 lat)[34]. Głównym powodem takiego stanu rzeczy jest związek PGD 3 z zarostowym zapaleniem oskrzelików (bronchiolitis obliterans syndrome (BOS))[10]. Ponadto, wykazano że pacjenci, którzy nie rozwinęli BOS z powodu PGD, wciąż mieli krótszą medianę przeżycia, co oznacza że istnieje inny mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną umieralność [84]. Co więcej, badania kontrolne pacjentów którzy przeżyli PGD 3 wykazały istotnie statystycznie skrócenie dystansu w 6 minutowym teście chodu w stosunku do pacjentów, którzy nie cierpieli na PGD 3[81].

PGD pozostaje wciąż solą w oku zespołów transplantacyjnych. Stąd istnieje potrzeba lepszej identyfikacji tych pacjentów, którzy są bardziej narażeni na rozwinięcie tego powikłania.

## **Cel pracy:**

Celem tej pracy jest retrospektywna identyfikacja nieopisanych do tej pory czynników ryzyka dawcy i biorcy mających wpływ na rozwój PGD a w szczególności PGD 3 na podstawie doświadczeń Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Płuc PUM w Szczecinie co umożliwi (1) lepszą ocenę ryzyka wystąpienia PGD (2) optymalizację strategii leczenia przeszczepionych pacjentów (3) wdrożenie profilaktyki i bardziej wnikliwe obserwowanie narażonych pacjentów.

## **Material i Metoda:**

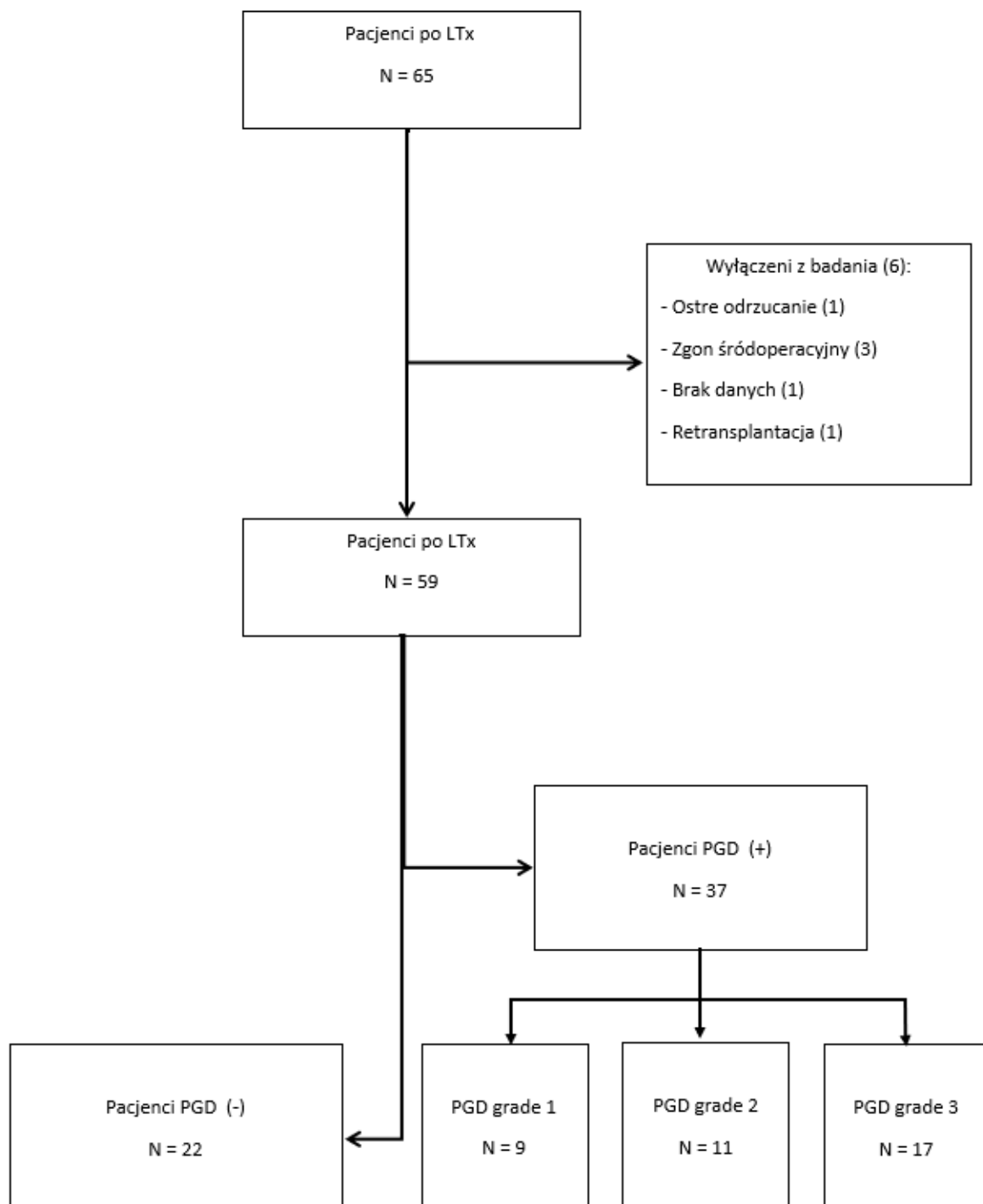
### **Populacja:**

Informacje dotyczące grup badanych i kontrolnych znajdują się w tabelach 7, 9, 11. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania przedstawiono na rysunku 1 zgodnie z skonsolidowanymi standardami raportowania badań klinicznych (Consolidated Standards of Reporting Trials Flow Diagram). W skrócie: do badania włączono pacjentów którzy nie rozwinęli PGD a również tych którzy rozwinęli PGD w stopniach od 1 - 3 tj. mieli objawy obrzęku płuc, ich  $PaO_2/FiO_2$  było mniejsze niż  $< 200; < 300; > 300$  odpowiednio do stopnia, lub byli na ECMO z powodu niekardiogenego obrzęku płuc lub byli wentylowani  $FiO_2 > 0.5$ . Jako kryteria wyłączające uznano (I) zgon na stole operacyjnym (II) kardiogeną przyczynę obrzęku płuc (III) ostre odrzucanie narządu (IV) aspiracja treści do płuc mogąca być przyczyną obrzęku (V) znaczny brak danych uniemożliwiających analizę (VI) retransplantację.

Stąd początkowo do badania włączono 65 biorców i odpowiadających im dawców, którym przeszczepiono płuca w okresie latach 2010 – 2018 w klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji z pododdziałem transplantacji płuc w Szczecinie. 6 zostało wyłączonych z badania na skutek zgonu śródoperacyjnego (3), ostrego odrzucania narządu (1), znaczącego braku danych (1) oraz retransplantacji płuc (1) co pozostawiło 59 spełniających kryteria

analizy. Pacjenci, którzy nie rozwinęli PGD w żadnym stopniu stanowili 22 osoby. 37 pacjentów, którzy rozwinęli PGD zostało podzielonych na grupę która rozwinęła PGD 1 (n=9), PGD 2 (n=11) oraz PGD 3 (n=17)





Rysunek 1. Consolidated standards of reporting Trials flow Diagram

**Dane dotyczące biocy pluc:**

Gazometrię tętniczną pobierano z tętnicy promieniowej 6, 24, 48 oraz 72 godziny po zakończeniu operacji przeszczepienia płuc zgodnie z innymi próbami klinicznymi i

zaleceniami odnośnie PGD [85]. Badanie RTG klp wykonywano każdego dnia po przeszczepieniu.

Informacje dotyczące ilości KKCZ, FFP oraz ilości płynów toczonych w czasie operacji otrzymano z kart operacyjnych. CIT (czas zimnego niedokrwienia) przedstawiono jako czas do wszczepienia drugiego płuca. Dane biometryczne jak i informacje o chorobach podstawowych otrzymano z historii chorób pacjentów.

#### **Dane dotyczące dawcy płuc:**

Dane dotyczące biorcy zostały otrzymane z kart koordynacyjnych dawców z Rejestru Transplantacyjnego Ministerstwa Zdrowia. Informacje na temat alkoholizmu, pochodziły z wywiadu zebranego przez jednostkę opiekującą się dawcą. Wartości OCŻ, CK, INR, PLT, WBC były mierzone przez zewnętrzne jednostki szpitalne w ciągu 24h przed pobraniem narządów. Posiewy z płuc dawców, tak samo jak badanie HLA były opracowywane w Szpitalu Szczecin Zdunowo.

#### **Analiza statystyczna:**

Praca stanowi badanie retrospektywne. Dane były analizowane w 3 wariantach.

W wariacie pierwszym grupę kontrolną stanowiły osoby które nie rozwinęły PGD w żadnym stopniu (PGD (-)), zaś grupę badaną stanowiły osoby, które rozwinęły PGD w stopniu od 1 do 3 (PGD (+))

W wariacie drugim grupę kontrolną stanowiły osoby które nie rozwinęły PGD w żadnym stopniu (PGD (-)), zaś grupę badaną stanowiły osoby, które rozwinęły PGD w stopniu 3 (PGD 3). Osoby z PGD w stopniu 1 i 2 były wyłączone z tej analizy.

W wariacie trzecim grupę kontrolną stanowiły osoby które nie rozwinęły PGD lub rozwinęły PGD w stopniu 1 i 2 (PGD (0-2)), zaś grupę badaną stanowiły osoby, które rozwinęły PGD w stopniu 3 (PGD 3)

Zmienne ilościowe zostały poddane testowi Shapiro-Wilka na normalność rozkładu. Ponieważ większość tych zmiennych wykazywała rozkłady istotnie odbiegające od normalnego, analizowano je za pomocą testów nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya, celem określenia istotności różnic między grupą badaną i kontrolną. Wartości zmiennych ilościowych przedstawiono jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe oraz jako mediana (dolny kwartył - górny kwartył). Zmienne jakościowe porównywano między grupami testem chi-kwadrat lub dwustronnym dokładnym testem Fishera.

W analizie wieloczynnikowej dla określenia niezależnych czynników ryzyka wystąpienia PGD zastosowano model regresji logistycznej. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów do modelu regresji logistycznej włączono nie więcej niż 4-5 zmiennych niezależnych, które w analizie jednoczynnikowej wykazały najsilniejszy związek z wystąpieniem PGD lub PGD 3. W tabelach 4, 6, 8 zaprezentowano ostateczne modele. Wynik przedstawiono jako iloraz szans (OR) oraz 95% przedział ufności (95% CI).

Za próg istotności statystycznej przyjęto  $p < 0.05$ . Analiza statystyczna została wykonana używając programu Statistica 13.

