



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2023 r.



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

lek. Mariusz Racinowski

**Model kwalifikacji biorców do zabiegu przeszczepienia wątroby,
a uzyskane wyniki w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby
w latach 2017-2021**

**Rozprawa na stopień doktora nauk
medycznych i nauk o zdrowiu**

**Promotor:
dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz**

Bydgoszcz 2023 rok

Dziękuję...

Szczególnie mojej Promotor, Pani Profesor UMK dr hab. n. med. Beacie Januszko-Giergielewicz za okazane mi serce, wyrozumiałość, wsparcie i zaufanie, którymi mnie obdarzyła. Miałem w życiu ogromne szczęście, iż mogłem realizować się zawodowo pod okiem tak wspaniałego specjalisty, jakim jest Pani Profesor. Przede wszystkim wyrażam wielką wdzięczność za to, że mogłem współpracować z takim Człowiekiem, który umożliwił mi spełnienie mojego marzenia o zdobyciu doktoratu i który na zawsze pozostanie moim autorytetem, wzorem i mistrzem w świecie nauki.

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Maciejowi Słupskiemu za zezwolenie na realizację rozprawy doktorskiej w Katedrze Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

Wszystkim wyjątkowym ludziom, którzy towarzyszyli mi i towarzyszą na różnych etapach mojego życia, szczerze wspierali w urealnianiu mojego marzenia.

Nie jestem w stanie wyrazić słowami, jak wdzięczny jestem swoim Rodzicom za wsparcie i stworzenie cudownych warunków do pisania pracy, dzięki czemu mogłem całkowicie skupić się na dysertacji doktorskiej. Esencją doskonałości rodzicielskiej nazywam Ich miłość, wsparcie, poświęcenie i bezgraniczne zaufanie pokładane we mnie. Nieoceniona była Ich wiara w moje możliwości, nawet wtedy, kiedy sam w siebie wątpiłem. Ich dobro i siła mobilizacji, którym mnie obdarowywali pozwoliła mi ukończyć studia magisterskie, a później zdobyć stopień doktorski. Bez nich nie osiągnąłbym tego wszystkiego. Całym sobą dziękuję.

Dziękuję również tym, o których myślę, a nie ma ich już między nami...

Niniejszą rozprawę pragnę zadedykować moim kochanym Rodzicom

Spis treści

| | |
|---|----|
| 1. Wykaz zastosowanych w pracy skrótów | 6 |
| 2. Wstęp | 11 |
| 2.1. Historia zabiegów przeszczepiania wątroby w Polsce i na świecie | 11 |
| 2.2. Przewlekłe choroby wątroby jako wskazanie do przeszczepienia wątroby | 12 |
| 2.2.1. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby a rokowanie | 17 |
| 2.3. Powikłania marskości wątroby jako wskazanie do przeszczepienia wątroby | 18 |
| 2.3.1. Krwawienia z przewodu pokarmowego | 18 |
| 2.3.2. Wodobrzusze | 19 |
| 2.3.3. Zespół wątrobowo-nerkowy | 19 |
| 2.3.4. Encefalopatia wątrobowa | 20 |
| 2.3.5. Zespół wątrobowo-płucny | 20 |
| 2.3.6. Uporczywy świąd skóry | 21 |
| 2.3.7. Zespół wyniszczenia | 21 |
| 2.4. Przeszczepianie wątroby ze wskazań nagłych | 21 |
| 2.5. Ogólne zasady kwalifikacji do przeszczepiania wątroby | 22 |
| 2.5.1. Skala Childa-Turcotte'a-Pugha | 23 |
| 2.5.2. Skala Model of End-Stage Liver Disease (MELD/MELD-Na) | 24 |
| 2.5.3. Współchorobowość a przeszczepianie wątroby | |
| - Cirrhosis Co-morbidity Index | 24 |
| 2.5.4. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby pacjentów z rakiem | |
| wątrobowokomórkowym | 25 |
| 2.5.5. Kwalifikacja do OLT pacjentów z AFL | 26 |
| 2.6. Przeciwwskazania do OLT | 26 |
| 3. Cel pracy | 30 |
| 3.1. Cele szczegółowe | 30 |
| 4. Materiał, Metody | 31 |
| 4.1. Materiał | 31 |
| 4.1.1. Badana grupa pacjentów | 31 |
| 4.2. Metody | 34 |
| 4.2.1. Zasady kwalifikacji pacjentów do przeszczepienia wątroby | 34 |
| 4.2.2. Wizyty kontrolne po przeszczepieniu wątroby | 36 |
| 4.2.3. Skale, oceniające rokowanie pacjentów z marskością wątroby | 36 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.3.1. Skala MELD (Model of End-Stage Liver Disease) | 36 |
| 4.2.3.2. Skala MELD-Na..... | 37 |
| 4.2.3.3. Indeks CirCom (Cirrhosis Co-morbidity Index) | 37 |
| 4.2.3.4. Indeks CCI-OLT (Charlson Comorbidity Index - OLT) | 37 |
| 4.2.4. Badania laboratoryjne | 38 |
| 4.2.5. Szacunkowa filtracja kłębuszkowa i wyliczenie wskaźnika BMI..... | 39 |
| 4.2.6. Analiza statystyczna | 39 |
| 5. Wyniki | 41 |
| 5.1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy..... | 41 |
| 5.2. Etapy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby | 46 |
| 5.3. Czas oczekiwania na przeszczepienie wątroby | 54 |
| 5.4. Zabieg przeszczepienia wątroby | 55 |
| 5.5. Czas przeżycia po przeszczepieniu wątroby..... | 61 |
| 5.6. Obserwacja pacjentów po przeszczepieniu wątroby | 63 |
| 5.6.1. Farmakoterapia po przeszczepieniu wątroby | 69 |
| 6. Dyskusja | 70 |
| 7. Wnioski | 83 |
| 7.1. Wnioski szczegółowe..... | 83 |
| 8. Streszczenie | 84 |
| 8.1. Summary..... | 88 |
| 9. Spis piśmiennictwa | 91 |
| 10. Spis tabel i rycin | 99 |
| 10.1. Spis tabel | 99 |
| 10.2. Spis rycin | 100 |
| 11. Aneks | 103 |

Wykaz zastosowanych w pracy skrótów

| | |
|------------------|---|
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring, automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego |
| ACEI | angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny |
| AcT | acceleration time, czas akceleracji |
| AFP | alpha-fetoprotein, alfa-fetoproteina |
| AIH | autoimmune hepatitis, autoimmunologiczne zapalenie wątroby |
| AKI | acute kidney injury, ostre uszkodzenie nerek |
| ALD | alcoholic liver disease, alkoholowa choroba wątroby |
| ALF | acute liver failure, ostra niewydolność wątroby |
| ALP | alkaline phosphatase, fosfataza zasadowa |
| ALT | alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa |
| Angio-TK | tomografia komputerowa naczyń krwionośnych |
| Ao | aorta |
| AST | aspartate aminotransferase, aminotransferazy asparaginianowej |
| AZA | azathioprine, azatiopryna |
| BCS | Budd-Chiari Syndrome, zespół Budd-Chiari |
| BMI | body mass index, wskaźnik masy ciała |
| BOTW | Bydgoski Ośrodek Transplantacji Wątroby |
| CA 19-9 | cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9 |
| Ca-bloker | calcium bloker, bloker kanału wapniowego |
| CCC | carcinoma cholangiocellulare, rak dróg żółciowych |

| | |
|-------------------|--|
| CCL | Charlson Comorbidity Index |
| CEA | carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny |
| ChNS | choroba niedokrwienna serca |
| CirCom | cirrhosis Co-morbidity Index |
| CKD | chronic kidney disease, przewlekła choroba nerek |
| CRP | c-reactive protein, białko C–reaktywne |
| CsA | cyklosporyna |
| DAA | directly acting antivirals, leki bezpośrednio działające przeciwwirusowo |
| ECHO serca | echokardiografia |
| EF | ejection fraction, frakcja wyrzutowa |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej |
| EKG | elektrokardiografia |
| ESC | European Society of Cardiology, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne |
| FA | fosfataza alkaliczna |
| GGTP | gamma-glutamylotranspeptydaza |
| HBV | hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B |
| HCC | hepatocellular carcinoma, rak wątrobowokomórkowy |
| HCV | hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C |
| HDL | high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości |
| HIV | human immunodeficiency virus, ludzki wirus niedoboru odporności |
| HRS | hepatorenal syndrome, zespół wątrobowo-nerkowy |
| hsTnI | high sensitivity <i>troponin</i> I, troponina T wysokoczuła |

| | |
|--------------|--|
| ICN | inhibitor kalcyneuryny |
| IL | interleukina |
| INR | international normalized ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany |
| IVS | interventricular septum thickness, wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu |
| KCC | King's College Criteria, Kryteria College King's |
| KLO | Krajowa Lista Oczekujących |
| KM | kryteria mediolańskie |
| LDL | low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości |
| LK | lewa komora |
| LP | lewy przedsionek |
| LPV | left pulmonary vein, lewa żyła płucna |
| MAFLD | metabolic dysfunction associated fatty liver disease, metabolicznie zależna stłuszczeniowa choroba wątroby |
| MELD | model of end-stage liver disease |
| MMF | mykofenolan mofetilu |
| MW | marskość wątroby |
| NAFLD | nonalcoholic fatty liver disease, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby |
| NASH | nonalcoholic steatohepatitis, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby |
| NGAL | neutrophil gelatinase-associated lipocalin, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii |
| NO | nitric oxide, tlenek azotu |
| NT | nadciśnienie tętnicze |

| | |
|------------------|---|
| NT-proBNP | stężenie N-końcowego propeptydunatriuretycznego typu B |
| NW | niewydolność wątroby |
| OLT | orthotopic liver transplantation, ortotopowe przeszczepienie wątroby |
| PBC | primary biliary cirrhosis, pierwotna marskość żółciowa |
| PCT | prokalcytonina |
| PK | prawa komora |
| PLK | przerost lewej komory serca |
| POChP | przewlekła obturacyjna choroba płuc |
| PP | prawy przedsionek |
| PPW | program przeszczepiania wątroby |
| PSA | prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy |
| PSC | primary sclerosing cholangitis, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych |
| PT | prothrombin time, czas protrombinowy |
| RM | rezonans magnetyczny |
| RNA | ribonucleic acid, kwas rybonukleinowy |
| SBP | spontaneous bacterial peritonitis, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej |
| S-N | sercowo-naczyniowe |
| SPAP | systolic pulmonary artery pressure, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej |
| TAC | takrolimus |
| TAC Co | stężenie takrolimusu w surowicy krwi |
| TIPS | transjugular intrahepatic portosystemic shunt, przeszzyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe |

| | |
|------------|--|
| TNF | tumor necrosis factor, czynnik martwicy guza |
| TRV | tricuspid regurgitation velocity, maksymalna prędkość fali zwrotnej trójdzielnej |
| USA | United States of America, Stany Zjednoczone Ameryki |
| USG | ultrasonografia |
| WHO | World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia |
| WZW | wirusowe zapalenie wątroby |
| ZT | zespół transplantacyjny |

2. Wstęp

2.1. Historia zabiegów przeszczepiania wątroby w Polsce i na świecie

Pierwszy na świecie zabieg ortotopowego przeszczepienia wątroby (orthotopic liver transplantation - OLT) u człowieka przeprowadzono 1 marca 1963 roku w Uniwersytecie Colorado w Denver [1]. Operację tę, wówczas eksperyment medyczny, przeprowadził Thomas Starzl, przeszczepiając wątrobę od zmarłego dawcy 3-letniemu dziecku z atrezią dróg żółciowych. W wyniku krwotoku okołoperacyjnego dziecko zmarło. Przez kolejne lata w kilku niezależnych ośrodkach przeprowadzono wiele nieudanych prób OLT. Dopiero w 1967 roku Thomas Starzl wraz z zespołem przeprowadził pierwszy na świecie, udany zabieg OLT u dziecka z rakiem wątrobowokomórkowym (hepatocellular carcinoma - HCC), stosując własny, nowatorski schemat trójlekowej immunosupresji pooperacyjnej w postaci połączenia surowicy antylimfocytarnej, azatiopryny i prednizolonu [2]. Pierwszy udany OLT w Europie wykonał brytyjski chirurg Sir Roy Calne w 1968 roku, w szpitalu Addenbrookes w Cambridge [3].

Wysoka śmiertelność okołoperacyjna OLT wynikała głównie z powodu zaburzeń hemodynamicznych, powstałych na skutek konieczności zaklemowania żyły głównej dolnej oraz żyły wrotnej wątroby w celu usunięcia własnej wątroby biorcy. Przełomowe w transplantologii wątroby były lata 80. ubiegłego wieku, kiedy to opracowano i zastosowano bypass żylny-żylny z biopompą, łączący te dwa naczynia, dzięki czemu istotnie zredukowano śmiertelność okołoperacyjną. Urządzenie to pozwoliło utrzymać stabilność hemodynamiczną w trakcie zabiegu, co skutkowało mniejszą liczbą ciężkich powikłań okołoperacyjnych i pooperacyjnych [1].

Jednakże, pomimo rozwoju technik chirurgicznych i coraz lepszych wyników pooperacyjnych, głównym problemem nadal pozostawała nieskuteczna immunosupresja [4]. Bodźcem do uznania OLT jako metody leczniczej przez Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych Ameryki (United States of America - USA) były spektakularne efekty uzyskane po wprowadzeniu do leczenia immunosupresyjnego cyklosporyny (CsA) w 1983 roku, której zastosowanie istotnie wydłużyło żywotność przeszczepu i tym samym przeżywalność biorców [2].

W związku z niedoborem narządów w stosunku do ich zapotrzebowania Francuz Henri Bismuth z Villejuif w 1984 roku przeprowadził nowatorskie przeszczepienie fragmentu wątroby 10-letniemu chłopcu cierpiącemu na chorobę Baylera. Wątroba pochodząca od dorosłego dawcy zmarłego została poddana prawostronnej lobektomii, a lewy płąt wraz ze strukturami wrotnymi został przeszczepiony biorcy [5].

Pierwsza w Polsce próba OLT została wykonana w 1987 roku w Szczecinie przez zespół pana profesora Stanisława Zielińskiego. Natomiast pierwszy w Polsce tego typu udany zabieg,

z pozyskanym narządem od dawcy zmarłego, przeprowadzili u dziecka pan profesor Piotr Kaliciński oraz pan profesor Rudolf Pilchmayr z zespołem Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie w 1990 roku. U dorosłego OLT od zmarłego dawcy z sukcesem przeprowadzono w Polsce cztery lata później, wykonał go zespół pod kierownictwem pana profesora Andrzeja Karwowskiego w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby Akademii Medycznej w Warszawie [4].

Bydgoski Ośrodek Transplantacji Wątroby (BOTW), zwany dalej „Ośrodkiem” został zarejestrowany dnia 23 października 2015 roku - jest to jednocześnie data uzyskania przez niego akredytacji do prowadzenia zabiegów OLT od dawcy zmarłego. Program przeszczepiania wątroby (PPW) prowadzony jest przez Klinikę Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy, dalej zwaną „Kliniką”. Pierwszy zabieg OLT wykonano 27 stycznia 2017 roku. Pionierska operacja przebiegła bez powikłań, a biorczynią przeszczepu była 23-letnia kobieta z marskością wątroby (MW) na tle wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C.

Już od ponad 6 lat realizowany jest w Bydgoszczy PPW od dawców zmarłych. Do dnia 02.02.2023 roku przeprowadzono 46 zabiegów OLT (w tym 3 retransplantacje). W Ośrodku prowadzi się kompleksową kwalifikację biorców do OLT, leczenie powikłań po zabiegu (wczesnych i późnych), opiekę nad biorcami w przyklinicznej Poradni Transplantacji Wątroby. Interdyscyplinarny Zespół Transplantacyjny (ZT), złożony z chirurgów, internistów, lekarzy chorób zakaźnych, hepatologów, kardiologów, pulmonologów, anestezjologów i innych specjalistów aktywnie pogłębia wiedzę i umiejętności kliniczne, zwiększając doświadczenie ZT w dziedzinie transplantologii wątroby.

2.2. Przewlekłe choroby wątroby jako wskazanie do przeszczepienia wątroby

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby leczenie metodą OLT jest preferowane, gdy stadium choroby jest w fazie zaawansowanej i/lub schyłkowej niewydolności wątroby (NW), z nieodwracalnym uszkodzeniem hepatocytów w przebiegu choroby zasadniczej.

Poniżej wymieniono i skrótowo opisano choroby przewlekłe wątroby, prowadzące do schyłkowego stadium jej niewydolności.

Alkoholowa choroba wątroby (alcoholic liver disease - ALD) to zniszczenie hepatocytów na skutek systematycznego spożywania alkoholu w sposób stały lub w ciągach. Choroba może przebiegać pod różnymi postaciami, od łagodnego stłuszczenia po ciężkie zapalenie lub

zdekompensowaną MW. Na całym świecie, w tym także w Polsce, ALD stanowi obecnie najczęstsze wskazanie do OLT [6].

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus - HCV) doprowadza do niszczenia komórek wątroby, a w konsekwencji do ich włóknienia. Proces zapalny, wywołony przez infekcję HCV staje się dodatkowo istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma - HCC). Do zakażenia dochodzi bezpośrednio drogą krwionośną (przetoczenia zakażonej krwi) oraz pośrednio przez kontakt z zakażoną krwią. Progresa choroby jest powolna, jednak w większości przypadków prowadzi do MW. Dzięki temu, że nić RNA (ribonucleic acid, kwas rybonukleinowy) wirusa nie integruje się z genomem gospodarza powstały obecnie nowe leki bezpośrednio działające przeciwwirusowo DAA (directly acting antivirals), które z wysoką skutecznością prowadzą do jego skutecznej eradykacji. Z tego właśnie powodu zmniejsza się obecnie populacja pacjentów z WZW typu C jako wskazaniem do OLT w stosunku do wskazań sprzed ery rejestracji leków z grupy DAA [7].

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus - HBV) jest bardzo rozpowszechnioną na całym świecie chorobą wirusową, której jedynym rezerwuarem jest człowiek. Istnieją 3 drogi zakażenia HBV - krew i inne płyny ustrojowe, płciowa oraz okołoporodowa. Zakażenie predysponuje do MW oraz HCC. Aktualnie z niemałą skutecznością schyłkowa NW w przebiegu HBV jest leczona poprzez przeprowadzenie zabiegu OLT. Wczesne doświadczenia z OLT u chorych zakażonych HBV były niekorzystne. Prawie 100% chorych umierało z powodu uszkodzenia wątroby reaktywowanym zakażeniem HBV. Obecnie problemem jest więc skuteczna profilaktyka reinfekcji HBV w postaci kwalifikacji pacjentów do OLT z brakiem udokumentowanej replikacji wirusa oraz zalecanych przetoczeń ludzkiej immunoglobuliny przeciwko WZW typu B w połączeniu z analogami nukleozydów (entekawir, tenofowir). Należy podkreślić, że szczepienia przeciwko WZW typu B w znaczący sposób wpłynęły na zmniejszenie ilości zachorowań na WZW typu B, a co za tym idzie zmniejszyły odsetek MW na tle tej infekcji [8,9,10].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (autoimmune hepatitis - AIH) nie ma wyjaśnionej etiologii, charakteryzuje się obecnością krążących we krwi autoprzeciwciał przeciwko antygenom wątrobowym, zwiększonym stężeniem γ -globulin, zmianami histopatologicznymi miąższu wątroby w postaci martwicy kresowej oraz nacieków limfocytoplazmatycznych. Terapia immunosupresyjna spowalnia przebieg choroby, ale nie zawsze daje oczekiwane rezultaty, prowadząc w części przypadków do MW [11].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) to pojęcie obejmujące stany chorobowe, różniące się stopniem zaawansowania od stłuszczenia wątroby o różnym stopniu nasilenia poprzez jej zapalenie (stłuszczeniowe zapalenie wątroby, nonalcoholic steatohepatitis – NASH) aż do MW. NAFLD może również zwiększać ryzyko rozwoju HCC. Etiologia tego schorzenia nie jest do końca jasna, ale wyraźnie widoczny związek występowania zaburzeń metabolicznych u pacjentów z NAFLD tj. insulinooporność, cukrzyca typu 2 czy otyłość, pozwala twierdzić, iż w dużej mierze stany te przyczyniają się do postępu choroby. W badaniu histopatologicznym w zależności od etapu uszkodzenia obecne są liczne krople tłuszczu w hepatocytach, a w bardziej zaawansowanych postaciach nagromadzenie komórek zapalnych, uszkodzenie i martwica komórek wątroby. Skala występowania tego schorzenia jest olbrzymia, w zależności od regionu może ona dotyczyć nawet połowy społeczeństwa. W ostatnich latach wskazuje się na problem występowania NAFLD u osób z prawidłową masą ciała. Według ostatnich danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) po opracowaniu skutecznych terapii zakażeń HCV stłuszczeniowa choroba wątroby może stanowić główny czynnik rozwoju MW oraz wskazań do przeszczepienia tego narządu. W 2020 roku zaproponowano zmianę podejścia do diagnozowania i leczenia NAFLD [12]. Wiązało się to ze zmianą terminologii i dla pierwotnej postaci stłuszczeniowej choroby wątroby zaproponowano zmianę nazwy na stłuszczeniową chorobę wątroby, związana z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction associated fatty liver disease – MAFLD) [12].

Cholestatyczne choroby wątroby to zbiór schorzeń polegających na postępującym uszkodzeniu hepatocytów spowodowanym zastojem żółci. Głównym objawem jest żółtaczka spowodowana wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośrednio w surowicy krwi. Wyróżnia się kilka chorób cholestatycznych różniących się etiologią i przebiegiem. Marskość żółciowa pierwotna (primary biliary cirrhosis – PBC) to choroba o podłożu autoimmunologicznym, polegająca na uszkodzeniu wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Pierwotne sklerotyzujące zapalenie dróg żółciowych (primary sclerosing cholangitis – PSC) to schorzenie, którego etiologia nie jest jasna, wskazuje się zarówno predyspozycję genetyczną jak i przyczyny immunologiczne. U większości chorych z PSC współlistnieje nieswoiste zapalenie jelit, jednak nie zaobserwowano tej zależności w odwrotnym kierunku. W obrazie histopatologicznym wątroby obecne jest typowe włóknienie wokół dróg żółciowych. Do rozpoznania PSC wystarcza charakterystyczny obraz cholangiogramu w postaci naprzemiennych przewężeń i rozszerzeń dróg żółciowych, tworzących potocznie nazywane „paciorki”, stwierdzane w badaniu rezonansu magnetycznego (RM).

Obydwie wyżej opisane jednostki chorobowe, zaliczane do grupy cholestatycznych chorób wątroby, mogą prowadzić do MW oraz stanowią wskazanie do OLT [13].

Metaboliczne choroby wątroby uwarunkowane genetycznie to stosunkowo rzadko występujące schorzenia. Choroba Wilsona to dziedziczona recesywnie aberracja w chromosomie 13. Polega na nadmiernym wchłanianiu i upośledzonym wydalaniu jonów miedzi, przez co nadmiar tego pierwiastka jest magazynowany w organizmie, powodując tym samym postępujące uszkodzenie wielu narządów, w tym wątroby, prowadząc do jej skrajnej niewydolności. Hemochromatoza pierwotna to schorzenie spowodowane m.in. mutacją genu na chromosomie 6, dziedziczone recesywnie. Polega na nadmiernej resorpcji żelaza z jelita i nieprawidłowego magazynowania tego pierwiastka w komórkach m.in. wątroby, prowadząc do uszkodzenia hepatocytów i niewydolności tego narządu [14,15].

Zakrzepice żył wątrobowych, do których predysponuje przewlekła niewydolność krążenia u pacjentów obciążonych kardiologicznie z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, mogą prowadzić do przewlekającego się niedokrwienia hepatocytów, a w efekcie do MW. Wskazaniem do OLT może być również zespół Budda-Chiariego (Budd-Chiari Syndrome - BCS). BCS to rzadka patologia. Najwięcej jej przypadków jest notowanych w Azji Wschodniej i Afryce Południowej, gdzie dominuje jego postać wrodzona. W Europie przeważa postać wtórna, która może występować w związku z chorobami układu krwiotwórczego (czerwienica, zespoły mielodysplastyczne i inne), niektórymi nowotworami złośliwymi, układowymi chorobami tkanki łącznej (zespół antyfosfolipidowy, toczeń układowy, zespół Sjögrena i inne) oraz MW. BCS przebiega z triadą objawów tj. hepatomegalia, wodobrzusze oraz bóle brzucha. Występuje w postaci ostrej, podostrej i przewlekłej. W postaciach ostrych najczęściej konieczny jest zabieg OLT [16,17].

HCC to rozpowszechniony nowotwór wątroby, którego cechuje wysoka śmiertelność. Etiologia jego występowania jest złożona i nie do końca poznana, wiadomo jednak, że do wystąpienia HCC predysponują niektóre stany kliniczne. W krajach słabiej rozwiniętych zakażenie HCV i HBV sprzyja wczesnemu zachorowaniu na HCC. W krajach wysoko rozwiniętych większy wpływ na jego rozwój ALD. Istnieje wiele czynników zwiększających ryzyko rozwoju HCC m.in. substancje chemiczne przyjmowane w wysoko przetworzonej żywności, zanieczyszczenie środowiska, ale też predyspozycje genetyczne oraz choroby wrodzone [18].

Rak dróg żółciowych (carcinoma cholangiocellulare – CCC) to pierwotny nowotwór nabłonkowy wywodzący się z błony śluzowej dróg żółciowych. Dzieli się na wewnątrz-

i zewnątrzwątrobowy. Może rozrastać się w obrębie wątroby i prowadzić do jej niewydolności. Skutecznym leczeniem może być resekcja chirurgiczna nowotworowych guzów wątroby lub OLT [18].

Z uwagi na bogate unaczynienie wątroby staje się ona częstym miejscem przerzutowym innych nowotworów. Najczęstszym nowotworem, który daje przerzuty do wątroby jest rak jelita grubego. Inne nowotwory wtórne wątroby powstają w przebiegu raka żołądka, płuc, trzustki, piersi czy czerniaka [19]. Rola OLT w leczeniu przerzutów do wątroby pozostaje nadal dyskusyjna z uwagi na postęp ciągle rozwijających się metod leczenia zachowawczego.

Nowotwory łagodne są rzadkim wskazaniem do OLT. Najczęstszymi łagodnymi zmianami jest naczynek krwionośny wątroby, ogniskowy rozrost guzkowy, czy gruczolak wątrobowokomórkowy. OLT jest zwykle wskazany u pacjentów z zagrażającymi życiu powikłaniami, gdy nie można wykluczyć transformacji złośliwej lub gdy zmiany są rozsiane w miąższu wątroby [20,21].

Wielotorbielowatość wątroby jest chorobą uwarunkowana genetycznie i najczęściej jest manifestacją kliniczną wielotorbielowatości nerek i wątroby typu dorosłego. Cechuje ją obecność obszernych torbieli w obrębie miąższu wątroby. Pacjenci z zaawansowaną wielotorbielowatością wątroby cierpią w szczególności ze względu na znaczną wielkość wątroby, efekt ucisku na inne narządy jamy brzusznej (tzw. „efekt masy”) np. drogi żółciowe czy żyłę główną dolną. Jedynym skutecznym sposobem leczenia może być OLT [22]. W przypadku towarzyszącej niewydolności nerek do rozważenia pozostaje jednoczesne przeszczepienie nerki i wątroby.

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat zmieniały się w różnych krajach proporcje procentowe chorób, które stanowią wskazanie do OLT. W Europie wskazaniem do leczenia OLT w latach 2007 – 2017 była w 71,7% zdekompensowana MW o różnej etiologii, a w 28,3% HCC. Wśród przyczyn zdekompensowanej MW najliczniejszą grupą byli pacjenci z ALD (26,9%). Drugim co do częstości wskazaniem była MW na tle infekcji HCV (20,6%). Pozostałe wskazania do OLT z tego okresu przedstawiono w Tabeli 1. [23]. Dla porównania, w USA w latach 2003–2015 do zabiegu OLT z powodu schyłkowej MW zakwalifikowanych było 60,8%, a z HCC 39,2% [7]. W USA, odmiennie niż w Europie, najczęstszą etiologią chorób wątroby, będących wskazaniem do OLT w latach 2004 – 2013 było zakażenie HCV (35,2%), a na drugim miejscu ALD (18,3%) [24].

Jak wspomniano powyżej opisane statystyki uległy zmianie po wprowadzeniu w 2014 roku przełomowej terapii lekami z grupy DAA u chorych na WZW typu C. [25] Leki te wywołują

trwałą odpowiedź wirusologiczną ze skutecznością sięgającą nawet 95%. Działanie DAA polega m.in. na hamowaniu replikacji wirusowego RNA przez inhibitory polimerazy NS5A i NS5B lub przez hamowanie syntezy białek wirusa przez inhibitory proteazy NS3 i NS4A [26,27]. Od czasu wprowadzenia w Europie leczenia HCV lekami DAA doszło do zmniejszenia odsetka OLT z powodu HCV z 21,1% w 2014 roku do 10,6% w 2017 roku [23]. Mniej spektakularne wyniki terapii DAA opisano w USA, ale wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż do statystyki włączono krótszy okres stosowania DAA, tj. od 2014 do 2015 roku [7]. Tendencje jednak zostały zachowane, gdyż wyraźniejszy spadek OLT dla HCV w erze DAA (2013–2018) udokumentowano u pacjentów ze wskazaniem innym niż HCC, natomiast z HCC różnica ta była mniej istotna [28]. Równolegle jednak zaobserwowano wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do OLT z powodu NAFLD zarówno w Europie jak i USA [23,29].