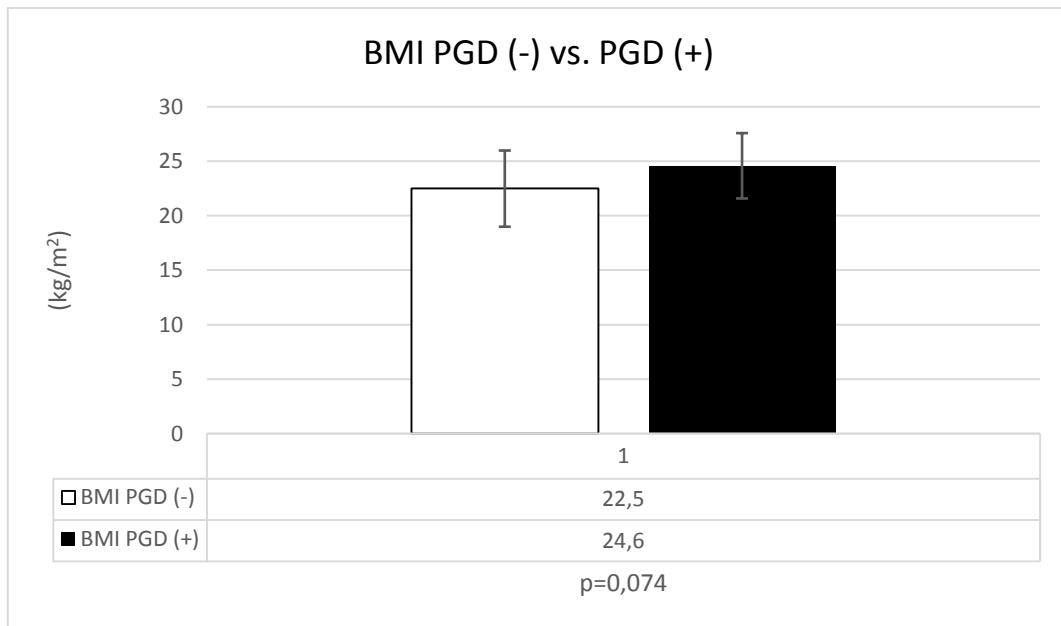
## **Wyniki:**

### **Wariant 1 – Populacja PGD (-) vs. Populacja PGD (+)**

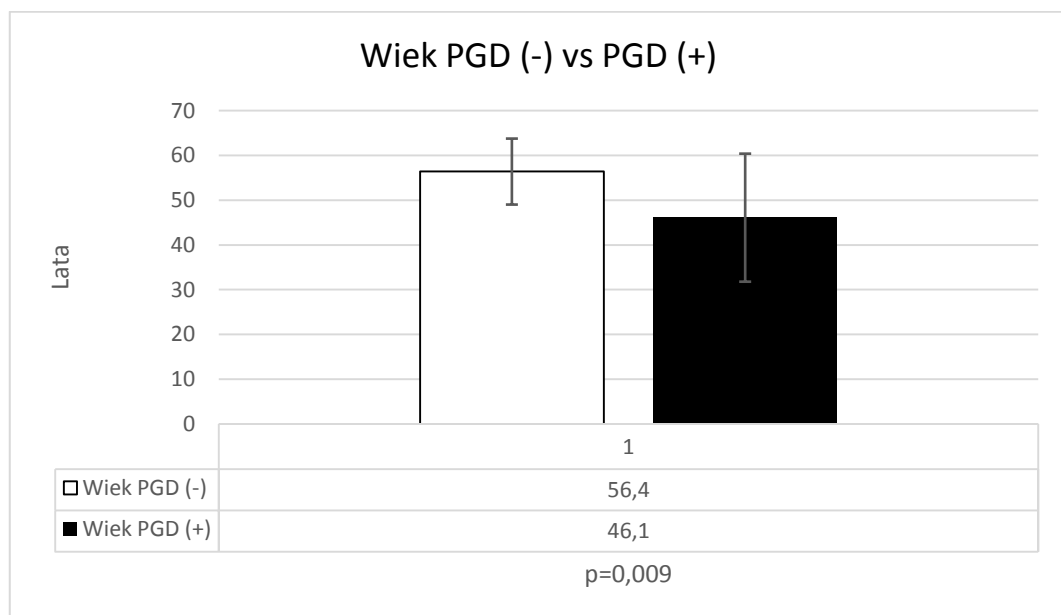
W wariacie 1 grupę kontrolną stanowili pacjenci którzy nie rozwinęli PGD (n=22), zaś grupę badaną pacjenci, którzy rozwinęli PGD w każdym stopniu (n=37). Istotne statystycznie różnice wystąpiły w zakresie malejącego wieku biorcy, grupy krwi AB u dawcy, przeszczepu obustronnego (BLuTx) z większym ryzykiem w przypadku sLuTx, użycia wspomaganie krążenia w czasie operacji, użycia ECMO jako wspomaganie, większego BMI dawcy oraz mismatchu w układzie ABO.

Tabela 7. Porównanie grupy badanej PGD (+) i grupy kontrolnej PGD (-). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i IQR. Do obliczenia p użyto Testu U Manna Whitneya (zm. Jakościowe) oraz testu Fishera (zm. Ilościowe)

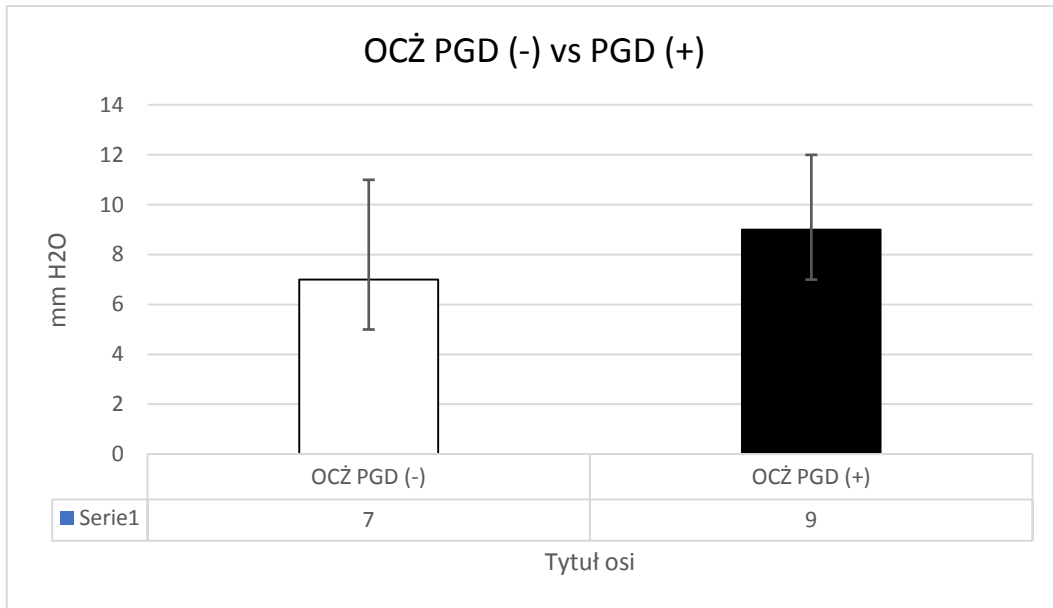
Zmienna niezal.	PGD (-) n = 22			PGD (+) n = 37			p =
Dane Biorecy	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	
Wiek (Lata)	<b>22/22</b>	<b>56.5 (±7.4)</b>	<b>58 (56-62)</b>	<b>37/37</b>	<b>46.1 (±14.1)</b>	<b>50 (36-59)</b>	<b>0.009</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21/22	22.6 (±2.5)	23.2 (20.9-24.2)	36/37	21.8 (±3.6)	21.3 (19.5-24.6)	0.261
Płeć (K)	10/22 (45.5%)	-	-	14/37(37.8%)	-	-	0.594
Grupa A	15/22 (68.2%)	-	-	14/37(37.8%)	-	-	<b>0.016</b>
Grupa B	6/22 (27.3%)	-	-	3/37(18.9%)	-	-	
Grupa AB	0/22 (0%)	-	-	6/37(16.2%)	-	-	
Grupa O	1/22 (4.5%)	-	-	10/37(27.0%)	-	-	
RhD (+)	20/22 (90.9%)	-	-	29/37(78.4%)	-	-	0.294
POChP	<b>11/22 (50.0%)</b>	-	-	<b>11/37(21.6%)</b>	-	-	<b>0.042</b>
ILD	9/22 (40.1%)	-	-	9/37(35.1%)	-	-	0.781
Mukowiscydoza	2/22 (9.1%)	-	-	12/37(32.4%)	-	-	0.585
Nadciśnienie tętn.	6/22 (27.3%)	-	-	14/37(37.8%)	-	-	0.572
ChNS	0/22 (0.0%)	-	-	4/37(10.8%)	-	-	0.286
DM typ 1 + 2	4/22 (18.2%)	-	-	8/37(21.6%)	-	-	1.000
Wtórne nadc. Pi.	14/22 (63.6%)	-	-	23/37(62.2%)	-	-	1.000
Ciąża	7/10 (70.0%)	-	-	10/14(71.4%)	-	-	1.000
Nikotynizm 10 lat	9/22 (40.1%)	-	-	13/37(35.1%)	-	-	0.585
BLuTx	<b>12/22 (54.5%)</b>	-	-	<b>30/37(81.0%)</b>	-	-	<b>0.039</b>
Wspomaganie	<b>4/22 (18.2%)</b>	-	-	<b>23/37(62.2%)</b>	-	-	<b>0.001</b>
CPB	0/22 (0.0%)	-	-	5/37(13.5%)	-	-	0.141
ECMO	<b>4/22 (18.2%)</b>	-	-	<b>18/37(48.6%)</b>	-	-	<b>0.026</b>
CIT (min)	22/22	467 (±109)	485 (350-540)	35/37	534 (±123)	534 (440-600)	0.058
Płyny op. (ml)	19/22	2347 (±1150)	2200 (1700-2850)	34/37	3081 (±1753)	2450(2000-3850)	0.135
KKCz op. (j.)	19/22	2.8 (±1.3)	2 (2 – 4)	34/37	4.4 (±3.4)	4 (2 – 6)	0.098
<b>Dane Dawcy</b>							
Wiek (Lata)	22/22	39.8 ± 13.9	44 (33-55)	37/37	40.5 ± 12.4	43 (31-50)	0.994
Płeć (K)	13/22 (59.1%)	13 (59.1%)	-	15/37(40.5%)	-	-	0.189
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>22/22</b>	<b>22.5 ± 3.5</b>	<b>22.0 (21.5-22.6)</b>	<b>37/37</b>	<b>24.6 ± 3.0</b>	<b>24.5 (22.6-25.8)</b>	<b>0.004</b>
Trauma	8/22 (36.3%)	8 (36.3%)	-	16/37(43.2%)	-	-	0.785
SAH / Udar	10/22	10 (45.5%)	-	18/37(48.6%)	-	-	1.000
Alkoholizm	7/22	7 (31.8%)	-	14/37(37.8%)	-	-	0.781
OCŻ (mm H <sub>2</sub> O)	19/22	7.3 (±3.5)	7 (5 – 11)	25/37	9.4 ± 3.9	9 (7 - 12)	0.076
WBC (tys./mm <sup>3</sup> )	21/22	14.1 ± 5.3	12.5 (10.9-16.4)	35/37	14.8 ± 9.5	12.5 (9.7-18)	0.839
PLT (tys./mm <sup>3</sup> )	21/22	161 ± 124	136 (79-175)	35/37	169 ± 102	160(76-222)	0.493
Kreatynina (mg/dL)	22/22	1.24 ± 1.03	0.95 (0.73-1.30)	36/37	1.51 ± 1.14	1.04 (0.80-1.90)	0.131
INR	21/22	1.25 ± 0.23	1.23 (1.10-1.40)	35/37	1.29 ± 0.29	1.21(1.08-1.45)	0.939
Mismatch płci	7/22 (31.8%)	7 (31.8%)	-	7/37(29.7%)	-	-	1.000
Mismatch ABO	<b>4/22 (18.2%)</b>	<b>4 (18.2%)</b>	-	<b>17/37(45.9%)</b>	-	-	<b>0.048</b>
Mismatch Rh	7/22 (31.8%)	7 (31.8%)	-	8/37(21.6%)	-	-	0.537



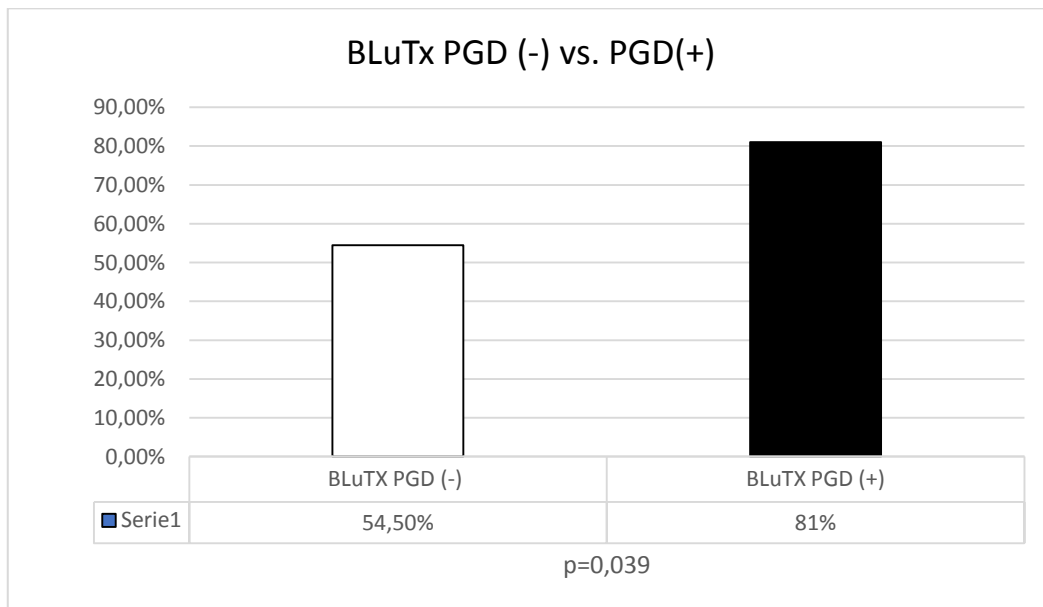
Rysunek 2. BMI PGD (-) vs. PGD (+).