Tabela 1. Wskazania w marskości do przeszczepiania wątroby w Europie w latach 2007-2017 (na podstawie danych z European Liver Transplant Registry Database) [23].

| Wskazanie do przeszczepienia wątroby | Częstość (%) |
|---|---------------------|
| Alkoholowa marskość wątroby | 26,9 |
| Wirusowe zapalenie wątroby typu C | 20,6 |
| Wirusowe zapalenie wątroby typu B | 9,8 |
| Cholestatyczne choroby wątroby | 9,5 |
| Autoimmunologiczna i kryptogenna marskość wątroby | 6,2 |
| Ostra niewydolność wątroby | 4,8 |
| Choroby metaboliczne | 3,2 |
| Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby | 2,8 |
| Guzy łagodne | 1,9 |
| Nowotwór złośliwy inny niż rak wątrobowokomórkowy | 1,5 |
| Rak wątrobowokomórkowy | 12,8 |

2.2.1. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby a rokowanie

Niezależnie od przyczyny choroby wątroby, będącej wskazaniem do OLT, podczas procesu kwalifikacji przyjmuje się zasadę, iż proces ten obejmuje tych pacjentów, u których naturalny przebieg choroby rokuje przeżycie krótsze niż jeden rok lub jego jakość znacznie utrudnia codzienne funkcjonowanie.

Stan kliniczny pacjenta z NW należy oceniać niezależnie od jej etiologii, gdyż kwalifikacja pacjenta do OLT powinna nastąpić w czasie, kiedy następstwa choroby wątroby nie rozwinęły się do tego stopnia, by bezpośrednio zagrażały jego życiu, ale również nie zbyt wcześnie, aby korzyści z tej procedury przeważały nad ryzykiem, związanym z zabiegiem operacyjnym i przewlekłą immunosupresją. Znajomość etiologii uszkodzenia wątroby pozwala jednak dodatkowo na oszacowanie rokowania co do długości życia, zarówno bez, jak i z przeszczepieniem narządu [30].

Rozpoznanie choroby wyjściowej również w istotny sposób zmienia podejście do procesu kwalifikacji. Przykładem są chorzy z HCC, onkologiczny czynnik etiologiczny uszkodzenia wątroby warunkuje inne schematy postępowania medycznego z pacjentem.

Podsumowując, należy podkreślić, że decyzja o zakwalifikowaniu chorego do OLT jest wypadkową choroby wyjściowej wątroby, zaawansowania niewydolności tego narządu i/lub jego uszkodzenia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Odrębnym tematem jest ostre uszkodzenie wątroby i jej ostra niewydolność (acute liver failure - ALF) jako wskazanie do OLT. Zostanie ona omówiono w kolejnym podrozdziale.

2.3. Powikłania marskości wątroby jako wskazanie do przeszczepienia wątroby

2.3.1. Krwawienia z przewodu pokarmowego

W MW zaburzenie prawidłowej struktury naczyniowej narządu powoduje nadciśnienie wrotne, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju krążenia obocznego wrotno-układowego. Z powodu przepiętnienia naczyń krwionośnych powstają żylaki przełyku, gastropatia wrotna, poszerzenie siatki naczyń krwionośnych jelita cienkiego i grubego czy żylaki odbytu. Wzrasta znacząco ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, u chorych z MW najczęściej krwawienia dotyczą górnego jego odcinka. W celu zapobiegania krwawieniom prowadzi się profilaktykę, stosując nieselektywny β -bloker oraz systematyczny nadzór endoskopowy. W razie wskazań przeprowadza się zapobiegawcze opaskowanie żylaków przełyku. W niektórych przypadkach wytwarza się przezżylnie śródwątrobowe zespolenie wrotno-

systemowe. Nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego niepoddające się leczeniu są wskazaniem do OLT [31].

2.3.2. Wodobrzusze

Następstwem zwiększonego ciśnienia w żyły wrotnej jest gromadzenie się płynu puchlinowego w jamie otrzewnej. Zwiększone wydzielane wazodilatatorów - tlenku azotu (nitric oxide - NO) czy prostaglandyn w nadciśnieniu wrotnym powoduje rozszerzenie systemowego i trzewnego łożyska naczyniowego, obniżenie ciśnienia systemowego, a w konsekwencji wtórny hiperaldosteronizm i retencję sodu oraz wody. Dodatkowym mechanizmem jest hipoalbuminemia, obniżenie ciśnienia onkotycznego, doprowadzające do przesiąkania płynu z krążenia trzewnego do jamy otrzewnej.

Wodobrzusze leczy się zachowawczo, stosując leki moczopędne, w tym te będące antagonistą receptorów aldosteronu. W narastającym, opornym wodobrzuszu stosuje się powtarzalne paracentezy, do rozważenia pozostają metody leczenia operacyjnego nadciśnienia wrotnego tj. omijające zespolenie wrotno-systemowe (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt) oraz ewentualna kwalifikacja do OLT [31].

Spontaniczne zapalenie otrzewnej (spontaneous bacterial peritonitis - SBP) jest to zapalenie otrzewnej u chorych z wodobrzuszem, będące wynikiem zakażenia płynu w puchlinowego bez widocznego źródła tego zakażenia. Kluczowym patomechanizmem jest translokacja bakteryjna. Jest to proces, w którym zarówno żywe, jak i nieżywotne bakterie jelitowe oraz ich produkty przemiany materii przekraczają barierę błony śluzowej jelita, infekując krezkowe węzły chłonne, skąd dostają się do krwioobiegu, a następnie do płynu puchlinowego. SBP jest poważnym powikłaniem u pacjentów z MW, cechującym się wysoką śmiertelnością, dlatego po pierwszorazowym przebyciu SBP należy rozważyć OLT z uwagi wysokie ryzyko nawrotu SBP i pogorszenie rokowania [32].

2.3.3. Zespół wątrobowo-nerkowy

Zespół wątrobowo-nerkowy (hepatorenal syndrome - HRS) został zdefiniowany jako zaburzenie czynności nerek, spowodowane zmniejszoną ich perfuzją z powodu zmian hemodynamicznych w krążeniu tętniczym oraz nadmierną aktywnością endogennych układów wazoaktywnych. Początkowo sądzono, że jest to jedynie czynnościowe zaburzenie funkcji nerek u chorych z MW, rozwijające się w wyniku skurczu naczyń nerkowych [33].

W obliczu współczesnych badań i doniesień w literaturze postawiono hipotezę, że

wspólne ogniwo, łączące wątrobę i nerki to stan zapalny, przebiegający przy współdziałaniu licznych mediatorów zapalnych. Są to interleukiny (IL): IL-17, IL-18, TNF (tumor necrosis factor – czynnik martwicy guza), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin). Mają one potencjalny wpływ na jednoczesną destrukcję obu narządów i mogą być w głównej mierze odpowiedzialne za powstawanie HRS. Ta hipoteza potwierdzałaby nowe spojrzenie na patofizjologię HRS, w której prawdopodobnie to właśnie tło zapalne może stanowić główną oś powstawania HRS, a nie, jak wcześniej sądzono jedynie zmiany wolemii i hemodynamiki unaczynienia obu narządów. HRS występuje głównie w przebiegu zaawansowanej MW oraz innych ciężkich zaburzeń funkcji tego narządu, również jest obserwowany po OLT [34,35,36]. Historycznie wyróżnia się dwa typy HRS: typ 1 – odpowiada obrazowi ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury - AKI), oraz typ 2 – odpowiada przewlekającemu się uszkodzeniu nerek o łagodniejszym przebiegu.

Dowodem na konieczność zmian spojrzenia na patofizjologię HRS jest opublikowanie w 2019 roku nowego stanowiska ekspertów, sugerującego zmianę nazwy dla HRS-1 na HRS-AKI, a HRS-2 na HRS-CKD (chronic kidney disease) [34].

Leczeniem HRS z wyboru jest zabieg OLT. Do czasu zabiegu wdraża się terapię zachowawczą.

Dobre wyniki uzyskuje się po zastosowaniu terlipresyny.

2.3.4. Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa to zespół chorobowy złożony z zaburzeń neuropsychiatrycznych, spowodowany gromadzeniem się w organizmie produktów przemiany związków azotowych w wyniku NW. Nasilenie objawów neurologicznych w postaci dysfunkcji motorycznej, zaburzeń czucia, wydłużeniu czasu reakcji na bodziec oraz psychiatrycznych np. upośledzenie stanu intelektualnego, zmiana zachowania czy omamy, jest różne u różnych pacjentów. Wystąpienie u chorego z NW objawów encefalopatii wątrobowej jest złym rokowniczo czynnikiem, obciążonym wysoką śmiertelnością przekraczającą 50% w ciągu roku. Jedną z metod terapeutycznych o najwyższej skuteczności jest OLT [31].

2.3.5. Zespół wątrobowo-płucny

Zespół wątrobowo-płucny to zmiany, polegające na rozszerzeniu naczyń krwionośnych krążenia płucnego u pacjentów z MW, najczęściej przy współistniejącym nadciśnieniu wrotnym. Wazodylatacja spowodowana jest zwiększoną produkcją i wydzielaniem związków

rozszerzających naczynia krwionośne m.in. NO. W wyniku szybszego przepływu krwi przez naczynia włosowate, wzrostu gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego oraz powstawanie anastomoz tętniczo-żylnych mikrokrążenia płucnego dochodzi do zaburzeń wymiany gazowej, czego efektem jest spadek utlenowania krwi tętniczej. Powstająca w tym mechanizmie hipoksemia istotnie pogarsza rokowanie. Jedynym udowodnionym skutecznym leczeniem zespołu wątrobowo-płucnego jest zabieg OLT [31,37].

2.3.6. Uporczywy świąd skóry

Cholestaza to zastój żółci w wyniku uszkodzenia wątroby. U sporej części pacjentów z MW wskutek narastania stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi nasila się świąd skóry, który zwiększa swoją intensywność wraz ze wzrostem temperatury ciała – po kąpieli, pod przykryciem. Objaw może być na tyle silny, że staje się trudny do zniesienia dla pacjenta. Uporczywy świąd skóry niepoddający się leczeniu objawowemu jest wskazaniem do OLT [31].

2.3.7. Zespół wyniszczenia

Postępująca utrata masy ciała i osłabienie u chorych z przewlekłą NW jest często skutkiem niedożywienia białkowo-energetycznego. Zespół wyniszczenia występuje u większości pacjentów z MW i wiąże się z cięższym przebiegiem powikłań oraz gorszym rokowaniem. Jedną z głównych przyczyn tego stanu są zaburzenia metabolizmu wątrobowego białek, węglowodanów i tłuszczów. U pacjentów z MW ilość glikogenu w wątrobie jest znacznie mniejsza niż u zdrowego człowieka przez co organizm w celu utrzymania homeostazy energetycznej czerpie energię ze źródeł pozawątrobowych, m.in. z tkanki mięśniowej. Rozwój zespołu wyniszczenia potęguje też zmniejszona ilość przyjmowanych pokarmów. Pacjenci z MW często nie odczuwają łaknienia, mają zaburzone poczucie smaku, z uwagi na restrykcje dietetyczne tj. ograniczenie przyjmowania soli i wody zgłaszają skargi na niechęć do spożywania pokarmów [38].

2.4. Przeszczepianie wątroby ze wskazań nagłych

ALF to szybkie pogorszenie czynności wątroby u pacjentów bez wcześniejszego wywiadu co do choroby wątroby i/lub jej marskości, w okresie 26 tygodni poprzedzających zachorowanie. Rozpoznanie ALF można postawić wtedy, gdy uszkodzenie wątroby prowadzi w ciągu <26 tygodni do rozwinięcia objawów encefalopatii wątrobowej i zaburzeń osoczowych czynników

krzepnięcia krwi, wyrażonych za pomocą międzynarodowego czynnika znormalizowanego (international normalized ratio - INR) $>1,5$. Do najczęstszej etiologii ALF w Polsce, jak i całej Europie i USA, zalicza się przypadkowe lub celowe zatrucie paracetamolem. Istnieje wiele innych substancji, mogących być przyczyną ALF, jednym z bardziej powszechnych jest zatrucie amanityną w wyniku przypadkowego spożycia muchomora sromotnikowego (*Amanita phalloides*), który z wyglądu jest podobny do jadalnych grzybów takich jak czubajka kania (*Macrolepiota procera*) czy gąska zielonka (*Tricholoma equestre*). Zatrucie tym grzybem prowadzi do piorunującej ALF i nierzadko jedynym skutecznym sposobem leczenia jest OLT. Typowymi zaburzeniami w badaniach laboratoryjnych u pacjenta rozwijającego ALF jest wystąpienie wysokich wartości transaminaz z przewagą aminotransferazy alaninowej (alanine aminotransferase - ALT) nad aminotransferazą asparaginianową (aspartate aminotransferase - AST), zaburzenia krzepnięcia, kwasica metaboliczna, niewydolność nerek. W kwalifikacji do OLT w ALF wykorzystuje się kryteria King's College (King's College Criteria - KCC) oraz kryteria Clichy. Zostaną one podane w rozdziale 2.5.5. [39,40,41,42].

2.5. Ogólne zasady kwalifikacji do przeszczepiania wątroby

Kwalifikacja pacjenta do OLT jest złożonym i skomplikowanym procesem przeprowadzanym przez interdyscyplinarny zespół specjalistów różnych dziedzin medycyny, którego celem jest szczegółowe określenie stanu klinicznego pacjenta, ocena wskazań i przeciwwskazań do OLT, oszacowanie ryzyka okołoperacyjnego oraz związanego z tym rokowania. ZT złożony jest z transplantologów, chirurgów, anestezjologów, internistów, hepatologów, koordynatora transplantacyjnego, transfuzjologa oraz specjalistów pokrewnych dziedzin medycyny. Zespół ten we współpracy z konsultantami tj. kardiologami, pulmonologami, psychiatrami, gastroenterologami, laryngologami, okuliściami, neurologami, lekarzami dentyści i inni, podejmuje wspólną decyzję o kwalifikacji chorego do zabiegu OLT. Po ostatecznym zakwalifikowaniu pacjenta podczas konsylium interdyscyplinarnego biorca jest zgłaszany przez koordynatora transplantacyjnego do „Poltransplantu” i wpisywany na Krajową Listę Oczekujących (KLO).

W BOTW w oparciu o obowiązujące standardy oraz z wykorzystaniem doświadczeń Ośrodka w procesie kwalifikacji do OLT, powstały własne algorytmy postępowania, ciągle podlegające modyfikacjom i udoskonalaniu.

W przypadku zgłoszenia potencjalnego dawcy koordynatorowi transplantacyjnemu ds. OLT wdraża się algorytm postępowania, nazwany „Białą Księgą” i opracowany przez pana prof. dr

hab. n. med. Macieja Słupskiego. W dokumencie tym zawarte są czynności oraz ramy czasowe, jakich należy przestrzegać, aby droga przeszczepu od dawcy do biorcy była jak najszybsza i jak najlepiej skoordynowana.

W procesie kwalifikacji biorcy do OLT, dla wymiernej i ujednocionej oceny choroby wątroby, jej zaawansowania i rokowania, stosuje się powszechnie w praktyce klinicznej proste narzędzia w postaci skali i wzorów kalkulacyjnych, które pokrótce omówiono w poniższym podrozdziale.

2.5.1. Skala Childa-Turcotte'a-Pugha

Skala Childa-Turcotte'a-Pugha została wprowadzona do praktyki klinicznej w 1964 roku przez Charles Gardner Child i Jeremiah George Turcotte. Z upływem czasu została ona zmodyfikowana i ulepszona, jest nadal prostym i wygodnym narzędziem, stosowanym do oceny rokowania, tj. przeżycia 1-, 5- i 10-letniego oraz konieczności OLT u pacjentów z MW. Na podstawie kryteriów laboratoryjnych oznaczanych w surowicy: stężenia bilirubiny całkowitej, albuminy, czasu protrombinowego (prothrombin time - PT) i INR oraz kryteriów klinicznych tj. obecność wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej, oblicza się liczbę punktów, które kwalifikują pacjenta do odpowiedniej grupy. Skalę tę przedstawiono w Tabeli 2. Pacjenci z grup B oraz C to chorzy, dla których stopień zaawansowania MW jest wskazaniem do przeszczepienia narządu [43]. Pacjenci z grupy A są rozpatrywani jako potencjalni biorcy OLT w przypadku uporczywego świądu, miastonii, krwawienia z przewodu pokarmowego, opornego wodobrzusza, wyniszczenia.

Tabela 2. Skala Child-Turcotte-Pugh [44].

| Czynnik kliniczny lub laboratoryjny | Punkty | | |
|---|--|-----------------------|---------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Encefalopatia | brak | stopień 1 – 2 | stopień 3 – 4 |
| Wodobrzusze (stopień) | brak lub (1) | umiarkowane (2) | napięte (3) |
| Bilirubina całkowita w surowicy krwi (mg/dl) [μmol/l] | (<2) [<lt;34,2]< td=""> <td>(2 – 3) [34,2 – 51,3]</td> <td>>3 [>51,3]</td> </lt;34,2]<> | (2 – 3) [34,2 – 51,3] | >3 [>51,3] |
| Albumina (g/dl) | >3,5 | 2,8 – 3,5 | <2,8 |

| | | | |
|---|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| Czas protrombinowy (wartość ponad normę w sekundach)/INR | 1 – (<4) / <1,7 | 4 – 6 / 1,7 – 2,3 | >6 / >2,3 |
| Bilirubina całkowita (mg/dl) [μmol/l] | (<4) [<68,4] | (4 – 10) [68,4 – 171] | (>10) [>171] |
| Ocena skali: 5-6 pkt → grupa A – skompensowana choroba wątroby. 7-9 → grupa B – miernie nasiloną chorobą wątroby. 10-15 → grupa C – zdekompensowana choroba wątroby. | | | |

INR – international normalized ratio

2.5.2. Skala Model of End-Stage Liver Disease (MELD/MELD-Na)

Ciężkość oraz rokowanie przewlekłej choroby wątroby określa się również przy pomocy skali MELD lub jej zmodyfikowanej formy, uwzględniającej stężenie sodu w surowicy krwi (MELD-Na). Jest to skala służąca ocenie ryzyka zgonu w ciągu 90 dni. W niektórych krajach używa się jej do ustalania priorytetów alokacji narządów do przeszczepienia [45]. Do obliczenia sumarycznej liczby punktów na podstawie równania matematycznego uwzględniane jest osoczowe stężenie bilirubiny całkowitej, kreatyniny, sodu oraz INR. Zakres punktacji wynosi od 6 do 40 pkt. Liczba punktów >26 stanowi wskazanie do transplantacji w trybie pilnym, a wynik ≥40 świadczy o niepomyślnym rokowaniu i szacuje ponad 70% ryzyko zgonu w tym okresie. U dzieci do 12 r. ż. stosuje się odpowiednio skalę pediatryczną. Jednak skala MELD nie może być stosowana u wszystkich kandydatów do OLT. Odstępstwo od tej reguły stanowią pacjenci z HCC, gdyż mimo pilnego wskazania do OLT z powodu choroby nowotworowej wątroby, wynik MELD jest u nich przeważnie stosunkowo niski w porównaniu do grupy pacjentów bez HCC, będących biorcami OLT [46,47].

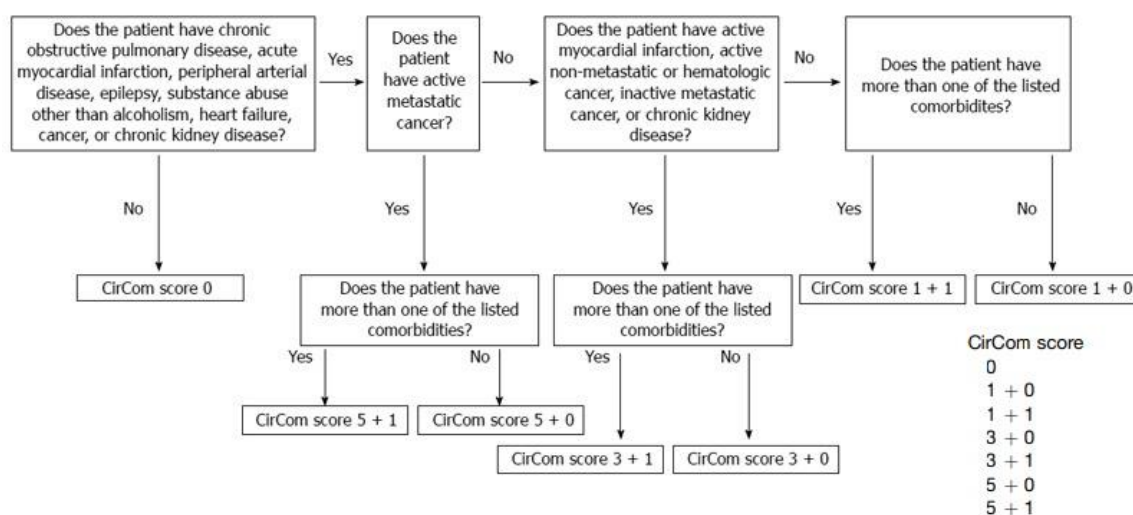
Odmienne aspekty kwalifikacji biorców wątroby z HCC zostaną omówione w dalszej części rozdziału.

2.5.3. Współchorobowość a przeszczepianie wątroby - Cirrhosis Co-morbidity Index

Cirrhosis Co-morbidity Index (CirCom) to systemem punktacji chorób współistniejących stworzony dla pacjentów z MW w celu określenia wpływu chorób towarzyszących na ostateczne

rokowanie. W tym celu, na podstawie badania przeprowadzonego na niemal 13 tysiącach duńskich pacjentów z MW, opracowano nową skalę współchorobowości o nazwie CirCom [48]. W pracy tej wsparto się znaną od lat 80. skalą Charlson Comorbidity Index (CCI) [49].

Wybrano 9 najczęściej występujących chorób u pacjentów w momencie rozpoznania MW. Ponad połowa badanych chorych miała przynajmniej jedną z nich. Wynik CirCom zależy od samej obecności, zaawansowania i liczby chorób towarzyszących spośród określonych 9 – szczegóły podano na Rycinie 1. Wyniki prognostyczne indeksu CirCom porównywano z CCI. Wykazano, że wynik CirCom dla chorych z MW ma wyższą wartość rokowniczą i lepszą przewidywalność śmiertelności niż CCI [48].



Rycina 1. Schemat obliczania wyniku indeksu CirCom [48].

2.5.4. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

U chorych z HCC zabieg OLT jest metodą z wyboru leczenia choroby nowotworowej wątroby. Kwalifikację do OLT prowadzi się m.in. z zastosowaniem kryteriów mediolańskich (KM) lub rozszerzonych kryteriów Uniwersytetu San Francisco, które przedstawiono w Tabeli 3. Opierają się one w głównej mierze na liczbie i rozmiarze zmian w wątrobie. Przyjmuje się, że pacjenci spełniający KM lub rozszerzone kryteria Uniwersytetu San Francisco kwalifikują się do OLT z powodu HCC. Definicja ta na przestrzeni lat była modyfikowana, uzupełniana w oparciu o kolejne dowody naukowe [50,51].

Tabela 3. Kryteria mediolańskie [52] i rozszerzone kryteria Uniwersytetu San Francisco [51].

| | Definicja |
|--|--|
| Kryteria mediolańskie | Pojedyncze ognisko HCC wielkości $\leq 5\text{cm}$, lub 2-3 zmiany o wielkości $\leq 3\text{cm}$, bez naciekania naczyń i/lub przerzutów pozawątrobowych |
| Rozszerzone kryteria Uniwersytetu San Francisco | Jedna zmiana o typie HCC $<6,5\text{cm}$, lub maksymalnie 3 zmiany, każda o średnicy $\leq 4,5\text{cm}$, lub łączna średnica zmian $\leq 8\text{cm}$, lub brak informacji o inwazji naczyniowej i obecności ognisk przerzutowych |

HCC - rak wątrobowokomórkowy

2.5.5. Kwalifikacja do OLT pacjentów z AFL

Pacjentów z ALF kwalifikuje się do operacji z wykorzystaniem kryteriów Clichy, opartych na poziomie czynnika V (%) i obecności encefalopatii, jednak głównymi wskaźnikami kwalifikacji są tu kryteria KCC. Charakteryzują się wysoką pozytywną wartością predykcijną niepowodzenia terapeutycznego oraz koniecznością OLT (ok. 80% w ALF indukowanej paracetamolem i ok. 80% bez paracetamolu) oraz negatywną (ok. 70% w ALF wywołanym paracetamolem vs ok. 30% w ALF bez paracetamolu). Analizowane parametry są proste, zwykle standardowo oznaczane u każdego z pacjentów z ALF i wykonywane na całym świecie [53]. Kryteria Clichy i KCC pokazano w Tabeli 4.

Tabela 4. Kryteria King's College oraz Kryteria Clichy [54].

| Kryteria King's College | |
|--|---|
| Zatrucie paracetamolem | Inna etiologia |
| pH krwi tętniczej $<7,3$ <u>lub</u> encefalopatia wątrobowa 3 lub 4 stopnia, INR $>6,5$ i kreatynina $>3,4\text{g/dl}$ | INR $>6,5$ <u>lub</u> ≥ 3 z poniższych: - etiologia nie WZW/polekowa - wiek $<10\text{lat}$ lub $>40\text{lat}$ |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | - żółtaczka poprzedzająca encefalopatię na więcej niż 7dni - bilirubina całkowita >18mg/dl - INR>3,5 |
| Kryteria Clichy | |
| Aktywność czynnika V | |
| Wiek>30lat | ≤20% |
| Wiek<30lat | ≤30% |
| Stopień encefalopatii wątrobowej ≥III | |

INR - international normalized ratio; **WZW** – wirusowe zapalenie wątroby

2.6. Przeciwwskazania do OLT

W weryfikacji chorych do ewentualnego zabiegu OLT bardzo ważną rolę odgrywają przeciwwskazania. Ze względu na niewystarczającą pulę narządów do przeszczepienia od dawców zmarłych oraz wysokie ryzyko zabiegu OLT przeciwwskazania powinny być szczegółowo rozpatrywane, diagnozowane i restrykcyjnie przestrzegane. Dzieli się je na bezwzględne (takie, które kategorycznie wykluczają potencjalnego biorcę, gdyż OLT najpewniej nie zmieni rokowania) oraz względne, czyli możliwe do zaakceptowania w sytuacji dużego doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. Przeciwwskazania do OLT przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby.

| Przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby. | |
|--|---|
| Bezwzględne | Względne |
| <ul style="list-style-type: none"> • Brak wskazań • Aktywna choroba nowotworowa tocząca się poza wątrobą • Ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe • Ciężka niewydolność serca | <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany wiek chorego • Rak wychodzący z dróg żółciowych • Zakażenie wirusem HIV • Zakrzepica żyły wrotnej |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niewydolność oddechowa • Aktywne uzależnienia od alkoholu i środków psychoaktywnych • Bezdomność, brak ubezpieczenia • Zmienności anatomiczne uniemożliwiające przeszczepienie wątroby • Nieodwracalne uszkodzenia mózgu powodujące brak współpracy w okresie potransplantacyjnym • Masywna zakrzepica naczyń wrotnych i kręzkowych | <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie wirusem HBV w fazie z wiremiami $>10^5$ IU/ml • Rak wątrobowokomórkowy wykraczający poza kryteria mediolańskie |
|---|---|

HIV – human immunodeficiency virus; **HBV** – hepatitis B virus

W procesie kwalifikacji do OLT istotną uwagę poświęca się problemom infekcji miejscowych i ogólnoustrojowych, gdyż chorzy z MW po OLT są szczególnie narażeni na rozwój i ciężki przebieg zakażeń. Jak już wcześniej opisywano, jednym z takich problemów jest SBP, wywołane najczęściej przez bakterie Gram-ujemne, w tym głównie *Escherichia coli*. Do translokacji bakteryjnej ze światła jelita cienkiego dochodzi w przebiegu zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. SBP rozwija się jako efekt zmian w funkcjonowaniu układu pokarmowego u pacjentów z MW. Zwolniony pasaż treści pokarmowej, obniżona produkcja kwasu żołądkowego i soku trzustkowego oraz zmniejszona zawartość kwasów żółciowych w żółci sprzyjają nadmiernemu namnażaniu się bakterii i ich zmianom jakościowym. Ponadto towarzyszy temu produkcja mediatorów zapalnych, które osłabiają barierę jelitową dla bakterii [55,56,57].

Pacjenci po OLT są poddawani wysokim dawkom leków immunosupresyjnych, dlatego przed operacją dokłada się wszelkich starań aby usunąć potencjalne ogniska infekcji. Szereg badań mikrobiologicznych, konsultacji specjalistycznych ma na celu zmniejszenie ryzyka ciężkiej sepsy. Intensywna immunosupresja oraz osłabienie układu immunologicznego chorego poddanego OLT zwiększa ryzyko zakażeń oportunistycznych. Dlatego ważne jest, aby ośrodki transplantacji wątroby miały skuteczne podejście do profilaktyki, które opiera się na przewidywanym ryzyku infekcji, lokalnych wzorcach oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe i nadzorcze epidemiczne [58].