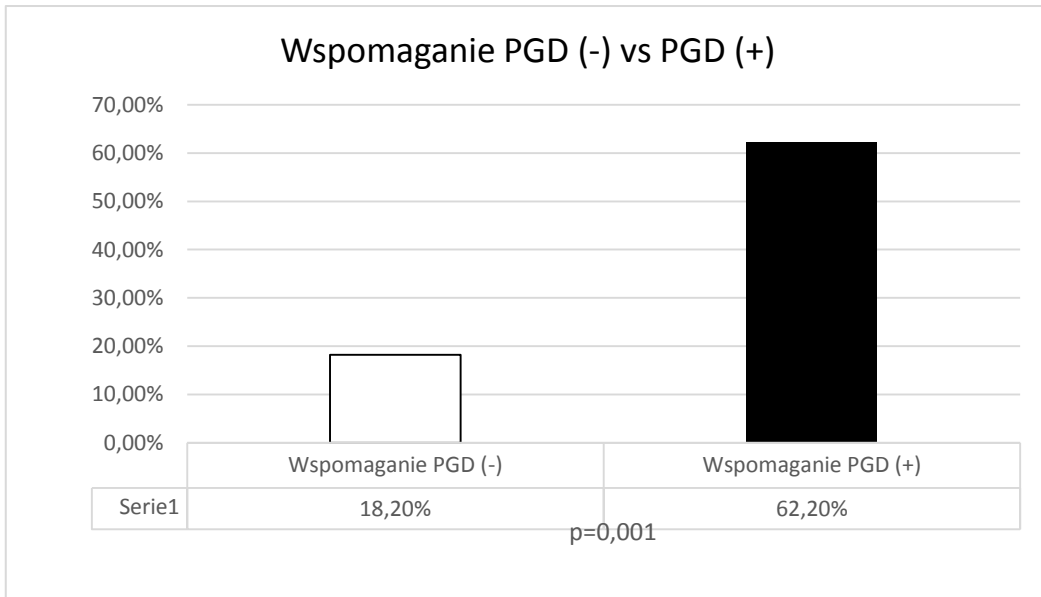
Rysunek 3. Wiek PGD (-) vs. PGD (+).



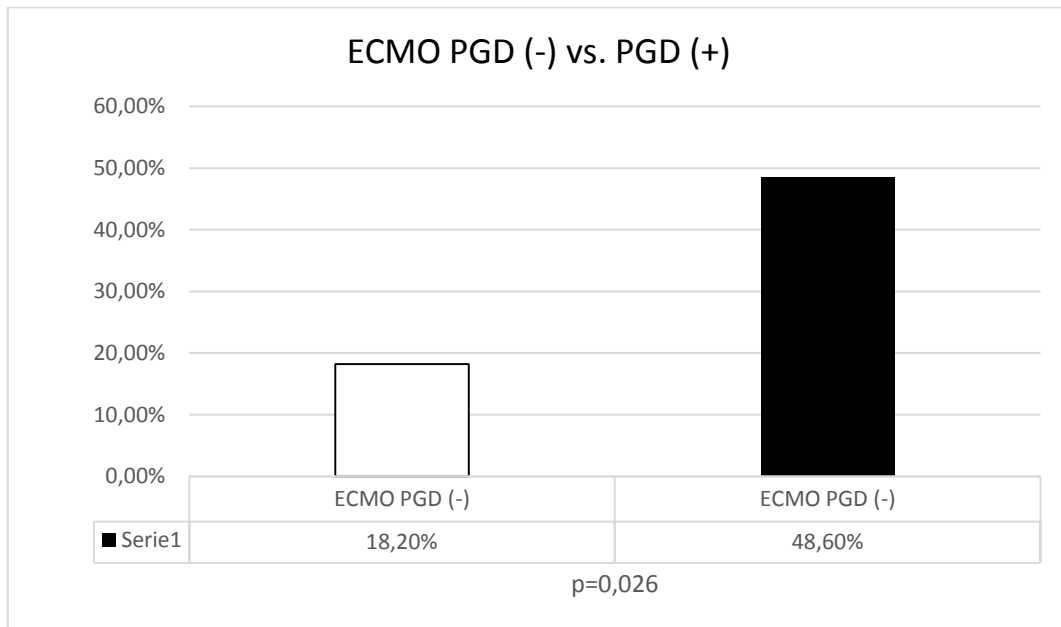
Rysunek 4. OCZ dawcy PGD (-) vs. PGD (+).



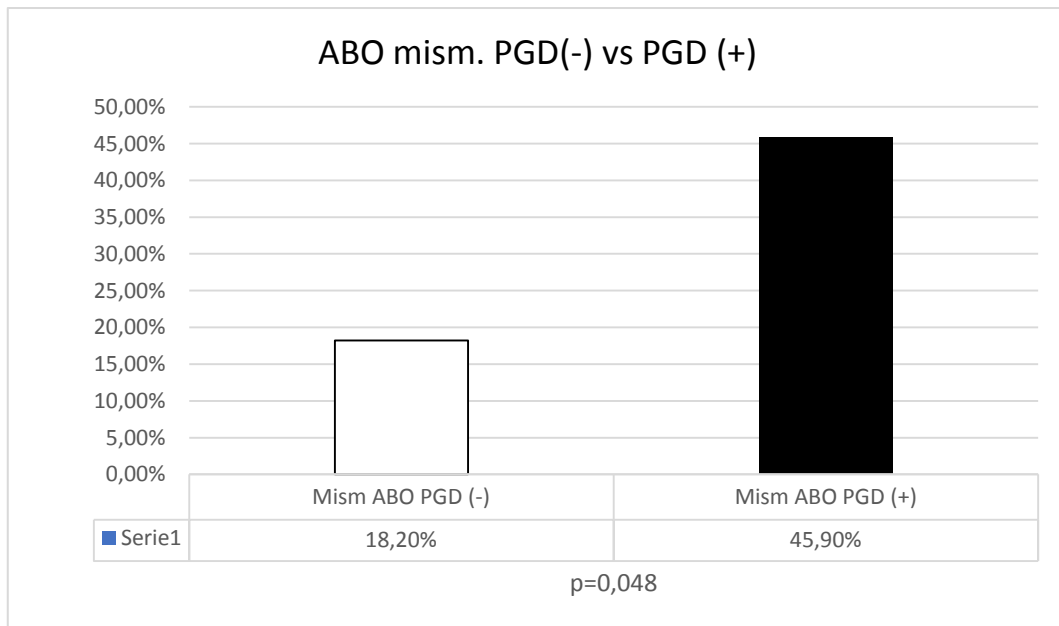
Rysunek 5. BLuTx PGD (-) vs. PGD (+).



Rysunek 6. Wspomaganie PGD (-) vs. PGD (+).



Rysunek 7. ECMO PGD (-) vs. PGD (+).



Rysunek 8. ABO mismatch PGD (-) vs. PGD (+).

Do modelu regresji logistycznej początkowo włączono wiek dawcy, wiek biorcy, płeć dawcy, BMI dawcy oraz wartość OCŻ dawcy. Wiek dawcy i biorcy, płeć dawcy włączono jako podstawowe parametry demograficzne o udowodnionym wpływie na rozwój PGD, zaś BMI dawcy i OCŻ włączono jako parametry istotnie związane z PGD w analizie jednoczynnikowej. Z powodów omówionych w „Dyskusji” do modelu nie włączono takich zmiennych jak POChP, B LuTx, Wspomaganie, ECMO i Mismatch ABO. W ostatecznym modelu uwzględniono wiek biorcy, BMI dawcy i OCŻ dawcy.

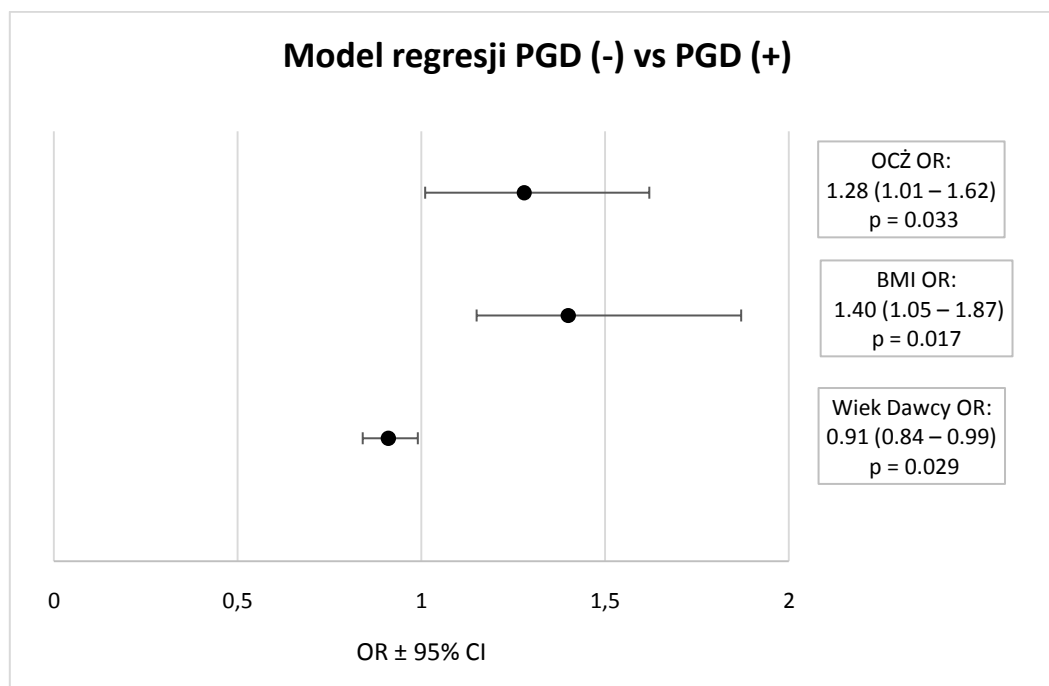
Wykazano:

- Rosnący wiek biorcy o 1 rok, oznacza spadek ilorazu szans PGD o mnożnik 0.91 (0.84 – 0.99) (p = 0.029)
- Rosnące BMI dawcy o 1 kg/m<sup>2</sup> oznacza wzrost ilorazu szans PGD o mnożnik 1.40 (1.05 – 1.87) (p = 0.017)
- Rosnące OCŻ dawcy o 1mm H<sub>2</sub>O oznacza wzrost ilorazu szans PGD o mnożnik 1.28 (1.01 – 1.62) p = 0.033



Tabela 8. Model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD w całej populacji biorców LuTx. OR – odds ratio (iloraz szans), (95% CI) – 95% przedział ufności.

Zm. niezależna	OR;(95% CI)	p
Wiek biorcy	0.91 (0.84 – 0.99)	<b>0.029</b>
BMI dawcy	1.40 (1.05 – 1.87)	<b>0.017</b>
OCŻ dawcy	1.28 (1.01 – 1.62)	<b>0.033</b>



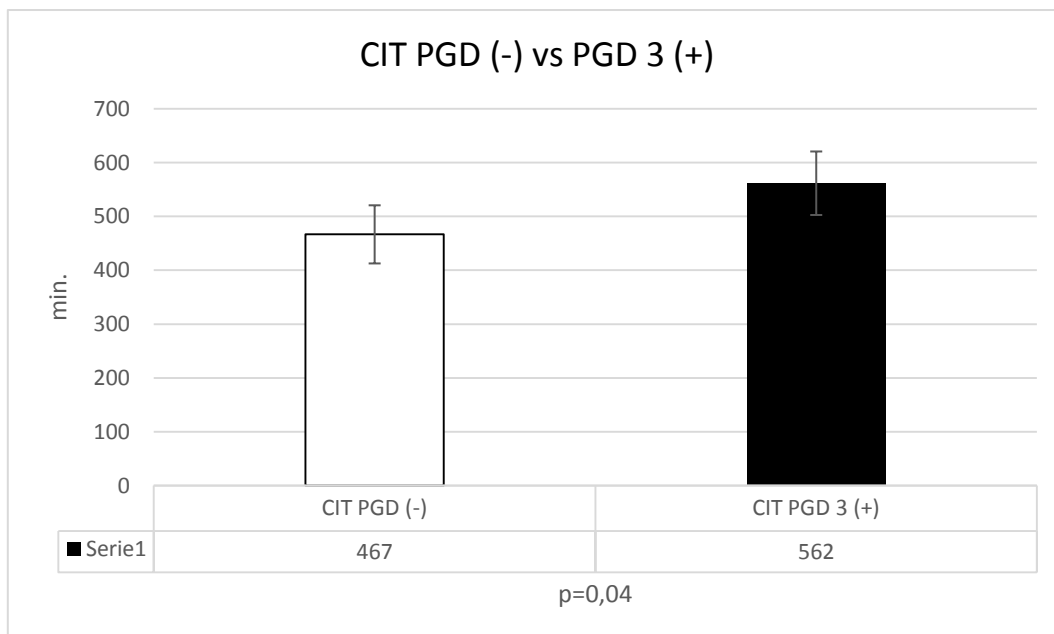
Rysunek 9. Model regresji logistycznej PGD (-) vs. PGD (+).

### Wariant 2 – Populacja PGD (-) vs. Populacja PGD 3 (+)

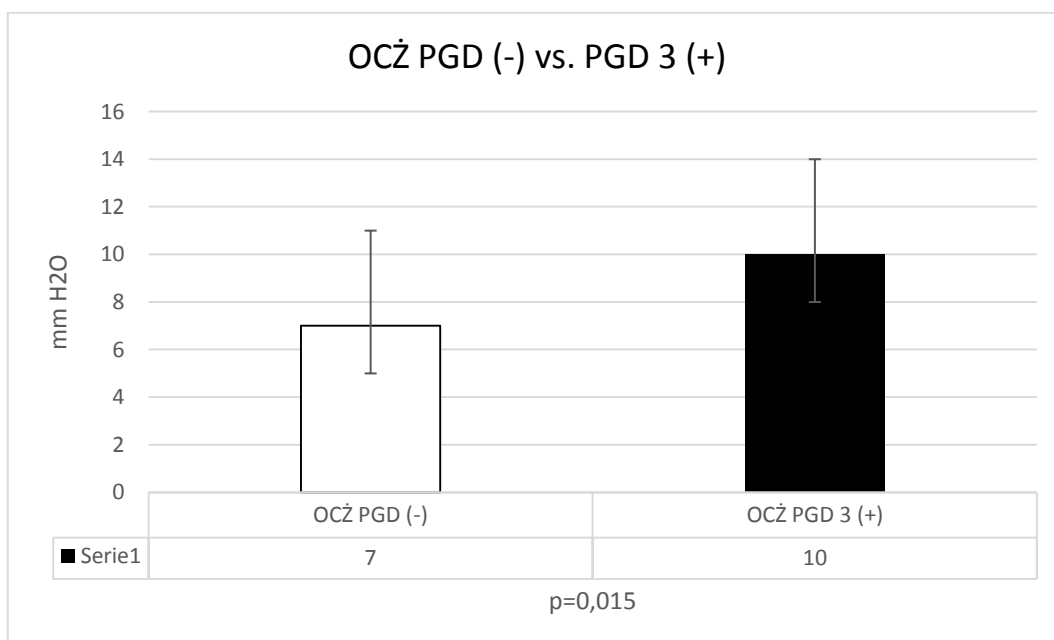
W wariantcie 2 grupę kontrolną stanowili pacjenci którzy nie rozwinęli PGD (n=22), zaś grupę badaną pacjenci, którzy rozwinęli PGD w stopniu 3 (n=17). Test U – Manna Whitneya i dwustronny test Fishera wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie wspomaganie krążenia w czasie operacji (p=0.007), zimnego czasu niedokrwienia (p=0.040), OCŻ dawcy (p=0.015) i poziomu kreatyniny w osoczu dawcy (p=0.017).

Tabela 9. Porównanie grupy badanej PGD 3 (+) i grupy kontrolnej PGD (-). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i IQR. Do obliczenia p użyto Testu U Manna-Whitneya (zm. jakościowe) oraz testu Fishera (zm. ilościowe)

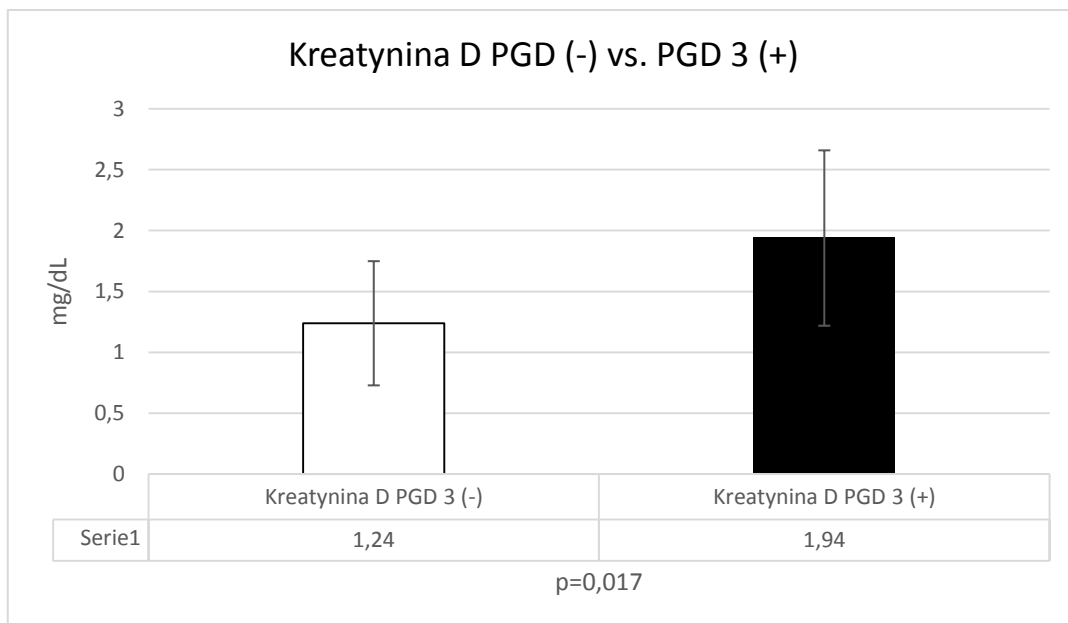
Zmienna niezal.	PGD (-) n = 22			PGD 3 n = 17			p =
Dane Biocy	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	
Wiek (Lata)	22/22	56.5 (±7.4)	58 (56-62)	17/17	45.5 ± 15.1	55 (39-59)	0.067
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21/22	22.6 (±2.5)	23.2 (20.9-24.2)	16/17	22.7 ± 3.9	21.4 (20.1-24.6)	0.680
Płeć (K)	10/22 (45.5%)	-	-	5/7(29.4%)	-	-	0.342
Grupa A	15/22 (68.2%)	-	-	8/17(47.1%)	-	-	0.074
Grupa B	6/22 (27.3%)	-	-	3/17(17.6%)	-	-	
Grupa AB	0/22 (0%)	-	-	4/17(23.5%)	-	-	
Grupa O	1/22 (4.5%)	-	-	2/17(11.8%)	-	-	
RhD (+)	20/22 (90.9%)	-	-	14/17(82.4%)	-	-	0.636
POChP	11/22 (50.0%)	-	-	4/17(23.5%)	-	-	0.111
ILD	9/22 (40.1%)	-	-	6/17(35.2%)	-	-	0.752
Mukowiscydoza	2/22 (9.1%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.205
Nadciśnienie tętn.	6/22 (27.3%)	-	-	6/17(35.3%)	-	-	0.734
ChNS	0/22 (0.0%)	-	-	2/17(11.8%)	-	-	0.193
DM typ 1 + 2	4/22 (18.2%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.702
Wtórne nadc. Pł.	14/22 (63.6%)	-	-	11/17(64.7%)	-	-	1.000
Ciąża	7/10 (70.0%)	-	-	4/5 (80.0%)	-	-	1.000
Nikotynizm 10 lat	9/22 (40.1%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.505
BLuTx	12/22 (54.5%)	-	-	13/17(76.5%)	-	-	0.193
Wspomaganie	<b>4/22 (18.2%)</b>	-	-	<b>11/17(64.7%)</b>	-	-	<b>0.007</b>
CPB	0/22 (0.0%)	-	-	3/17(17.6%)	-	-	0.074
ECMO	4/22 (18.2%)	-	-	8/17(47.1%)	-	-	0.081
CIT (min)	<b>22/22</b>	<b>467 (±109)</b>	<b>485 (350-540)</b>	<b>15/17</b>	<b>562 ± 118</b>	<b>540 (470-660)</b>	<b>0.040</b>
Płyn op. (ml)	19/22	2347 (±1150)	2200 (1700-1850)	15/17	2898 ± 1023	2500 (2300-3850)	0.131
KKcz op. (j.)	19/22	2.8 (±1.3)	2 (2 – 4)	15/17	4.9 (±4.2)	4 (2 – 6)	0.192
<b>Dane Dawcy</b>							
Wiek (Lata)	22/22	39.8 ± 13.9	44 (33-55)	17/17	41.5 ± 10.3	40 (32-48)	0.930
Płeć (K)	13/22 (59.1%)	13 (59.1%)	-	7/17(41.2%)	-	-	0.341
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>22/22</b>	<b>22.5 ± 3.5</b>	<b>22.0 (21.5-22.6)</b>	<b>17/17</b>	<b>24.4 ± 2.8</b>	<b>24.5 (22.3-25.1)</b>	<b>0.026</b>
Trauma	8/22 (36.3%)	8 (36.3%)	-	5/17(29.4%)	-	-	0.740
SAH / Udar	10/22	10 (45.5%)	-	9/17 (52.9%)	-	-	0.751
Alkoholizm	7/22	7 (31.8%)	-	7/17 (41.2%)	-	-	0.737
OCŻ (mm H <sub>2</sub> O)	<b>19/22</b>	<b>7.3 (±3.5)</b>	<b>7 (5 – 11)</b>	<b>11/17</b>	<b>11.1 ± 3.7</b>	<b>10 (8 - 14)</b>	<b>0.015</b>
WBC (tys./mm <sup>3</sup> )	21/22	14.1 ± 5.3	12.5 (10.9-16.4)	16/17	18.0 ± 12.4	15.8 (10.3-19.0)	0.443
PLT (tys./mm <sup>3</sup> )	21/22	161 ± 124	136 (79-175)	16/17	181 ± 97	192 (76.5-270.5)	0.319
Kreatynina (mg/dL)	<b>22/22</b>	<b>1.24 ± 1.03</b>	<b>0.95 (0.73-1.30)</b>	<b>17/17</b>	<b>1.96 ± 1.44</b>	<b>1.63 (1.03-2.17)</b>	<b>0.017</b>
INR	21/22	1.25 ± 0.23	1.23 (1.10-1.40)	16/17	1.39 ± 0.35	1.29 (1.15-1.69)	0.257
Mismatch płci	7/22 (31.8%)	7 (31.8%)	-	6/17 (35.3%)	-	-	1.000
Mismatch ABO	4/22 (18.2%)	4 (18.2%)	-	8/17(47.1%)	-	-	0.081
Mismatch Rh	7/22 (31.8%)	7 (31.8%)	-	2/17(11.8%)	-	-	0.251



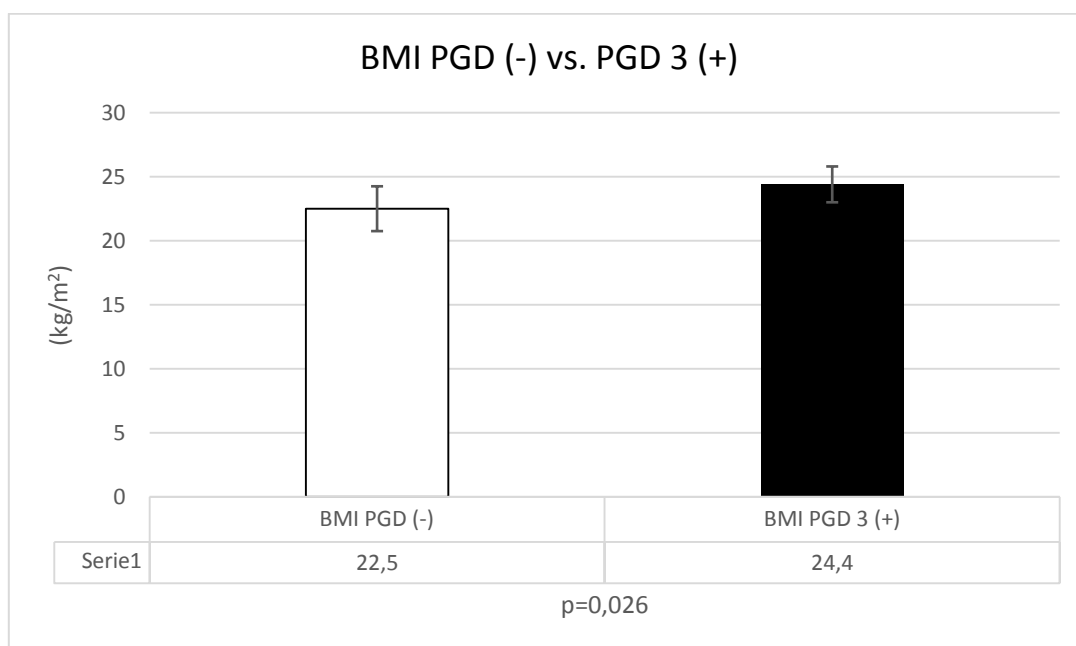
Rysunek 10. CIT PGD (-) vs. PGD 3 (+)