W procesie kwalifikacji wykonywanych jest szereg badań laboratoryjnych, endoskopowych, kardiologicznych, obrazowych, molekularnych, bakteriologicznych i innych, po to, aby uzyskać jak najszerszy i najdokładniejszy obraz kliniczny pacjenta. Jest to konieczne do jak najdokładniejszej oceny korzyści, płynących z zabiegu OLT dla biorcy przeszczepu, jak również odpowiedzialne zarządzanie wciąż niewystarczającą ilością narządów do przeszczepienia dla potrzebujących biorców.

Wypracowane w BOTW schematy i algorytmy kwalifikacji do OLT, stosowane w codziennej praktyce lekarskiej celem oceny wskazań, przeciwwskazań do OLT oraz minimalizujące ryzyko powikłań po zabiegu zostaną zaprezentowane w późniejszych rozdziałach pracy.

3. Cel pracy

Celem pracy była analiza algorytmów diagnostycznych, stosowanych w trakcie procedury kwalifikacji biorców do OLT w BOTW w latach 2017-2021 oraz ocena ich wpływu na wyniki po przeszczepieniu tego narządu.

3.1. Cele szczegółowe

1. Określenie wpływu zastosowania wystandaryzowanego, zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego opracowanego w BOTW na śmiertelność i wskaźnik przeżycia populacji pacjentów po OLT.
2. Ocena przydatności i wpływu na redukcję ryzyka s-n (sercowo-naczyniowe) opracowanego w BOTW algorytmu diagnostyki kardiologicznej.
3. Próba zainicjowania prac między ośrodkowych nad opracowaniem jednolitych wytycznych na terenie kraju w procesie kwalifikacji do OLT, ułatwiających wymianę doświadczeń, prowadzenie wspólnych prac badawczych oraz przydatnych w codziennej praktyce lekarskiej.

4. Materiał, Metody

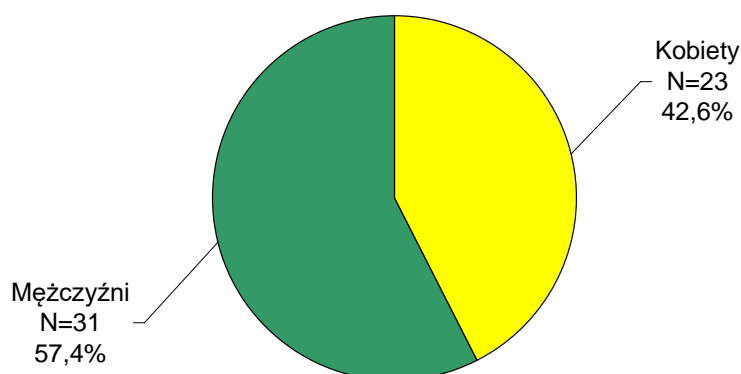
Badaniami objęto pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i/lub postępującą NW, będących pod kontrolą BOTW, funkcjonującego przy Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy (kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Słupski). Analizowano dane pacjentów, którzy przeszli kwalifikację do OLT w okresie od początku działalności Ośrodka tj. od stycznia 2017 roku do 31 stycznia 2021 roku. Badaniem objęto również okres hospitalizacji pacjentów w czasie przeprowadzanych zabiegów OLT oraz obserwację przebiegu choroby po OLT w przyklinicznej Poradni Transplantacji Wątroby.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (KB 131/2023, dnia 21 marca 2023 roku, Aneks z dnia 25 kwietnia 2023 roku).

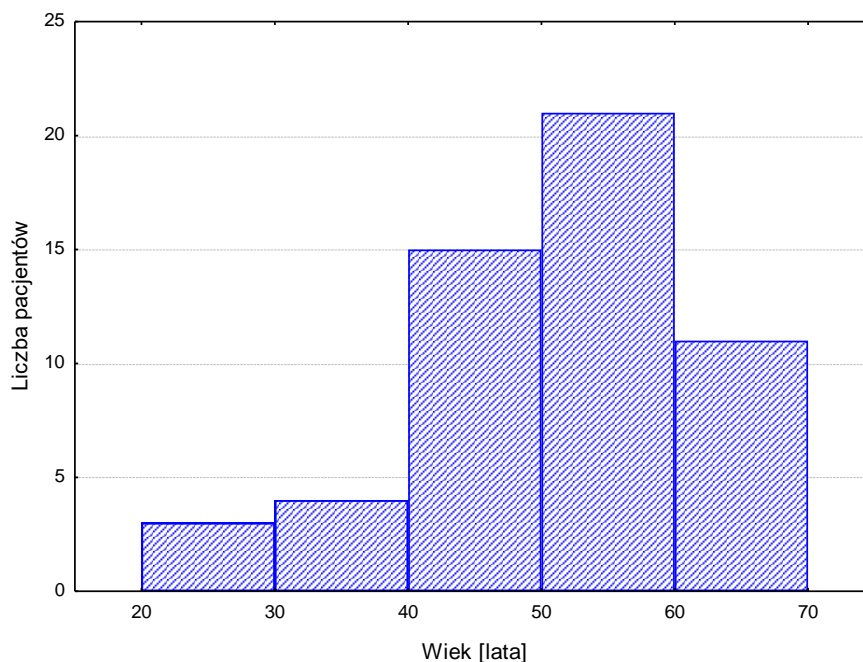
4.1. Materiał

4.1.1. Badana grupa pacjentów

Badaną grupę stanowiło 54 pacjentów, w tym 23 kobiety i 31 mężczyzn (Rycina 2). Wiek pacjentów wynosił od 25 do 70 lat, średnia wieku $51,3 \pm 10,6$ lat. Rozkład wieku przedstawiono na Rycinie 3. Średni wiek kobiet wynosił $53,2 \pm 12,4$ lat i nie różnił się statystycznie od średniego wieku mężczyzn, wynoszącego $50,0 \pm 9,0$ lat ($p=0,2751$).



Rycina 2. Rozkład grupy badanej względem płci.



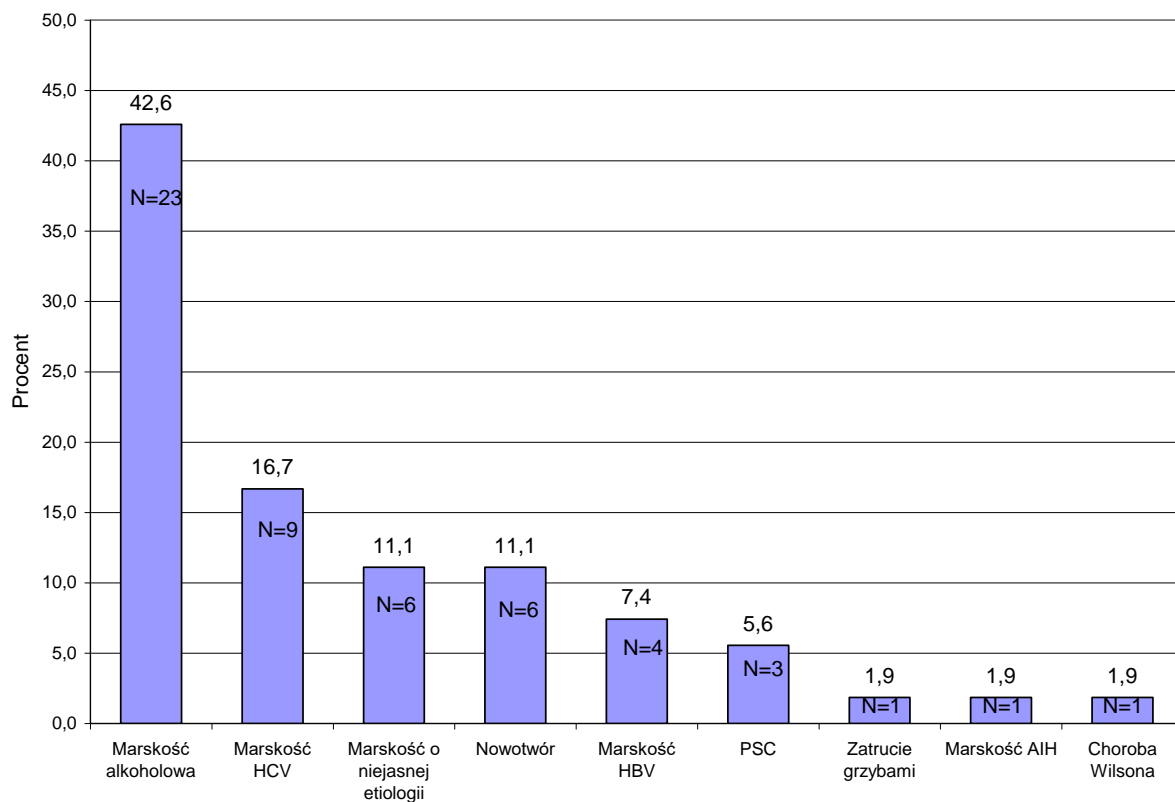
Rycina 3. Rozkład wieku w badanej grupie.

Spośród 54 osób poddanych ocenie przy kwalifikacji do OLT najliczniejszą grupę stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną MW alkoholową (42,6%) i pozapalną w przebiegu infekcji HCV - 16,7% (Rycina 4). Problem interpretacji do jakiej grupy przyczyn NW zaliczyć chorych z większą niż jednym czynnikiem etiologicznym MW rozwiązano wzorując się na pracy Belli i wsp. z 2018 roku, według której tacy pacjenci zostali pogrupowani według rankingu: 1) WZW typu C, 2) WZW typu B, 3) ALD [23].

W badanej grupie 28 (51,9%) pacjentów deklarowało nadużywanie alkoholu w przeszłości, a 18 (33,3%) pacjentów palenie papierosów.

Cukrzyca występowała u 16 (29,6%) osób, a nadciśnienie tętnicze (NT) u 20 (37,0%) osób. W tym u 8 (14,8%) chorych cukrzyca występowała łącznie z NT.

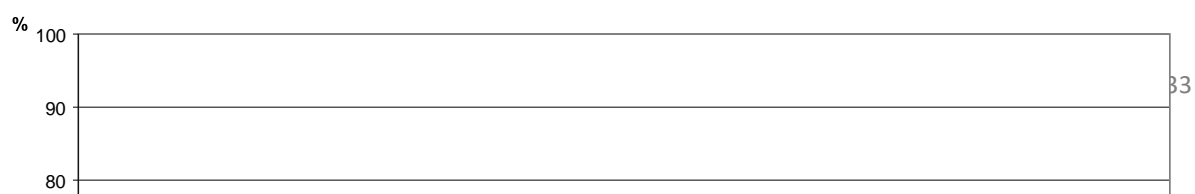
Dodatni posiew moczu (powyżej 10^5 kolonii/ml) stwierdzono u 9 (16,6%) pacjentów, a nosicielstwo *Staphylococcus aureus* w wymazie z nosa lub gardła u 25 (46,3%) pacjentów.



Rycina 4. Przyczyna marskości wątroby w badanej grupie.

HCV - hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C; **HBV** - hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B; **PSC** - primary biliary cirrhosis, pierwotna marskość żółciowa; **AIH** - autoimmune hepatitis, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Na Rycinie 5 przedstawiono procentowy udział chorych, przyjmujących poszczególne grupy leków.



Rycina 5. Procentowy udział pacjentów przyjmujących poszczególne grupy leków.

Ca-bloker - calcium bloker, bloker kanału wapniowego; **ACEI** - angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny.

4.2. Metody

Przeprowadzono badanie retrospektywne w oparciu o dane medyczne z historii chorób zapisanych w wersji elektronicznej w systemie „OpenCare Gabinet” Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy.

4.2.1. Zasady kwalifikacji pacjentów do przeszczepienia wątroby.

Do badania zakwalifikowano osoby pełnoletnie (≥ 18 roku życia), niezależnie od płci i rasy. Wszyscy objęci badaniem to pacjenci z zaawansowaną, ciężką chorobą wątroby, nierokującą wyleczenia farmakoterapią.

W BOTW od maja 2019 roku wprowadzono zmodyfikowany system kwalifikacji, dzieląc ją na dwa etapy. Pierwszy etap odbywał się na poziomie przyklinicznej Poradni Transplantacji Wątroby. Pacjenci byli zobowiązani do przedstawienia wstępnego zaświadczenia od poszczególnych specjalistów o braku przeciwwskazań do OLT. Zaświadczenia te obejmowały:

- ✓ Wyleczenie ognisk zapalnych w obrębie uzębienia i przyzębia.

- ✓ Pozytywną opinię psychologiczną o gotowości i świadomej zgodzie na OLT.
- ✓ U kobiet – zaświadczenie od ginekologa o stanie narządu rodnego, wykonanej profilaktycznie mammografii i/lub ultrasonografii (USG) piersi.
- ✓ Pacjenci ze schorzeniami psychiatrycznymi - orzeczenie psychiatry o możliwość współpracy, możliwości uzyskania świadomej zgody na przewlekłe przyjmowanie leków immunosupresyjnych oraz ocenę zdolności do samokontroli.
- ✓ Pacjenci z ALD – udokumentowanie co najmniej 6 miesięcznego okresu abstynencji, oraz 6 miesięcznej terapii odwykowej z orzeczeniem stopnia motywacji do utrzymania abstynencji po OLT.

Wstępne informacje dla pacjentów, zawierające powyższe wytyczne, przedstawiono w Aneksie.

Warunkiem przejścia do drugiego etapu kwalifikacji było wykonanie wszystkich zaleceń z etapu pierwszego. Po zaakceptowaniu wymagań etapu pierwszego pacjenci byli hospitalizowani w Klinice w celu wykonania badań laboratoryjnych, obrazowych oraz konsultacji zawartych w formularzu szczegółowej kwalifikacji (Aneks).

W ramach drugiego etapu kwalifikacji OLT rutynowo przeprowadzano konsultacje specjalistyczne: psychiatryczną, psychologiczną, neurologiczną, okulistyczną, laryngologiczną, urologiczną (u mężczyzn, u kobiet w przypadku wskazań), kardiologiczną.

Przeprowadzano badania:

A. Laboratoryjne - wg wykazu badań jak podano w Aneksie.

B. Badania obrazowe:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- tomografia zatok obocznych nosa,
- tomografia głowy,
- angio-tomografia naczyń krwionośnych (angio-TK) jamy brzusznej,
- USG-doppler jamy brzusznej.

C. Nieinwazyjna diagnostyka kardiologiczna: badanie elektrokardiograficzne serca (EKG), echokardiograficzne serca (ECHO), próbę wysiłkową, w niektórych przypadkach angio-TK tętnic wieńcowych i koronarografię.

D. Badania endoskopowe przewodu pokarmowego: gastroscopia, kolonoskopia.

E. Diagnostyka pulmonologiczna - na bazie Kujawsko-Pomorskiego Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy: spirometria, TK klatki piersiowej, badania czynnościowe układu oddechowego, testy skriningowe w kierunku gruźlicy.

F. Podsumowująca konsultacja anestezyjologiczna - kwalifikacja do znieczulenia.

4.2.2. Wizyty kontrolne po przeszczepieniu wątroby

Po zabiegu OLT i zakończeniu procesu hospitalizacji w Klinice Intensywnej Terapii, a następnie w Klinice, pacjenci byli kierowani na wizyty kontrolne w Poradni Transplantacji Wątroby z częstotliwością, zależną od okresu, jaki minął od OLT.

W pierwszym miesiącu wizyta była realizowana co 7-10 dni. W okresie następnych 3 miesięcy – 1 raz w miesiącu. W okresie stabilizacji funkcji przeszczepu – co 3 miesiące.

Dla celów analizy wyników w okresie po OLT w przedstawionej pracy przyjęto okres 1, 6 i 12 miesięcy po zabiegu. Nazwano je dalej: „wizyta monitorowana”.

W ramach ambulatoryjnych wizyt kontrolnych wykonywano badania laboratoryjne stężenia w surowicy krwi: kreatyniny, ALT, AST, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (FA), bilirubiny całkowitej, sodu, albuminy i INR, takrolimusa (TAC Co). W razie konieczności optymalizowano farmakoterapię, w szczególności leczenie immunosupresyjne.

4.2.3. Skale oceniające rokowanie pacjentów z marskością wątroby

4.2.3.1. Skala MELD (Model of End-Stage Liver Disease)

Liczbę punktów w skali MELD obliczano wg wzoru:

$$\text{MELD} = 9,57 \times (\ln \text{ kreatynina [mg/dl]}) + 3,78 \times (\ln \text{ bilirubina [mg/dl]}) + 11,2 \times (\ln \text{ INR}) + 6,43$$

Wartości mniejsze od jedności podstawiane są do wzoru jako 1. Maksymalna liczba punktów w skali MELD wynosi 40. Punktacja powyżej 15 jest wskazaniem do OLT, a punktacja powyżej 25 jest wskazaniem do pilnej transplantacji.

4.2.3.2. Skala MELD-Na

Liczbę punktów w skali MELD, uwzględniającej poziom sodu w surowicy krwi - MELD-Na obliczano wg wzoru:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na} [\text{mmol/l}] - (0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na} [\text{mmol/l}])) + 140$$

4.2.3.3. Indeks CirCom (Cirrhosis Co-morbidity Index)

Indeks współchorobowości CirCom [48], zastosowany w przedstawionej pracy jest oparty na analizie 9 chorób:

- rak (przerzutowy)
- rak (bez przerzutów lub hematologiczny)
- choroba nerek
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
- padaczka
- choroba naczyń obwodowych
- zastoinowa niewydolność serca
- ostry zespół wieńcowy
- nadużywanie substancji innych niż etanol

Wyliczenie zostało przeprowadzone zgodnie ze schematem przedstawionym we wstępie pracy.

4.2.3.4. Indeks CCI-OLT (Charlson Comorbidity Index - OLT)

Indeks CCI-OLT [48] jest oparty na analizie 5 chorób współtowarzyszących:

- cukrzyca
- choroba nerek
- POChP
- ostry zespół wieńcowy
- choroba układowa

Występowanie jednej z wymienionych chorób skutkuje przyznaniem 1 punktu.

W przedstawionej pracy dokonano obliczeń statystycznych Indeksu CCI-OLT, ale ze względu na brak wykazania ewidentnych zależności dane te nie zostały zanalizowane.

4.2.4. Badania laboratoryjne

W pracy wykorzystano wyniki rutynowych badań laboratoryjnych wykonanych w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Badane parametry:

- ALT
- AST
- GGTP
- bilirubina całkowita
- fosfataza alkaliczna (alkaline phosphatase - ALP)
- albuminy w surowicy
- cholesterol całkowity
- cholesterol LDL (low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości)
- cholesterol HDL (high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości)
- trójglicerydy
- sód w surowicy
- potas w surowicy
- chlorki w surowicy
- kreatynina w surowicy
- białko C-reaktywne (c-reactive protein - CRP)
- prokalcytonina (PCT)
- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)
- alfa-fetoproteina (alpha-fetoprotein - AFP)
- antygen karcynoembrionalny (carcino-embryonic antygen - CEA)
- antygen węglowodanowy 19-9 (cancer antigen 19-9 - Ca 19-9)
- swoisty antygen sterczowy (prostate specific antygen - PSA)

Diagnostyka bakteriologiczna zawierała posiewy krwi i moczu oraz diagnostykę nosicielstwa: wymazy z nosa, gardła, odbytu. Badania bakteriologiczne zostały przeprowadzone w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

4.2.5. Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate - eGFR) i wyliczenie wskaźnika masy ciała (body mass index - BMI)

Przesączanie kłębuszkowe oszacowano na podstawie uproszczonego równania CKD-EPI.

$$eGFR [ml/min/1,73m^2] = 186 \times (\text{stężenie kreatyniny [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{wiek [lata]})^{-0,203} \times C$$

Stała C przyjmuje wartość 1 dla mężczyzn, 0,742 dla kobiet i 1,21 dla Afroamerykanów.

Wskaźnik BMI obliczono wg wzoru:

$$BMI [kg/m^2] = \text{masa ciała [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$

4.2.6. Analiza statystyczna

Zebrane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, a do porównania średnich wykorzystano test t-studenta dla zmiennych niezależnych. Gdy rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego obliczono medianę oraz kwartył dolny i górny, a znamienność różnic między grupami sprawdzano stosując test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Do oceny zmian parametrów w czasie wykorzystano nieparametryczną jednoczynnikową analizę wariancji dla powtarzanych pomiarów – test ANOVA Friedmana. Proporcje w grupach oceniano przy pomocy testu chi-kwadrat (χ^2). Funkcję przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Do porównania dwóch krzywych przeżycia zastosowano test F Coxa. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom $p=0,05$. Wyniki bliskie temu poziomowi powyżej $p=0,05$ mogą wskazywać na istnienie pewnych zależności i mogą być inspiracją do dalszych badań. W prezentowanej pracy przedstawiono je jako wyniki na

poziomie tendencji statystycznej. Za próg tendencji statystycznej przyjęto $p=0,1$. Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 13.

5. Wyniki

5.1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Parametry antropomorficzne pacjentów w badanej grupie przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Parametry antropometryczne w badanej grupie.

| | Średnia \pm SD | Minimum | Maksimum |
|--------------------------|------------------|---------|----------|
| Wzrost [cm] | 171,3 \pm 9,3 | 147,0 | 199,0 |
| Masa ciała [kg] | 76,1 \pm 15,6 | 48,0 | 118,0 |
| BMI [kg/m ²] | 25,9 \pm 4,5 | 17,7 | 38,3 |

BMI - body mass index, wskaźnik masy ciała

Nadwagę i otyłość stwierdzono u 28 pacjentów co stanowi 51,2% badanej grupy (Tabela 7). Niedowagę stwierdzono jedynie u 2 osób. Średnia wartość BMI dla kobiet nie różniła się znamienne statystycznie od średniej wartości BMI dla mężczyzn ($p=0,1417$).

Tabela 7. Podział badanej grupy ze względu na wartość BMI.

| | BMI | N | % |
|---------------------|--------------|----|-------|
| Niedowaga | poniżej 18,5 | 2 | 3,7 |
| Norma | 18,5 - 24,9 | 24 | 44,4 |
| Nadwaga | 25 - 29,9 | 17 | 31,5 |
| Otyłość I stopnia | 30 - 34,9 | 9 | 16,7 |
| Otyłość II stopnia | 35 - 39,9 | 2 | 3,7 |
| Otyłość III stopnia | ponad 40 | 0 | 0 |
| Ogółem | | 54 | 100,0 |

BMI - body mass index, wskaźnik masy ciała;

Otyłość I stopnia - BMI 30 - 34,9; **Otyłość II stopnia** - 35 - 39,9; **Otyłość III stopnia** ponad 40.

W Tabeli 8 przedstawiono ogólną charakterystykę badań laboratoryjnych pacjentów poddanych ocenie przy kwalifikacji do OLT. Najwięcej wyników wykraczających poza normy laboratoryjne Laboratorium SU NR 1 w Bydgoszczy stwierdzono w przypadku badania poziomu PCT (79,3%) i INR (77,8%).

Tabela 8. Wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie.

| | Średnia ± SD Mediana* | Minimum | Maksimum | Procent wyników w normie | Zakres normy |
|-----------------------------------|--------------------------|---------|----------|--------------------------|--------------|
| Kreatynina [mg/dl] | 0,89 ± 0,43 | 0,37 | 2,85 | 66,7% | 0,60-1,10 |
| eGFR [ml/min/1,73m ²] | 103,9 ± 50,5 | 25,0 | 273,0 | 87,0% | ≥90 |
| Sód [mmol/l] | 139,5 ± 4,0 | 129,4 | 148,6 | 79,6% | 136-145 |
| Potas [mmol/l] | 4,17 ± 0,55 | 3,20 | 5,30 | 88,9% | 3,5-5,5 |
| Chlorki [mmol/l] | 106,7 ± 4,4 | 94,4 | 115,9 | 46,3% | 98-107 |
| CRP [mg/l] | 4,05* (1,47; 12,10) | 0,16 | 115,19 | 54,0% | <5 |
| Prokalcytonina [%] | 0,14* (0,05; 0,32) | 0,02 | 10,07 | 20,7% | 0,16-0,35 |
| ALT [U/l] | 29,0* (21,0; 45,0) | 7,0 | 1730,0 | 72,2% | <41 |
| AST [U/l] | 38,0* (28,0; 58,0) | 16,0 | 2860,0 | 40,7% | <31 |
| GGTP [U/l] | 78,0* (40,0; 150,0) | 8,0 | 978,0 | 50,0% | <73 |
| Bilirubina całkowita [mg/dl] | 1,59* (0,96; 2,24) | 0,43 | 22,73 | 42,6% | 0,3-1,2 |
| Fosfataza alkaliczna [U/l] | 119,0* (84,0; 157,0) | 46,0 | 501,0 | 45,4% | 46-116 |
| Albuminy [g/dl] | 3,68 ± 0,64 | 2,30 | 5,10 | 76,9% | 3,20-4,80 |
| Cholesterol całkowity [mg/dl] | 147,9 ± 52,1 | 61,0 | 319,0 | 87,5% | <200 |
| Trójglicerydy [mg/dl] | 88,5 ± 41,4 | 38,0 | 299,0 | 95,7% | <150 |
| HDL [mg/dl] | 41,5 ± 17,5 | 7,0 | 99,0 | 43,5% | >40 |

| | | | | | |
|----------------|---------------------|------|--------|-------|-----------|
| LDL [mg/dl] | 79,0* (61,0; 113,0) | 25,0 | 259,0 | 68,9% | <100 |
| INR | 1,35* (1,23; 1,65) | 0,94 | 2,80 | 22,2% | 0,9-1,20 |
| AFP [ng/ml] | 4,0* (2,6; 10,1) | 1,2 | 1839,9 | 72,2% | 1,09-8,04 |
| CEA [ng/ml] | 2,05* (1,04; 3,38) | 0,50 | 16,80 | 85,2% | <5 |
| Ca 19-9 [U/ml] | 16,2* (6,9; 27,7) | 1,2 | 325,8 | 83,3% | <37 |
| PSA [ng/ml] | 0,13* (0,08; 0,32) | 0,03 | 1,10 | 100% | <4 |

eGFR - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **CRP** - c-reactive protein, białko C-reaktywne; **ALT** - alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase) - gamma-glutamylotranspeptydaza; **HDL** - high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości; **LDL** - low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy; **AFP** - alpha-fetoprotein, alfa-fetoproteina; **CEA** - carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny; **CA 19-9** - cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9; **PSA** - prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy; **SD** - standard deviation, odchylenie standardowe.

Badanie ECHO było wykonane u 49 pacjentów (Tabela 9). Badania nie wykonano u 5 pacjentów zdyskwalifikowanych z OLT z powodu braku zachowania abstynencji (3 osoby) i rozpoznanej choroby nowotworowej (2 osoby).

Tabela 9. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych w badanej grupie.

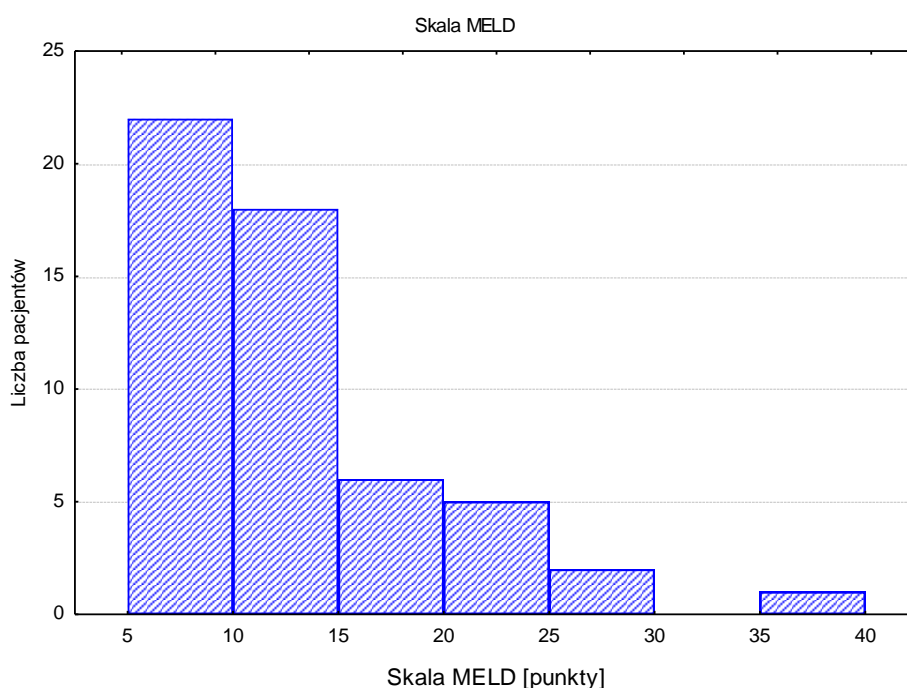
| | Średnia ± SD Mediana* (Q1; Q3) | Minimum | Maksimum |
|----------|-----------------------------------|---------|----------|
| Ao (mm) | 32,0 ± 3,5 | 27 | 41 |
| EF (%) | 59,8 ± 3,8 | 45 | 68 |
| LK (mm) | 46,9 ± 5,3 | 32 | 59 |
| LP (mm) | 38,7 ± 4,5 | 29 | 48 |
| IVS (mm) | 10,4 ± 1,3 | 8 | 13 |
| LPV (mm) | 10,3 ± 1,1 | 8 | 12 |
| PK (mm) | 28,3 ± 3,9 | 19 | 40 |

| | | | |
|-------------|------------------|-----|-----|
| PP (mm) | 35,6 ± 4,8 | 28 | 46 |
| TRV (m/s) | 2,50* (2,2; 2,5) | 1,4 | 4,5 |
| SPAP (mmHg) | 35,0* (30; 35) | 17 | 91 |
| Act (ms) | 130,8 ± 29,5 | 77 | 218 |