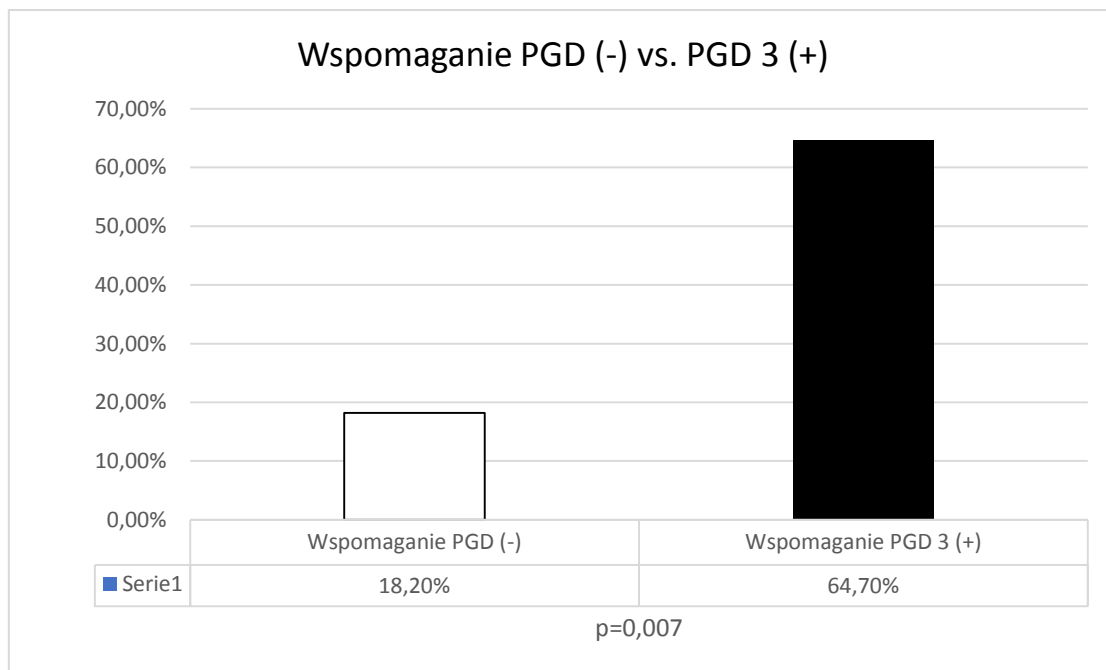
Rysunek 11. OCZ PGD (-) vs. PGD 3 (+)



Rysunek 12. Kreatynina dawcy PGD (-) vs. PGD 3 (+)



Rysunek 13. BMI PGD - vs. PGD +



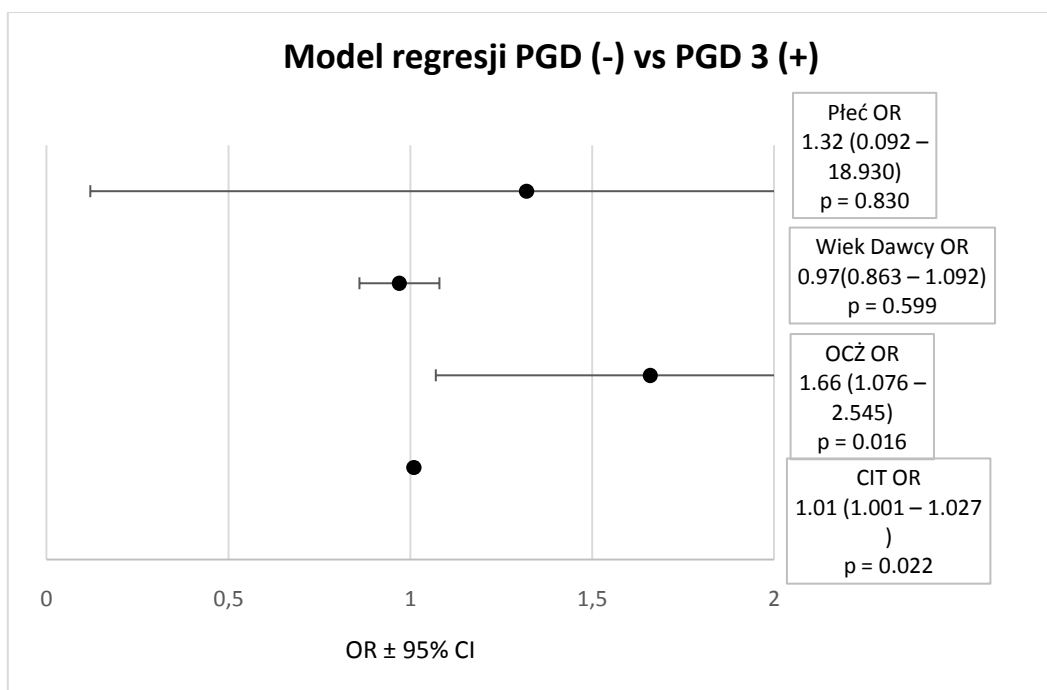
Rysunek 14. Wspomaganie PGD (-) vs. PGD 3 (+)

Do modelu regresji logistycznej początkowo włączono wiek dawcy, płeć dawcy, wartość OCŻ, poziom kreatyniny dawcy i czas zimnego niedokrwienia. Wiek dawcy, płeć dawcy i czas zimnego niedokrwienia włączono jako podstawowe parametry demograficzne o udowodnionym wpływie na rozwój PGD, zaś OCŻ włączono jako parametry istotnie związane z PGD w analizie jednoczynnikowej. Z powodów omówionych w „Dyskusji” do modelu nie włączono takich zmiennych jak wspomaganie. W ostatecznym modelu uwzględniono wiek dawcy, płeć dawcy, OCŻ dawcy, czas zimnego niedokrwienia. Wykazano:

- Rosnący czas zimnego niedokrwienia o 1 minutę oznacza wzrost ilorazu szans PGD 3 o mnożnik 1.01 (1.001 – 1.027s) (p = 0.022)
- Rosnące OCŻ dawcy o 1mm H<sub>2</sub>O oznacza wzrost ilorazu szans PGD 3 o mnożnik 1.66 (1.076 – 2.545) p = 0.016

Tabela 10. Ostateczny model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD 3 odniesieniu do pacjentów bez PGD. OR – odds ratio (iloraz szans), ( ± 95% CI ) – 95% przedział ufności.

Zm. Niezależna	OR ( ± 95% CI )	p
<b>CIT niedokrwienia</b>	<b>1.01 (1.001 – 1.027 )</b>	<b>0.022</b>
<b>OCŻ dawcy</b>	<b>1.66 (1.076 – 2.545 )</b>	<b>0.016</b>
Wiek dawcy	0.97(0.863 – 1.092)	0.599
Płeć dawcy	1.32 (0.092 – 18.930)	0.830



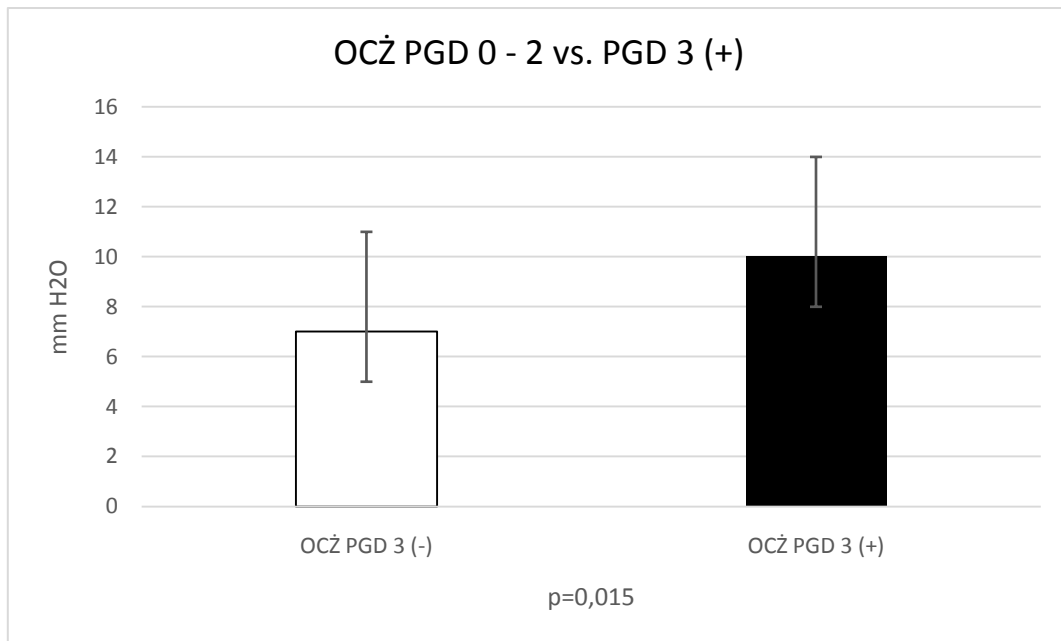
Rysunek 15. Model regresji logistycznej PGD (–) vs. PGD 3 (+)

### Wariant 3 – Populacja PGD (0-2) vs. Populacja PGD 3 (+)

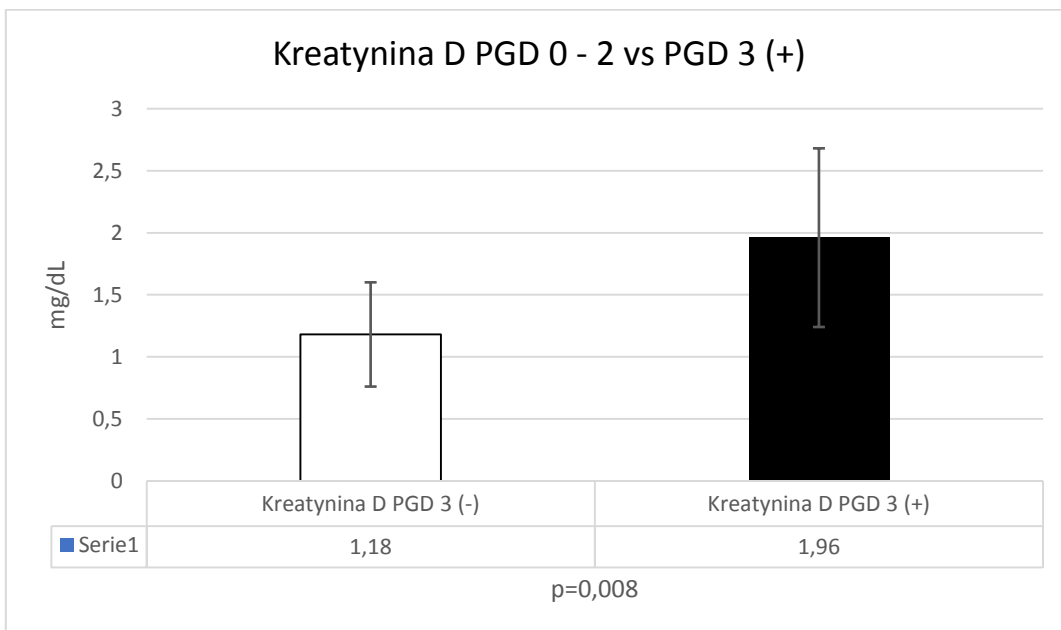
W wariacie 3 grupę kontrolną stanowili pacjenci którzy nie rozwinęli PGD lub rozwinęli PGD w stopniu 1 - 2 (n=42), zaś grupę badaną pacjenci, którzy rozwinęli PGD w każdym stopniu (n=17). Test U – Manna Whitneya i dwustronny test Fishera wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie OCŻ dawcy (p=0.015) oraz poziomu kreatyniny w osoczu dawcy (p=0.008)

Tabela 11. Porównanie grupy badanej PGD 3 (+) i grupy kontrolnej PGD (0-2). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i IQR. Do obliczenia p użyto Testu U Manna Whitneya (zm. jakościowe) oraz testu Fishera (zm. ilościowe)

Zmienna niezal.	PGD (0-2) n = 42			PGD 3 n = 17			p =
Dane Biorecy	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	N	Śr. ± SD	Med. ± (IQR)	
Wiek (Lata)	42/42	51.1 ± 12.0	56.5 (43 – 59)	17/17	45.5 ± 15.1	55 (39-59)	0.487
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41/42	21.9 ± 3.00	22.4 (19.9-24.2)	16/17	22.7 ± 3.9	21.4 (20.1-24.6)	0.763
Płeć (K)	19/42 (45.2%)	-	-	5/7(29.4%)	-	-	0.382
Grupa A	21/42 (50%)	-	-	8/17(47.1%)	-	-	0.170
Grupa B	10/42 (23.8%)	-	-	3/17(17.6%)	-	-	
Grupa AB	2/42 (4.8%)	-	-	4/17(23.5%)	-	-	
Grupa O	9/42 (21.4%)	-	-	2/17(11.8%)	-	-	
RhD (+)	35/42 (83.3%)	-	-	14/17(82.4%)	-	-	1.000
POChP	15/42 (35.7%)	-	-	4/17(23.5%)	-	-	0.359
ILD	16/42 (38.1%)	-	-	6/17(35.2%)	-	-	1.000
Mukowiscydoza	9/42 (21.4%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.517
Nadciśnienie tęt.	14/42 (33.3%)	-	-	6/17(35.3%)	-	-	1.000
ChNS	2/42 (4.8%)	-	-	2/17(11.8%)	-	-	0.572
DM typ 1 + 2	7/42 (16.7%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.307
Wtórne nadc. Pł.	23/42 (54.8%)	-	-	11/17(64.7%)	-	-	0.673
Ciąża	13/42 (31.0%)	-	-	4/5 (80.0%)	-	-	1.000
Nikotynizm 10 lat	17/42 (40.5%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.557
BLuTx	29/42 (69.0%)	-	-	13/17(76.5%)	-	-	0.753
Wspomaganie	16/42 (38.1%)	-	-	11/17(64.7%)	-	-	0.086
CPB	2/42 (4.8%)	-	-	3/17(17.6%)	-	-	0.138
ECMO	14/42 (33.3%)	-	-	8/17(47.1%)	-	-	0.380
CIT (min)	42/47	490 ± 118	490 (380-580)	15/17	562 ± 118	540 (470-660)	0.073
Płyny op. (ml)	38/42	2786 ± 1703	2275 (1700-3400)	15/17	2898 ± 1023	2500 (2300-3850)	0.260
KKCz op. (j.)	38/42	3.4 ± 2.2	3 (2 – 4)	15/17	4.9 (±4.2)	4 (2 – 6)	0.363
<b>Dane Dawcy</b>							
Wiek (Lata)	42/42	39.7 ± 13.9	44 (30-50)	17/17	41.5 ± 10.3	40 (32-48)	0.821
Płeć (K)	21/42	-	-	7/17(41.2%)	-	-	0.578
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	42/42	23.6 ± 3.6	22.6(21.6-24.8)	17/17	24.4 ± 2.8	24.5 (22.3-25.1)	0.244
Trauma	19/42 (45.2%)	-	-	5/17(29.4%)	-	-	0.382
SAH / Udar	19/42 (45.2%)	-	-	9/17 (52.9%)	-	-	0.774
Alkoholizm	14/42 (33.3%)	-	-	7/17 (41.2%)	-	-	0.566
OCŻ (mm H <sub>2</sub> O)	<b>33/42</b>	<b>7.7 ± 3.5</b>	<b>7 (5 – 11)</b>	<b>11/17</b>	<b>11.1 ± 3.7</b>	<b>10 (8 - 14)</b>	<b>0.015</b>
WBC (tys./mm <sup>3</sup> )	40/42	13.1 ± 5.3	12.1 (10.4-15.2)	16/17	18.0 ± 12.4	15.8 (10.3-19.0)	0.151
PLT (tys./mm <sup>3</sup> )	40/42	160 ± 116	136 (76.5-193.5)	16/17	181 ± 97	192 (76.5-270.5)	0.231
Kreatynina	<b>41/42</b>	<b>1.18 ± 0.84</b>	<b>0.89 (0.78-1.20)</b>	<b>17/17</b>	<b>1.96 ± 1.44</b>	<b>1.63 (1.03-2.17)</b>	<b>0.008</b>
INR	40/42	1.23 ± 0.22	1.20 (1.08-1.37)	16/17	1.39 ± 0.35	1.29 (1.15-1.69)	0.106
Mismatch płci	12/42 (28.6%)	-	-	6/17 (35.3%)	-	-	0.756
Mismatch ABO	13/42(31.0%)	-	-	8/17(47.1%)	-	-	0.368
Mismatch Rh	13/42 (31.0%)	-	-	2/17(11.8%)	-	-	0.189



Rysunek 16. OCZ dawcy PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+)



Rysunek 17. Kreatynina dawcy PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+)

Do modelu regresji logistycznej początkowo włączono wiek dawcy, wiek biorcy, płeć dawcy, BMI dawcy oraz wartość OCZ dawcy. Wiek dawcy, płeć dawcy włączono jako podstawowe

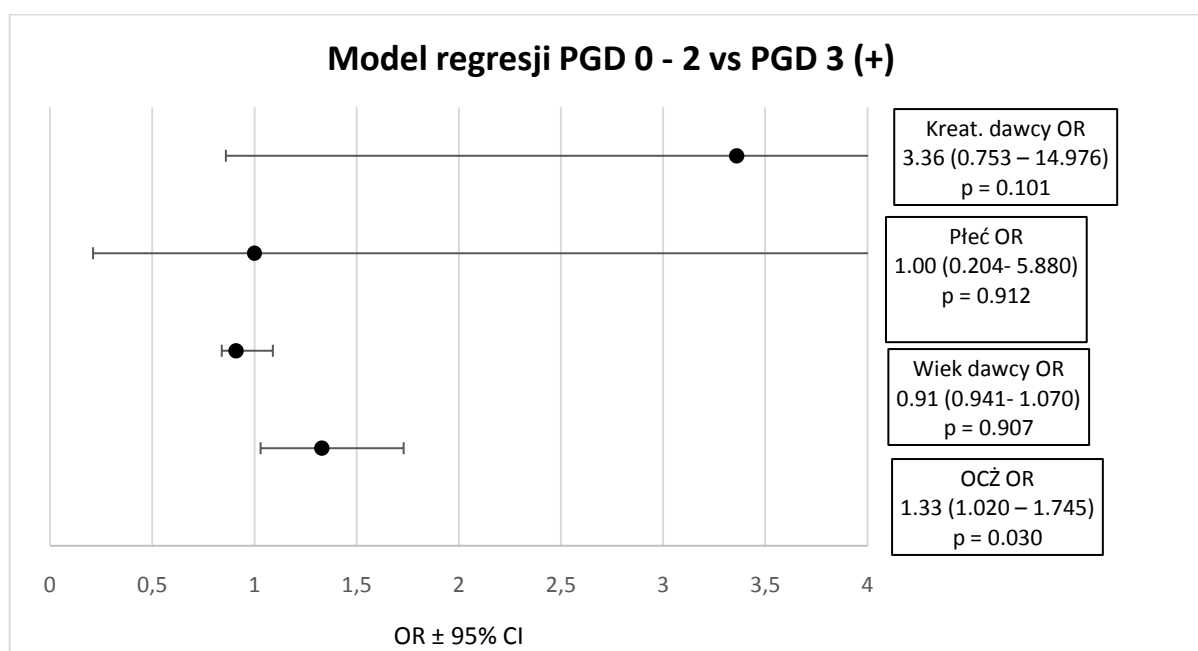


parametry demograficzne o udowodnionym wpływie na rozwój PGD, zaś OCŻ i CK włączono jako parametry istotnie związane z PGD w analizie jednoczynnikowej. W ostatecznym modelu uwzględniono wiek dawcy, płeć dawcy, OCŻ dawcy, CK. Wykazano:

- Rosnące OCŻ dawcy o 1mm H<sub>2</sub>O oznacza wzrost ilorazu szans PGD 3 o mnożnik 1.33 (1.020 – 1.745) p = 0.030

Tabela 12. Ostateczny model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD 3 odniesieniu do pacjentów z PGD 0-2. OR – odds ratio (iloraz szans), ( 95% CI ) – 95% przedział ufności.

Zm. Niezależna	OR ( ± 95% CI )	p
<b>OCŻ dawcy</b>	<b>1.33 (1.020 – 1.745)</b>	<b>0.030</b>
Wiek dawcy	0.91 (0.841- 1.070)	0.907
Płeć męska dawcy	1.00 (0.204- 5.880)	0.912
CK dawcy	3.36 (0.753 – 14.976)	0.101



Rysunek 18. Model regresji logistycznej PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+)

## Dyskusja:

Analizując dane stworzono 3 niezależne modele regresji logistycznej, które wyłoniły niezależne zmienne mające wpływ na rozwój PGD oraz PGD 3 osobno. Badając czynniki mające wpływ na rozwój PGD 3 zdecydowano się na analizę danych w 2 wariantach, ponieważ w literaturze jako grupę kontrolną uznawano zarówno pacjentów, którzy nie rozwinęli PGD w żadnym stopniu, jak i tych, którzy rozwinęli je w stopniach 0 – 2.

Ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) dawcy okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno PGD jak i PGD 3. Wartości OCŻ u zdrowego człowieka wahają się między 8 -12 mm H<sub>2</sub>O [86]. W przypadku populacji PGD (-) średnie OCŻ wynosiło 7.3 mm H<sub>2</sub>O ( $\pm$ 3.5); mediana 7 (5 – 11), populacji PGD 0 – 2, 7.7 mm H<sub>2</sub>O ( $\pm$  3.5); mediana: 7 (5 – 11),, zaś w populacji PGD 3 11.1 mm H<sub>2</sub>O ( $\pm$  3.7); mediana: 10 (8 - 14), co oznacza że paradoksalnie OCŻ „zdrowszej” populacji znajdowało się nieznacznie poniżej normy, podczas gdy OCŻ populacji z PGD3 znajdowało się na górnej granicy normy. Wzrost OCŻ o 1 mm H<sub>2</sub>O powodował wzrost OR wystąpienia PGD o 1.28 (1.01 – 1.62) ( $p = 0.033$ ) oraz PGD 3 o współczynnik 1.66 (1.076 – 2.545) ( $p = 0.016$ ) lub 1.33 (1.020 – 1.745) ( $p = 0.030$ ) w zależności od doboru grupy kontrolnej .Abdelnour i współautorzy, wykonali badanie w którym stwierdzili, że utrzymywanie OCŻ u biorcy na poziomie poniżej 10 mmH<sub>2</sub>O pozwala na zwiększenie odsetka płuc spełniających kryteria transplantacji [87]. Podobnie D.V Pilcher i współautorzy udowodnili, że OCŻ wyższe niż 7mm H<sub>2</sub>O u biorców przekładało się na wydłużony czas mechanicznej wentylacji ( $P < .001$ ), większą śmiertelność na oddziale intensywnej opieki medycznej ( $P = .02$ ), śmiertelność szpitalną ( $P = .09$ ), oraz 2 miesięczną śmiertelność ( $P = .02$ ) [88]. Jako że OCŻ jest wskaźnikiem objętości płynowej jak i „preloadu” serca, wyższe OCŻ może pośrednio oznaczać większe zaleganie płynu w płucach a nawet obrzęk. Obrzęk płuc/zwiększona zawartość płynu w płucach przekłada się na gorszą oksygenację krwi zarówno przed jak i po pobraniu, co może przyczyniać się do rozwoju

PGD. Autorzy zaznaczają niemniej, że OCŻ jest mało swoistym wskaźnikiem na którego wartość wpływa choroba serca, rozszerzenie prawego przedsionka, bilans płynów i przepływy między przestrzeniami zewnątrz i wewnątrzkomórkowymi, które mają miejsce podczas resuscytacji płynowej przed śmiercią mózgu. Badając te zmienne, istnieje szansa na otrzymanie bardziej precyzyjnego czynnika ryzyka PGD.

Czas zimnego niedokrwienia (CIT) okazał się być niezależną zmienną, która ma wpływ na rozwinięcie PGD 3. Średnie wartości czasu zimnego niedokrwienia dla populacji PGD (-) wyniosły 467 ( $\pm 109$ ) min zaś dla populacji PGD 3 (+) 562 ( $\pm 118$ ) min. Wzorem innych badań CIT przedstawiono jako czas do wszczęcia drugiego płuca. Według literatury dopuszczalny czas zimnego niedokrwienia dla płuc wynosi do 9 godzin (540 min), co oznacza że o ile średnia wartość dla populacji PGD (-) mieści się w zakresie normy, to średnia dla populacji PGD 3 (+) wykracza poza tę normę o średnio 22 min [41]. Wydłużenie czasu o 1 minutę oznacza wzrost ilorazu szans wystąpienia PGD 3 o 1.01 (1.001 – 1.027) ( $p=0.022$ ).Prawdopodobnym mechanizmem powodującym PGD podczas wydłużającego się CIT, jest większa szansa uszkodzenia nabłonka a tym samym odsłonięcia epitopów komórek, uwolnienia m.in. alarmin i wystąpienia stanu zapalnego. Doniesienia naukowe na temat wpływu CIT na występowanie PGD różnią się w zależności od kryteriów badawczych. Joshua C. Grimm i współautorzy udowodnili, że nie ma różnicy między częstotliwością występowania PGD w grupie o CIT >6h oraz grupie CIT <6h [89]. Podobnie D. Hayes i współpracownicy wykazali, że w centrach intensywnie przeszczepiających płuca nie ma różnicy w ilości powikłań między grupami 6h CIT i 8h CIT [90]. Warto zaznaczyć, w obu tych jako wydłużony CIT rozumiano 6 – 8h. W przypadku opisywanego badania CIT w grupie PGD 3 (+) średni CIT wynosił ponad 9h, co oznacza że na wystąpienie PGD 3 ma wpływ wydłużenie CIT powyżej 9h. Potwierdzają to badania C. L. Kutz i jej współpracowników. Wykazał on rosnące ryzyko PGD w zależności od czasu niedokrwienia

(3.0% dla <2h oraz 22.2% dla >6h) [70]. Podobnie, wykazano że przy przeszczepianiu płuc u pacjentów pediatrycznych CIT >6h wiąże się z większą śmiertelnością [90].

Rosnący wiek biorcy w tej pracy jest zmienną niezależną mającą wpływ na rozwój PGD. W grupie PGD (-) średni wiek biorcy i mediana wynosiły 56.5 lat ( $\pm 7.4$ ) i 58 lat (56-62) odpowiednio zaś w grupie PGD 1-3 (+) 46.1 lat ( $\pm 14.1$ ) i 58 lat (56-62) odpowiednio. Wzrost wieku o 1 rok wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia PGD o współczynnik 0.91 (0.84 – 0.99) ( $p=0.029$ ). Podobny fenomen, zaobserwował Don Hayes Jr. ze współpracownikami – młodsi biorcy płuc wykazywali gorsze przeżycie w przypadku otrzymania płuc od starszego (>50 lat) dawcy, podczas gdy starsi biorcy nie wykazywali gorszych wyników gdy otrzymywali płuca od dawców starszych[91]. Jednak w obecnej pracy, wyższy wiek biorcy korelował z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia POChP, które z kolei postrzegane jest w literaturze jako jednostka z najmniejszym ryzykiem rozwoju PGD [92]. Na obecną chwilę literatura nie podaje danych, na temat rzadszego występowania PGD u pacjentów z POChP .