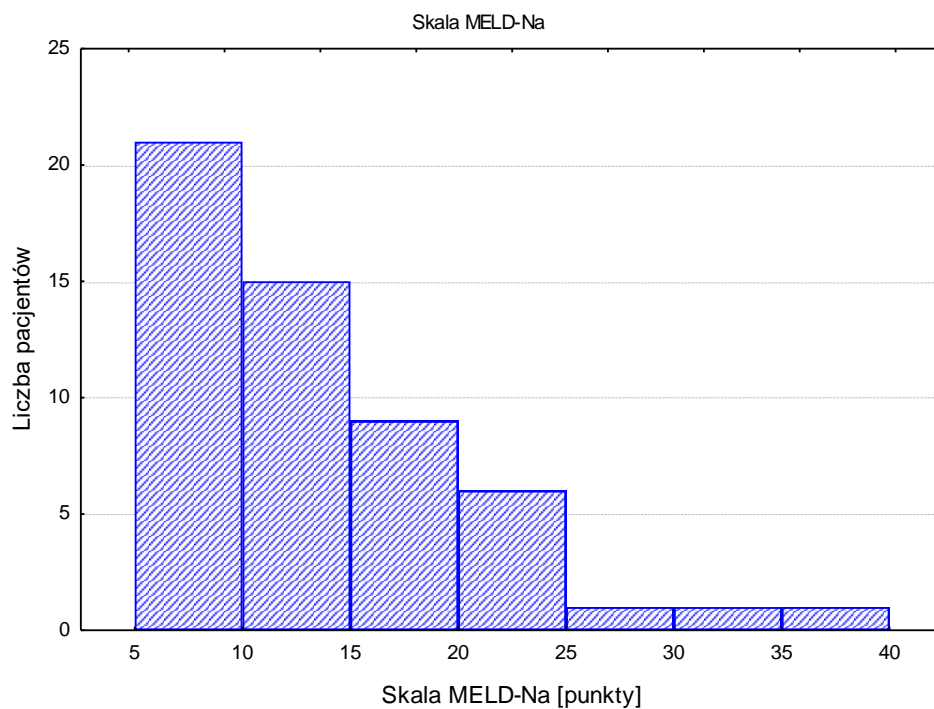
Ao - aorta; **EF** - ejection fraction, frakcja wyrzutowa; **LK** - lewa komora; **LP** - lewy przedsionek; **IVS** - interventricular septum thickness, wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu, **LPV** - left pulmonary vein, lewa żyła płucna; **PK** - prawa komora, **PP** - prawy przedsionek; **TRV** - tricuspid regurgitation velocity, maksymalna prędkość fali zwrotnej trójdzielnej; **SPAP** - systolic pulmonary artery pressure, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; **Act** - acceleration time, czas akceleracji.

Przerost lewej komory serca (PLK) stwierdzono u 9 (16,7%) pacjentów, hipokinezę u jednego pacjenta, wady zastawkowe u 3 (5,6%), a nadciśnienie płucne u jednego pacjenta.

Punktacja w skali MELD wynosiła od 6 do 36 punktów, mediana 12 punktów. Punktacja w skali MELD-Na wynosiła od 6 do 36 punktów, mediana 13 punktów. Rozkład punktacji w skali MELD i MELD-Na przedstawiono na Rycinie 6 i Rycinie 7. Najwyższą liczbę punktów w skali uzyskała pacjentka po zatruciu grzybami.

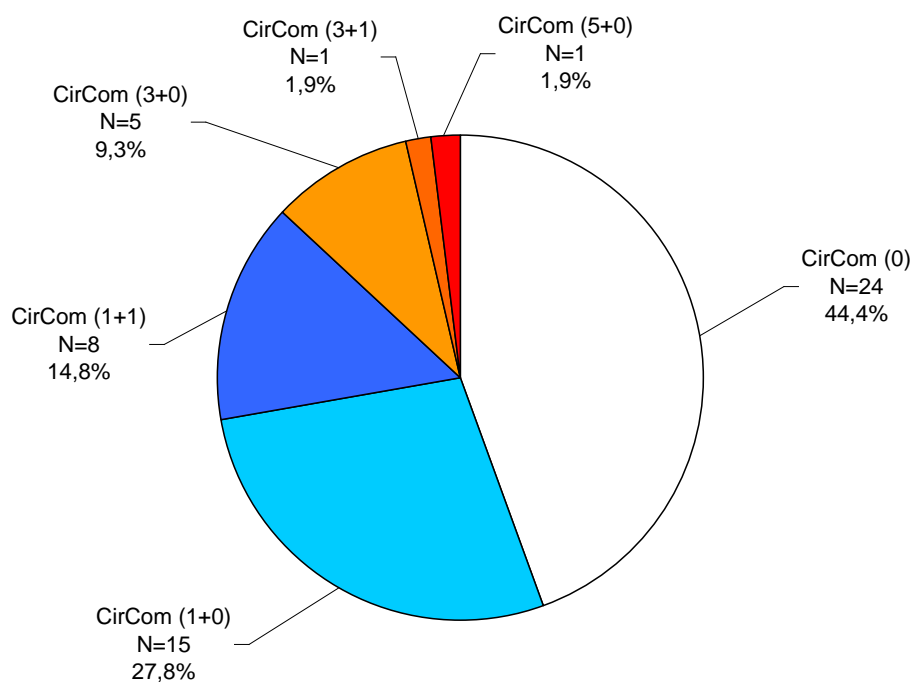


Rycina 6. Punkcja w skali MELD (Model of End-Stage Liver Disease).



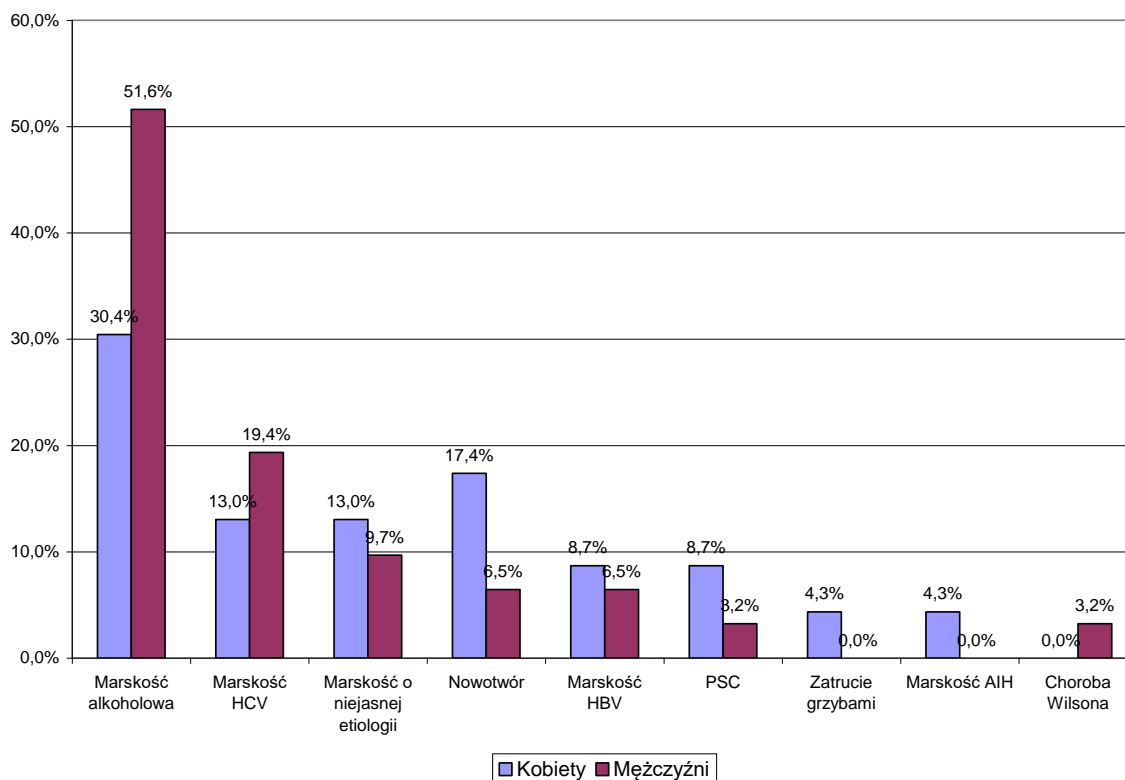
Rycina 7. Punktacja w skali MELD-Na (Model of End-Stage Liver Disease Natrium).

Choroby współistniejące występowały u 30 (55,6%) pacjentów. Podział badanej grupy wg indeksu CirCom przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 8. Podział badanej grupy wg indeksu CirCom (Cirrhosis Co-morbidity Index).

Przyczynę MW u kobiet i mężczyzn w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 9. Marskość alkoholową stwierdzono u 51,6% mężczyzn i u 30,4% kobiet. Nowotwory częściej obserwowano u kobiet (17,4%) niż u mężczyzn (6,5%).



Rycina 9. Przyczyna marskości wątroby u kobiet i mężczyzn.

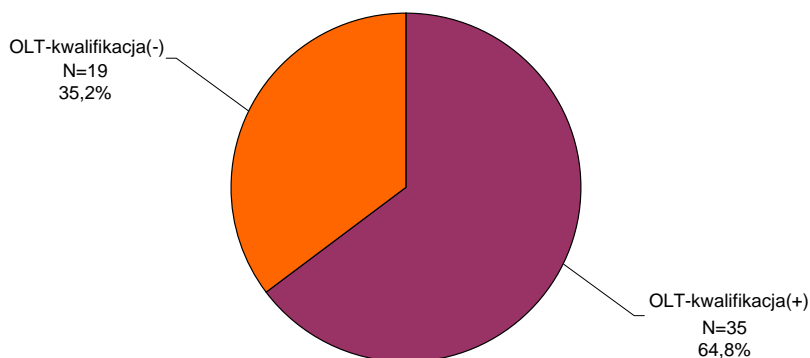
HCV - hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C; **HBV** - hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B; **PSC** - primary sclerosing cholangitis, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; **AIH** - autoimmune hepatitis, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

5.2. Etapy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby

W badanej grupie wyróżniono grupę pacjentów zakwalifikowanych do OLT (64,8%) nazywaną dalej OLT-kwalifikacja(+) i grupę pacjentów niezakwalifikowanych do przeszczepienia nazwaną OLT-kwalifikacja(-) (Rycina 10). W pracy dokonano porównania tych grup.

W grupę pacjentów OLT-kwalifikacja(+) było 15 (42,9%) kobiet i 20 (57,1%) mężczyzn, natomiast w grupie OLT-kwalifikacja(-) było 8 (42,1%) kobiet i 11 (57,9%) mężczyzn ($p=0,9575$).

Pacjenci OLT-kwalifikacja(-) byli znacząco statystycznie starsi od pacjentów OLT-kwalifikacja(+) ($55,6 \pm 8,6$ lat vs $49,0 \pm 10,9$ lat, $p=0,0265$).



Rycina 10. Rozkład grupy względem efektów kwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

Nie stwierdzono różnic znaczących statystycznie pomiędzy średnim wzrostem ($p=0,6312$), średnią masą ciała ($p=0,5690$) i średnią wartością BMI ($p=0,3105$) w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i grupie OLT-kwalifikacja(-).

Przyczynę MW w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) przedstawiono w Tabeli 10. Najczęstszą przyczyną MW była marskość alkoholowa występująca u 14 (40,0%) pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i 9 (47,4%) pacjentów OLT-kwalifikacja(-) ($p=0,6013$).

Tabela 10. Przyczyna marskości wątroby w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

| | OLT-kwalifikacja(+) | | OLT-kwalifikacja(-) | |
|--------------------------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Marskość alkoholowa | 14 | 40,0 | 9 | 47,4 |
| Marskość HCV | 7 | 20,0 | 2 | 10,5 |
| Marskość o niejasnej etiologii | 2 | 5,7 | 4 | 21,1 |
| Marskość HBV | 4 | 11,4 | 0 | 0 |
| Marskość AIH | 1 | 2,9 | 0 | 0 |
| PSC | 3 | 8,6 | 0 | 0 |
| Zatrucie grzybami | 1 | 2,9 | 0 | 0 |
| Nowotwór | 2 | 5,7 | 4 | 21,1 |
| Choroba Wilsona | 1 | 2,9 | 0 | 0 |
| RAZEM | 35 | 100 | 19 | 100 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; **HCV** - hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby. typu C; **HBV** - hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B; **AIH** - autoimmune hepatitis, autoimmunologiczne zapalenie wątroby; **PSC** - primary sclerosing cholangitis, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Do przeszczepienia zakwalifikowano 14/23 (60,9%) pacjentów z marskością alkoholową, 7/9 (77,8%) z marskością HCV, 2/6 (33,3%) z marskością o niejasnej etiologii, 2/6 (33,3%) z nowotworem wątroby oraz wszystkich pacjentów z marskością HBV, z marskością na tle AIH, z PSC, po zatruciu grzybami i z chorobą Wilsona.

Mediana punktacji w skali MELD w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) była identyczna i wynosiła 12 punktów. Mediana punktacji w skali MELD-Na w grupie OLT-kwalifikacja(+) wynosiła 13 punktów, a w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(-) 15 punktów. Różnica nie była znamienna statystycznie ($p=0,6120$).

Rozkład liczby pacjentów wg indeksu CirCom w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) do przeszczepienia przedstawiono w Tabeli 11. Dwie osoby o największym ryzyku zgonu (CirCom (3+1) i CirCom (5+0)) zostały zakwalifikowane do OLT.

Tabela 11. Zakwalifikowani i niezakwalifikowani do przeszczepienia wg indeksu CirCom.

| | OLT-kwalifikacja(+) | | OLT-kwalifikacja(-) | |
|--------------|---------------------|--------|---------------------|-------|
| | N | % | N | % |
| CirCom (0) | 15 | 62,5% | 9 | 37,5% |
| CirCom (1+0) | 10 | 66,7% | 5 | 33,3% |
| CirCom (1+1) | 5 | 62,5% | 3 | 37,5% |
| CirCom (3+0) | 3 | 60,0% | 2 | 40,0% |
| CirCom (3+1) | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| CirCom (5+0) | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; **CirCom** - Cirrhosis Co-morbidity Index.