Jako, że w tak małej populacji badanej POChP i wiek biorcy były tożsamą przyczyną wystąpienia PGD w populacji badanej, ze względu na brak różnicowania POChP na typ klasyczny i typ z niedoboru alfa antytrypsyny 1 oraz graniczną wartość zmiennej niezależnej POChP ( $p=0.042$ ) – została ona wyłączona z badania.

Rosnące BMI dawcy jest zmienną niezależną zwiększającą ryzyko PGD. Literatura określa normy BMI na poziomie 18.5 – 25.0 kg/m<sup>2</sup>, co oznacza że średnie wartości i mediany dla grupy PGD 0  $22.5 \pm 3.5$  oraz 22.0 (21.5-22.6) odpowiednio i dla grupy PGD 1-3  $24.6 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> oraz 24.5kg/m<sup>2</sup> (22.6-25.8) mieszczą się w granicach normy[93].Wzrost współczynnika o 1 kg/m<sup>2</sup> wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PGD o współczynnik 1.40 (1.05 – 1.87) ( $p=0.017$ ). Literatura podaje dowody na to, że wyższe BMI biorcy wiąże się z wyższym ryzykiem PGD[94, 95]. Jako główny mechanizm podaje się

wyższe poziomy leptyny u biorców z wyższym poziomem otluszczenia [94]. Udowodniono, że leptyna ma działanie prozapalne, polegające na stymulacji leukocytów do wydzielania kaskady cytokin [96, 97]. Nie udowodniono jednak, że podwyższone poziomy leptyny u dawcy, mogą mieć wpływ na PGD u biorcy. Ponadto, BMI nie jest idealnym wskaźnikiem otluszczenia, dlatego badania muszą zostać poszerzone.

Zarówno w wariancie 1 jak i 2 do modelu nie włączono niezależnych zmiennych „wspomagania” oraz „ECMO”. Pacjenci, u których zdecydowano się na wspomaganie krążenia i ECMO wyjściowo prezentowali gorsze parametry hemodynamiczne. Oznacza to, że z dużym prawdopodobieństwem użycie wspomaganie i ECMO było wynikiem gorszego stanu wyjściowego pacjentów, niż przyczyną samą w sobie PGD oraz PGD 3.Z piśmiennictwa wynika, że dysfunkcja rozkurczowa lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka PGD. Z dużym prawdopodobieństwem, ta właśnie dysfunkcja była przyczyną częstszego występowania PGD u osób, które wymagały wspomaganie, niemniej tak dokładne opracowanie kardiologiczne nie miało miejsca, w związku z powyższym zdecydowano się nie włączać tego parametru. Ponadto, zmienna „wspomaganie” w skutek małej populacji wykazywała tak silną zależność, że włączając ją do modelu inne zmienne niezależne traciły na znaczeniu. Należy więc wnioskować, że potrzeba użycia wspomaganie jest predykatorem rozwinięcia PGD, lecz identyfikacja szczegółowych czynników wykracza poza ramy tej pracy.

Obustronne przeszczepienie płuc (BLuTx) okazało się być zmienną niezależną w analizie jednoczynnikowej ( $p = 0.039$ ) (54.5 % vs. 81.0%). Literatura na temat większej częstości występowania PGD w pojedynczym (SLTx) bądź w obustronnym przeszczepieniu płuc (BLTx) jest sporna [98, 99]. Niemniej najnowsze badania wykazują, że występowanie większe występowanie PGD po SLTx lub BLuTx uzależnione jest od jednostki chorobowej[52]. Jako

że, baza pacjentów w tej pracy jest za mała na analizę poszczególnych jednostek chorobowych zmienna ta została wyłączona z analizy.

Podobnie ABO mismatch w analizie jednoczynnikowej wykazał graniczną istotność statystyczną (18.2% vs.45.9%) ( $p=0.048$ ). Ostatecznie zmienna ta została wyłączona z analizy, ponieważ w analizie wieloczynnikowej należałoby analizować poszczególne grupy krwi, do czego badana populacja okazała się zbyt mała. Według literatury jednak, mismatch w zakresie grup ABO, nie ma wpływu na przeżywalność po przeszczepieniu [100].

Ostatecznie poziom kreatyniny u biorcy wykazywał istotność statystyczną w analizie jednoczynnikowej na wystąpienie PGD  $1.24 \pm 1.03$  i  $1.96 \pm 1.44$  ( $p=0.017$ ) oraz PGD  $31.18 \pm 0.84$  i  $1.63$  (1.03-2.17) ( $p=0.008$ ). Jednak w analizie wieloczynnikowej zmienna ta traciła istotność statystyczną, gdy tylko została sparowana z OCŻ, tym samym usunięto ją z analizy. Brak również w literaturze dowodów na temat jej wpływu na wystąpienie PGD.

### **Ograniczenia:**

Największym ograniczeniem badania była niewielka populacja ( $n=65$ ), która nie pozwalała na włączenie większej ilości zmiennych do analizy wieloczynnikowej. Następnym problemem stanowił znaczny niedobór danych na kartach koordynacyjnych, w wyniku czego OCŻ dostępny był tylko dla 44/59 pacjentów.

Ponadto, parametry mierzalne dawcy do których należał m.in. OCŻ, CK, INR pochodziły z ostatniej doby przed pobraniem, a nie bezpośrednio z godziny przed pobraniem – przez co stan faktyczny mógł ulec zmianie.

Ze strony biorcy, najcięższym wyzwaniem było różnicowanie pomiędzy PGD a zapaleniem płuc.

Kolejnym problemem jest efekt kohorty. Zbierane dane pochodziły z lat 2010 – 2018. Na przebiegu 8 lat doszło do licznych zmian w metodzie leczenia pacjentów do których zalicza

się: częstsza terapia immunosupresyjna takrolimusem zamiast cyklosporyny, udoskonalanie procedury przeszczepienia wraz z upływem czasu, bardziej trafny dobór pacjentów, którzy mogli odnieść korzyść z przeszczepienia.

W związku z powyższym, wprowadzone zmiany mogły mieć wpływ na występowanie PGD i fałszować wynik.

Ostatecznie, do badania nie udało się włączyć udokumentowanych zmian, które mają wpływ na częstość występowanie PGD. Należą do nich: czas zamknięcia klatki piersiowej, zwiększone FiO<sub>2</sub> przy reperfuzji, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory.

#### **Perspektywa kolejnych badań:**

W kolejnych badaniach należy przede wszystkim rozszerzyć populację o kolejnych pacjentów. Ponadto włączone zostaną czas zamknięcia klatki piersiowej, zwiększone FiO<sub>2</sub> przy reperfuzji, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory. W kontekście OCŻ istnieje możliwość zmierzenia OCŻ bezpośrednio przed pobraniem. Ponadto, celem jeszcze dokładniejszego wykluczenia kardiogennej przyczyny PGD do bazy danych dołączone zostaną dane z badań ECHO takie jak: wymiar prawego przedsionka, wymiar prawej komory, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) obecność niedomykalności zastawki trójdzielnej, TRPG (Tricuspid Regurgitation Peak Gradient), ciśnienie skurczowe w prawym przedsionku i prawej komorze, szerokość tętnicy płucnej, AcT (Acceleration Time), przepływ przez zastawkę tętnicy płucnej oraz szerokość żyły głównej, frakcja wyrzutowa i dysfunkcja rozkurczowa lewej komory.

## Wnioski:

- Rosnący wiek biorcy wiąże się ze spadkiem ilorazu szans wystąpienia PGD OR 95% CI: 0.91 (0.84 – 0.99) ( $p = 0.029$ )
- Rosnące BMI dawcy wiąże się ze wzrostem ilorazu szans PGD OR 95% CI: 1.40 (1.05 – 1.87) ( $p = 0.017$ )
- Rosnące OCŻ dawcy wiąże się ze wzrostem ilorazu szans PGD OR 95% CI: 1.28 (1.01 – 1.62)  $p = 0.033$
- Rosnące OCŻ dawcy wiąże się ze wzrostem ilorazu szans PGD 3 OR 95% CI: 1.66 (1.076 – 2.545)  $p = 0.016$  lub 1.33 (1.020 – 1.745)  $p = 0.030$  w zależności od konstrukcji grupy kontrolnej.
- Rosnący czas zimnego niedokrwienia wiąże się ze wzrostem ilorazu szans PGD 3 o OR 95% CI 1.01 (1.001 – 1.027) ( $p = 0.022$ )
- Wymagana jest oddzielna analiza celem wydzielenia parametrów hemodynamicznych, które spowodowały decyzję o włączeniu wspomaganie śródoperacyjnego ( $p=0.001$ ) (ECMO ( $p=0.026$ )) i tym samym były pośrednim predyktorem rozwoju PGD i PGD 3 w okresie pooperacyjnym.
- Należy przeprowadzić badanie na większej populacji celem ustalenia wpływu zmiennych, które wykazały istotność statystyczną w analizie jednoczynnikowej a nie zostały włączone do analizy wieloczynnikowej ze względu na zbyt małą populację badaną: ABO mismatch ( $p=0.048$ ), BLuTx ( $p = 0.039$ ), POChP ( $p=0.042$ )



## Spis rycin i tabel:

### Tabele:

Tabela 1. Wskazania do transplantacji płuc – POChP [22, 23]. .....	14
Tabela 2. Wskazania do transplantacji płuc - ILD [22, 23] .....	16
Tabela 3 Wskazania do transplantacji płuc - CF [22, 23] .....	18
Tabela 4. Wskazania do transplantacji płuc - IPAH [22, 23].....	20
Tabela 5. Przeciwwskazania bezwzględne i względne do transplantacji płuc [22, 23]. .....	22
Tabela 6. Kryteria diagnostyki PGD wg ISHLT [53]. .....	27
Tabela 7. Porównanie grupy badanej PGD (+) i grupy kontrolnej PGD (-). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i przedział kwartylowy. Do obliczenia p użyto Testu U Manna Whitneya (zm. Jakościowe) oraz testu Fishera (zm. Ilościowe) .....	36
Tabela 8. Model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD w całej populacji biorców LuTx. OR – odds ratio (iloraz szans), (95% CI) – 95% przedział ufności. ....	41
Tabela 9. Porównanie grupy badanej PGD 3 (+) i grupy kontrolnej PGD (-). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i przedział kwartylowy. Do obliczenia p użyto Testu U Manna Whitneya (zm. jakościowe) oraz testu Fishera (zm. ilościowe) .....	42
Tabela 10. Ostateczny model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD 3 odniesieniu do pacjentów bez PGD. OR – odds ratio (iloraz szans), ( ± 95% CI) – 95% przedział ufności. ....	46
Tabela 11. Porównanie grupy badanej PGD 3 (+) i grupy kontrolnej PGD (0-2). Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz medianę i przedział kwartylowy.	

Do obliczenia p użyto Testu U Manna Whitneya (zm. Jakościowe) oraz testu Fishera (zm. Ilościowe)..... 47

Tabela 12. Ostateczny model regresji logistycznej przedstawiający czynniki rozwoju PGD 3 odniesieniu do pacjentów z PGD 0-2. OR – odds ratio (iloraz szans), ( 95% CI) – 95% przedział ufności. .... 49

**Ryciny:**

Rysunek 1. Consolidated standarts of reporting Trials flow Diagram ..... 33

Rysunek 2. BMI PGD (-) vs. PGD (+)..... 37

Rysunek 3. Wiek PGD (-) vs. PGD (+)..... 37

Rysunek 4. OCŻ dawcy PGD (-) vs. PGD (+)..... 38

Rysunek 5. BLuTx PGD (-) vs. PGD (+)..... 38

Rysunek 6. Wspomaganie PGD (-) vs. PGD (+)..... 39

Rysunek 7. ECMO PGD (-) vs. PGD (+)..... 39

Rysunek 8. ABO mismatch PGD (-) vs. PGD (+). .... 40

Rysunek 9. Model regresji logistycznej PGD (-) vs. PGD (+)..... 41

Rysunek 10. CIT PGD (-) vs. PGD 3 (+) ..... 43

Rysunek 11. OCŻ PGD (-) vs. PGD 3 (+)..... 43

Rysunek 12. Kreatynina dawcy PGD (-) vs. PGD 3 (+)..... 44

Rysunek 13. BMI PGD – vs. PGD +..... 44

Rysunek 14. Wspomaganie PGD (-) vs. PGD 3 (+)..... 45

Rysunek 15. Model regresji logistycznej PGD (-) vs. PGD 3 (+) ..... 46

Rysunek 16. OCŻ dawcy PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+) ..... 48

Rysunek 17. Kreatynina dawcy PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+)..... 48

Rysunek 18. Model regresji logistycznej PGD (0 – 2) vs. PGD 3 (+) ..... 49

## **Bibliografia:**

1. Venuta, F. and D. Van Raemdonck, *History of lung transplantation*. Journal of thoracic disease, 2017. **9**(12): p. 5458-5471.
2. Cooper, J.D., *Herbert Sloan lecture. Lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1989. **47**(1): p. 28-44.
3. Lima, O., et al., *Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **82**(2): p. 211-5.
4. Reitz, B.A., J.L. Pennock, and N.E. Shumway, *Simplified operative method for heart and lung transplantation*. J Surg Res, 1981. **31**(1): p. 1-5.
5. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 1986. **314**(18): p. 1140-5.
6. Patterson, G.A., et al., *Experimental and clinical double lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **95**(1): p. 70-4.
7. Marczin, N., D. Royston, and M. Yacoub, *Pro: lung transplantation should be routinely performed with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. **14**(6): p. 739-45.
8. Perezslenyi, A., et al., *Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(5): p. 858-63.
9. Weill, D., *Lung transplantation: indications and contraindications*. Journal of thoracic disease, 2018. **10**(7): p. 4574-4587.
10. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(10): p. 1073-86.
11. Smits, J.M., et al., *Lung allocation score: the Eurotransplant model versus the revised US model - a cross-sectional study*. Transpl Int, 2018. **31**(8): p. 930-937.
12. Gottlieb, J., *Lung allocation*. Journal of thoracic disease, 2017. **9**(8): p. 2670-2674.

13. Lahzami, S., et al., *Survival impact of lung transplantation for COPD*. European Respiratory Journal, 2010. **36**(1): p. 74.
14. Schaffer, J.M., et al., *Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need*. Jama, 2015. **313**(9): p. 936-48.
15. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
16. Bennett, D.T., et al., *Continued Utility of Single-Lung Transplantation in Select Populations: Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Ann Thorac Surg, 2015. **100**(2): p. 437-42.
17. Van Raemdonck, D., et al., *Lung cancer: a rare indication for, but frequent complication after lung transplantation*. J Thorac Dis, 2016. **8**(Suppl 11): p. S915-s924.
18. Yonan, N.A., et al., *Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation*. J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(2): p. 192-201.
19. Celli, B.R., *Predictors of mortality in COPD*. Respir Med, 2010. **104**(6): p. 773-9.
20. Tanash, H.A., et al., *Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden*. Ann Thorac Surg, 2014. **98**(6): p. 1930-5.
21. Gaissert, H.A., et al., *Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **111**(2): p. 296-306; discussion 306-7.
22. Shweish, O. and G. Dronavalli, *Indications for lung transplant referral and listing*. Journal of Thoracic Disease, 2019: p. S1708-S1720.
23. Whitson, B.A. and D. Hayes, Jr., *Indications and outcomes in adult lung transplantation*. Journal of thoracic disease, 2014. **6**(8): p. 1018-1023.

24. Yusen, R.D., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(10): p. 1009-24.
25. Kalchiem-Dekel, O., et al., *Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: A Practical Approach for General Medicine Physicians with Focus on the Medical History*. Journal of clinical medicine, 2018. **7**(12): p. 476.
26. Meyer, D.M., et al., *Impact of Recipient Age and Procedure Type on Survival After Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis*. The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **79**(3): p. 950-957.
27. Nathan, S.D., et al., *Comparison of wait times and mortality for idiopathic pulmonary fibrosis patients listed for single or bilateral lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(10): p. 1165-71.
28. Raghu, G., et al., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 136-42.
29. Vaquero Barrios, J.M., J. Redel Montero, and F. Santos Luna, *Comorbidities impacting on prognosis after lung transplant*. Arch Bronconeumol, 2014. **50**(1): p. 25-33.
30. Braun, A.T. and C.A. Merlo, *Cystic fibrosis lung transplantation*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **17**(6): p. 467-72.
31. Lynch, J.P., 3rd, et al., *Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies*. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2015. **36**(2): p. 299-320.
32. Hambly, N., F. Alawfi, and S. Mehta, *Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2016. **188**(11): p. 804-812.
33. Conte, J.V., et al., *Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(5): p. 1673-9; discussion 1679-80.

34. Whitson, B.A., et al., *Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 73-80.
35. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(10): p. 1104-18.
36. Grande, A.M. and P. Aseni, *Preoperative Evaluation and Arrangements for Multiorgan Donation: General Principles and Contraindications*. Multiorgan Procurement for Transplantation, 2015: p. 19-34.
37. Aigner, C. and W. Klepetko, *Bilateral Lung Transplantation*. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2012. **17**(3): p. 181-193.
38. Gust, L., et al., *Single-lung and double-lung transplantation: technique and tips*. Journal of thoracic disease, 2018. **10**(4): p. 2508-2518.
39. Warnecke, G., et al., *Normothermic ex-vivo preservation with the portable Organ Care System Lung device for bilateral lung transplantation (INSPIRE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(5): p. 357-367.
40. Gammie, J.S., et al., *Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation*. The Annals of Thoracic Surgery, 1999. **68**(6): p. 2015-2019.
41. Gammie, J.S., et al., *Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(6): p. 2015-9; discussion 2019-20.
42. Krishnam, M.S., et al., *Postoperative Complications of Lung Transplantation: Radiologic Findings along a Time Continuum*. RadioGraphics, 2007. **27**(4): p. 957-974.
43. Christie, J.D., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1454-9.
44. Morrison, M.I., T.L. Pither, and A.J. Fisher, *Pathophysiology and classification of primary graft dysfunction after lung transplantation*. Journal of thoracic disease, 2017. **9**(10): p. 4084-4097.

45. Fuehner, T., et al., [*Complications after lung transplantation. Part 1: Intensive medical and pneumologic complications*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(15): p. 782-6.
46. Meyers, B.F., et al., *Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(6): p. 1421-9.
47. Christie, J.D., et al., *Primary graft failure following lung transplantation*. Chest, 1998. **114**(1): p. 51-60.
48. Anderson, D.C., et al., *Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation--the first 10 days*. Radiology, 1995. **195**(1): p. 275-81.
49. Rabanal, J., et al., [*Reimplantation edema in the transplanted lung. Reperfusion-ischemia or hydrostatic edema?*]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2001. **48**(3): p. 146-50.
50. Thabut, G., et al., *Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation*. Transplantation, 2001. **71**(9): p. 1295-300.
51. Shah, R.J. and J.M. Diamond, *Primary Graft Dysfunction (PGD) Following Lung Transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2018. **39**(2): p. 148-154.
52. Porteous, M.K., J.M. Diamond, and J.D. Christie, *Primary graft dysfunction: lessons learned about the first 72 h after lung transplantation*. Current opinion in organ transplantation, 2015. **20**(5): p. 506-514.
53. Suzuki, Y., E. Cantu, and J.D. Christie, *Primary graft dysfunction*. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2013. **34**(3): p. 305-319.
54. Bharat, A., et al., *Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection*. Ann Thorac Surg, 2008. **86**(1): p. 189-95; discussion 196-7.
55. Daud, S., et al., *Impact of Immediate Primary Lung Allograft Dysfunction on Bronchiolitis Obliterans Syndrome*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **175**: p. 507-13.

56. Christie, J.D., et al., *The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **171**(11): p. 1312-1316.
57. Diamond, J.M. and J.D. Christie, *The contribution of airway and lung tissue ischemia to primary graft dysfunction*. Curr Opin Organ Transplant, 2010. **15**(5): p. 552-7.
58. Fang, A., et al., *Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2011. **139**(4): p. 782-787.
59. Patel, B.V., et al., *TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury*. J Immunol, 2013. **190**(8): p. 4274-82.
60. Entezari, M., et al., *Inhibition of extracellular HMGB1 attenuates hyperoxia-induced inflammatory acute lung injury*. Redox Biol, 2014. **2**: p. 314-22.
61. Shah, D., et al., *Extracellular ATP mediates the late phase of neutrophil recruitment to the lung in murine models of acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014. **306**(2): p. L152-61.
62. Ishii, Y., et al., *Rat alveolar macrophage cytokine production and regulation of neutrophil recruitment following acute ozone exposure*. Toxicol Appl Pharmacol, 1997. **147**(2): p. 214-23.
63. Iwata, T., et al., *Anti-type V collagen humoral immunity in lung transplant primary graft dysfunction*. J Immunol, 2008. **181**(8): p. 5738-47.
64. Liu, G., et al., *ICAM-1-activated Src and eNOS signaling increase endothelial cell surface PECAM-1 adhesivity and neutrophil transmigration*. Blood, 2012. **120**(9): p. 1942-52.
65. Liu, G., et al., *Src phosphorylation of endothelial cell surface intercellular adhesion molecule-1 mediates neutrophil adhesion and contributes to the mechanism of lung inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(6): p. 1342-50.
66. Sapru, A., et al., *Elevated PAI-1 is associated with poor clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury*. Intensive Care Med, 2010. **36**(1): p. 157-63.



67. Kornerup, K.N., et al., *Circulating platelet-neutrophil complexes are important for subsequent neutrophil activation and migration*. J Appl Physiol (1985), 2010. **109**(3): p. 758-67.
68. Jiang, S., et al., *Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury*. J Immunol, 2014. **192**(10): p. 4795-803.
69. Bobadilla, J.L., et al., *Th-17, monokines, collagen type V, and primary graft dysfunction in lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(6): p. 660-8.
70. Kuntz, C.L., et al., *Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study*. Clin Transplant, 2009. **23**(6): p. 819-30.
71. Levvey, B.J., et al., *Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative*. Am J Transplant, 2012. **12**(9): p. 2406-13.
72. Lowery, E.M., et al., *Heavy alcohol use in lung donors increases the risk for primary graft dysfunction*. Alcoholism, clinical and experimental research, 2014. **38**(11): p. 2853-2861.
73. Liu, Y., et al., *Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2014. **9**(3): p. e92773-e92773.
74. Lederer, D.J., et al., *Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(9): p. 1055-61.
75. Diamond, J.M., et al., *Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(5): p. 527-34.
76. Porteous, M.K., et al., *Diastolic Dysfunction Increases the Risk of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(12): p. 1392-400.
77. Christie, J.D., et al., *Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation*. Chest, 2003. **124**(4): p. 1232-41.

78. Shigemura, N., et al., *Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures*. Am J Transplant, 2012. **12**(5): p. 1249-55.
79. Aeba, R., et al., *Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(3): p. 715-22.
80. Porteous, M.K., et al., *Clinical Risk Factors and Prognostic Model for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension*. Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(10): p. 1514-1522.
81. Prekker, M.E., et al., *Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(4): p. 371-8.
82. Daud, S.A., et al., *Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(5): p. 507-13.
83. Christie, J.D., et al., *The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(11): p. 1312-6.
84. Kreisel, D., et al., *Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(1): p. 215-22.
85. Oto, T., et al., *Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation: differences between bilateral and single lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(1): p. 140-7.
86. Shah, P., et al., *Physiology, Central Venous Pressure*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

87. Abdelnour, T. and S. Rieke, *Relationship of Hormonal Resuscitation Therapy and Central Venous Pressure on Increasing Organs for Transplant*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2009. **28**(5): p. 480-485.

88. Pilcher, D.V., et al., *High central venous pressure is associated with prolonged mechanical ventilation and increased mortality after lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(4): p. 912-8.
89. Grimm, J.C., et al., *Association Between Prolonged Graft Ischemia and Primary Graft Failure or Survival Following Lung Transplantation*. JAMA Surgery, 2015. **150**(6): p. 547-553.
90. Hayes, D., Jr., et al., *Lung Transplant Center Volume Ameliorates Adverse Influence of Prolonged Ischemic Time on Mortality*. Am J Transplant, 2017. **17**(1): p. 218-226.
91. Hayes, D., Jr., et al., *Influence of donor and recipient age in lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 43-49.
92. Altun, G.T., M.K. Arslantaş, and İ. Cinel, *Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation*. Turkish journal of anaesthesiology and reanimation, 2015. **43**(6): p. 418-423.
93. Nuttall, F.Q., *Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review*. Nutrition today, 2015. **50**(3): p. 117-128.
94. Bello, I., et al., *Obese Recipients of Lung Transplant Have an Increased Risk of Primary Graft Dysfunction*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016. **35**(4): p. S316-S317.
95. Shah, R.J., et al., *Objective Estimates Improve Risk Stratification for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation*. Am J Transplant, 2015. **15**(8): p. 2188-96.
96. Gainsford, T., et al., *Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(25): p. 14564-8.
97. Faggioni, R., et al., *Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(5): p. 2367-72.
98. Chatila, W.M., et al., *Respiratory Failure After Lung Transplantation*. Chest, 2003. **123**(1): p. 165-173.

99. Fiser, S.M., et al., *Early intervention after severe oxygenation index elevation improves survival following lung transplantation*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2001. **20**(6): p. 631-636.
100. Fakhro, M., et al., *ABO-identical matching has no superiority in long-term survival in comparison to ABO-compatible matching in lung transplantation*. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2019. **14**(1): p. 24.