Głównymi powodami dyskwalifikacji był brak abstynencji od alkoholu i występowanie nowotworów pozawątrobowych (Tabela 12). W 2 przypadkach powodem dyskwalifikacji była poprawa wyników laboratoryjnych.

Tabela 12. Główne powody dyskwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

| | N | % |
|---|---|------|
| Brak abstynencji od alkoholu | 6 | 31,6 |
| Występowanie nowotworów pozawątrobowych | 5 | 26,3 |
| Choroby sercowo-naczyniowe | 3 | 15,8 |
| Brak współpracy | 3 | 15,8 |
| Poprawa wyników | 2 | 10,5 |

W grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(-) stwierdzono znamienne statystycznie wyższe stężenie CRP ($p=0,0034$), wyższy na granicy znamienności statystycznej poziom PCT ($p=0,0526$) i znamienne statystycznie niższe stężenie HDL ($p=0,0490$) (Tabela 13).

Tabela 13. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

| | OLT-kwalifikacja(+) (N=35) | OLT-kwalifikacja(-) (N=19) | p |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| | Średnia ± SD Mediana* (Q1; Q3) | Średnia ± SD Mediana* (Q1; Q3) | |
| Kreatynina [mg/dl] | 0,90 ± 0,48 | 0,87 ± 0,32 | 0,8281 |
| eGFR [ml/min/1,73m ²] | 106,0 ± 52,6 | 100,1 ± 47,4 | 0,6846 |
| Sód [mmol/l] | 140,0 ± 3,4 | 138,6 ± 5,0 | 0,2345 |
| Potas [mmol/l] | 4,13 ± 0,54 | 4,24 ± 0,58 | 0,5186 |
| Chlorki [mmol/l] | 107,3 ± 3,7 | 105,6 ± 5,3 | 0,1919 |
| CRP [mg/l] | 2,93* (1,00; 7,28) | 12,47* (3,24; 18,88) | 0,0034 |
| Prokalcytonina [%] | 0,11* (0,04; 0,30) | 0,39* (0,16; 3,27) | 0,0526 |
| ALT [U/l] | 29,0* (20,0; 42,0) | 28,0* (21,0; 52,0) | 0,8209 |
| AST [U/l] | 38,0* (28,0; 49,0) | 48,0* (28,0; 77,0) | 0,4743 |
| GGTP [U/l] | 63,0* (40,0; 120,0) | 109,0* (45,0; 175,0) | 0,0903 |
| Bilirubina całkowita [mg/dl] | 1,38* (0,99; 2,13) | 1,80* (0,79; 4,64) | 0,7307 |
| Fosfataza alkaliczna [U/l] | 128,0* (89,0; 160,0) | 113,5* (68,0; 134,0) | 0,1793 |
| Albuminy [g/dl] | 3,78 ± 0,61 | 3,46 ± 0,67 | 0,0960 |
| Cholesterol całkowity [mg/dl] | 147,7 ± 49,6 | 148,5 ± 59,0 | 0,9613 |
| Trójglicerydy [mg/dl] | 83,9 ± 30,0 | 98,2 ± 59,1 | 0,2761 |
| HDL [mg/dl] | 44,5 ± 19,1 | 35,3 ± 11,8 | 0,0490 |
| LDL [mg/dl] | 84,5* (61,0; 111,0) | 72,0* (50,0; 132,0) | 0,8662 |
| INR | 1,35* (1,25; 1,50) | 1,32* (1,17; 1,75) | 0,8563 |
| AFP [ng/ml] | 3,75* (2,60; 7,78) | 4,80* (2,80; 44,70) | 0,3442 |
| CEA [ng/ml] | 1,75* (0,80; 3,30) | 2,40* (1,25; 3,50) | 0,2564 |
| Ca 19-9 [U/ml] | 15,9* (5,1; 24,3) | 20,7* (8,5; 27,6) | 0,3711 |
| PSA [ng/ml] | 0,14* (0,07; 0,39) | 0,12* (0,09; 0,21) | 0,8293 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; **eGFR** - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **CRP** - c-reactive protein, białko C-reaktywne; **ALT** - alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase) - gamma-glutamylotranspeptydaza; **HDL** - high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości; **LDL** - low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy; **AFP** - alpha-fetoprotein, alfa-fetoproteina; **CEA** - carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny; **CA 19-9** - cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9; **PSA** - prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy; **SD** - standard deviation, odchylenie standardowe.

PCT była określona tylko dla blisko połowy pacjentów (dokładnie 29) w tym tylko dla 6/19 osób w grupie OLT-kwalifikacja(-). W grupie OLT-kwalifikacja(+) 65,2% pacjentów miało PCT poniżej normy, a 13,0% powyżej normy. W grupie OLT-kwalifikacja(-) 33,3% pacjentów miało PCT poniżej normy, a 50,0% powyżej normy ($p=0,1336$). W grupie OLT-kwalifikacja(+) wg niezmodyfikowanego procesu kwalifikacji 30,0% pacjentów miało PCT powyżej normy, w grupie OLT-kwalifikacja(+) wg zmodyfikowanego procesu kwalifikacji nie znaleziono pacjentów z PCT powyżej normy.

Wartość wskaźnika INR powyżej normy stwierdzono u 82,9% pacjentów w grupie OLT-kwalifikacja(+) i 68,4% pacjentów OLT-kwalifikacja(-) ($p=0,2230$). INR powyżej normy wykazano u 85,7% pacjentów OLT-kwalifikacja(+) wg niezmodyfikowanej procedury i 81,0% pacjentów OLT-kwalifikacja(+) wg zmodyfikowanej procedury kwalifikacji.

Znamiennie statystycznie częściej wartości CRP i GGTP mieściły się w normie w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) (Tabela 14).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z prawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

| | OLT-kwalifikacja(+) (N=35) | OLT-kwalifikacja(-) (N=19) | p |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | % grupy w normie | % grupy w normie | |
| Kreatynina [mg/dl] | 65,7% | 68,4% | 0,9799 |
| eGFR [ml/min/1,73m ²] | 85,7% | 89,5% | 0,6945 |

| | | | |
|-------------------------------|-------|-------|--------|
| Sód [mmol/l] | 88,6% | 63,2% | 0,0626 |
| Potas [mmol/l] | 91,4% | 84,2% | 0,4203 |
| Chlorki [mmol/l] | 51,4% | 36,8% | 0,1870 |
| CRP [mg/l] | 65,7% | 26,7% | 0,0111 |
| Prokalcytonina [%] | 21,7% | 16,7% | 0,1336 |
| ALT [U/l] | 74,3% | 68,4% | 0,6459 |
| AST [U/l] | 42,9% | 36,8% | 0,6675 |
| GGTP [U/l] | 60,0% | 31,6% | 0,0461 |
| Bilirubina całkowita [mg/dl] | 45,7% | 36,8% | 0,5289 |
| Fosfataza alkaliczna [U/l] | 42,9% | 50,0% | 0,6208 |
| Albuminy [g/dl] | 82,9% | 64,7% | 0,1861 |
| Cholesterol całkowity [mg/dl] | 90,9% | 80,0% | 0,2895 |
| Trójglicerydy [mg/dl] | 96,9% | 93,3% | 0,5750 |
| HDL [mg/dl] | 35,5% | 60,0% | 0,1159 |
| LDL [mg/dl] | 70,0% | 66,7% | 0,8199 |
| INR | 17,1% | 31,6% | 0,2230 |
| AFP [ng/ml] | 79,4% | 63,2% | 0,1981 |
| CEA [ng/ml] | 91,2% | 83,3% | 0,3997 |
| Ca 19-9 [U/ml] | 85,3% | 88,9% | 0,7179 |
| PSA [ng/ml] | 100% | 100% | 1 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; **eGFR** - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **CRP** - c-reactive protein, białko C-reaktywne; **ALT** - alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase, gamma-glutamylotranspeptydaza; **HDL** - high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości; **LDL** - low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy; **AFP** - alpha-fetoprotein, alfa-fetoproteina; **CEA** - carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny; **CA 19-9** - cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9; **PSA** - prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy; **SD** - standard deviation, odchylenie standardowe.

Pacjenci OLT-kwalifikacja(-) znacznie statystycznie częściej chorowali na cukrzycę i NT (Tabela 15).

Tabela 15. Choroby towarzyszące w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

| | OLT-kwalifikacja(+) (N=35) | | OLT-kwalifikacja(-) (N=19) | | p |
|-----------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Cukrzyca | 6 | 17,1% | 10 | 52,6% | 0,0064 |
| Nadciśnienie tętnicze | 9 | 25,7% | 11 | 57,9% | 0,0194 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; p – istotność statystyczna.

Nie stwierdzono różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy grupą OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) w częstości nadużywania alkoholu i palenia papierosów przed kwalifikacją (Tabela 16).

Tabela 16. Nadużywanie alkoholu i palenie papierosów przed kwalifikacją w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

| | OLT-kwalifikacja(+) (N=35) | | OLT-kwalifikacja(-) (N=19) | | p |
|-----------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Alkohol | 17 | 48,6% | 11 | 57,9% | 0,5126 |
| Papierosy | 13 | 37,1% | 5 | 26,3% | 0,4203 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby.

Do OLT zakwalifikowano 4/9 pacjentów z PLK, jednego pacjenta z hipokinezą odcinkową, 1/3 pacjentów z wadami zastawkowymi. Nie zakwalifikowano pacjenta z nadciśnieniem płucnym.

Zestawienie przyjmowanych przez pacjentów leków w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17. Przyjmowane leki przez pacjentów w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) do przeszczepienia wątroby.

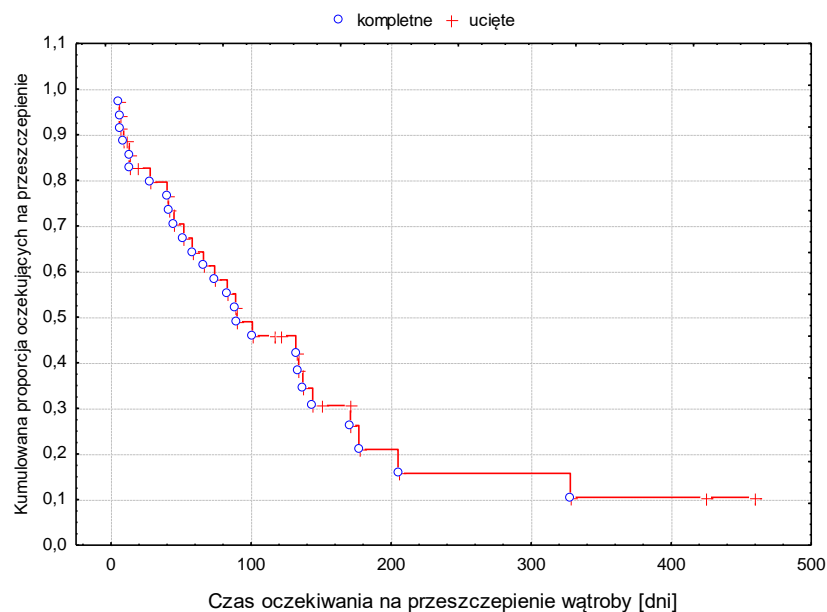
| | OLT-kwalifikacja(+) (N=35) | | OLT-kwalifikacja(-) (N=19) | | p |
|------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------|
| | N | % | N | % | |
| β-bloker | 25 | 71,4% | 11 | 57,9% | 0,3137 |
| Ca-bloker | 1 | 2,9% | 4 | 21,1% | 0,0276 |
| Diuretyki | 18 | 51,4% | 14 | 73,7% | 0,1120 |
| ACEI | 1 | 2,9% | 8 | 42,1% | 0,0002 |
| Sartany | 1 | 2,9% | 0 | 0,0% | 0,4571 |
| Insulina | 3 | 8,6% | 5 | 26,3% | 0,0796 |
| Leki przeciwcukrzycowe | 1 | 2,9% | 3 | 15,8% | 0,0831 |
| Statyna | 2 | 5,7% | 0 | 0,0% | 0,2883 |

OLT-kwalifikacja (+) i (-) - pacjenci zakwalifikowani (+) i niezakwalifikowani (-) do ortotopowego przeszczepienia wątroby; **β-bloker** - beta-bloker; **Ca-bloker** - bloker kanału wapniowego; **ACEI** - angiotensin-converting enzyme inhibitors, inhibitor konwertazy angiotensyny II.

5.3. Czas oczekiwania na przeszczepienie wątroby.

Krzywą Kaplana-Meiera obrazującą skumulowane proporcje oczekujących na OLT przedstawiono na Rycinie 11. Obserwacji kompletnych było 26, a niepełnych 9. Najkrótszy czas oczekiwania na OLT (od czasu kwalifikacji do zabiegu OLT) wynosił 5 dni, najdłuższy 460 dni, 25% pacjentów otrzymało przeszczep w ciągu 41 dni, 50% pacjentów w ciągu 90 dni, a 75% w ciągu 172 dni.

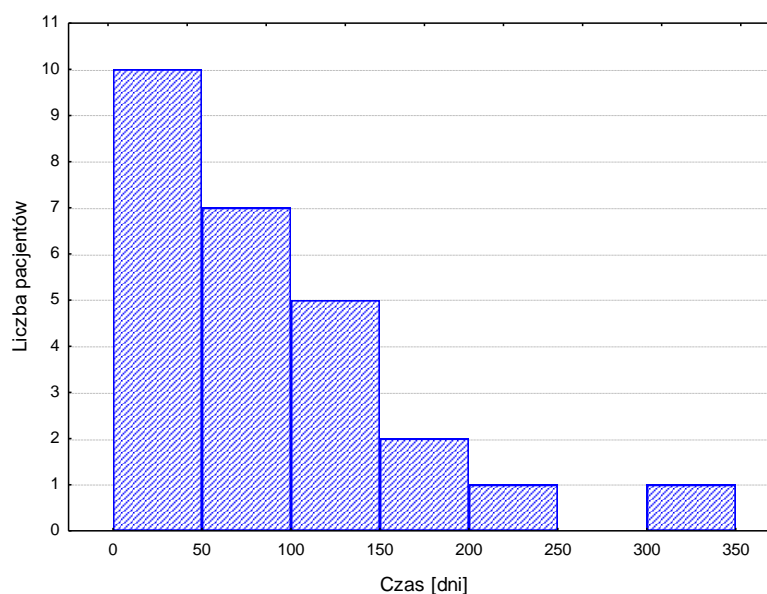
Wśród oczekujących na OLT nie stwierdzono żadnego zgonu.



Rycina 11. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby (N=35).

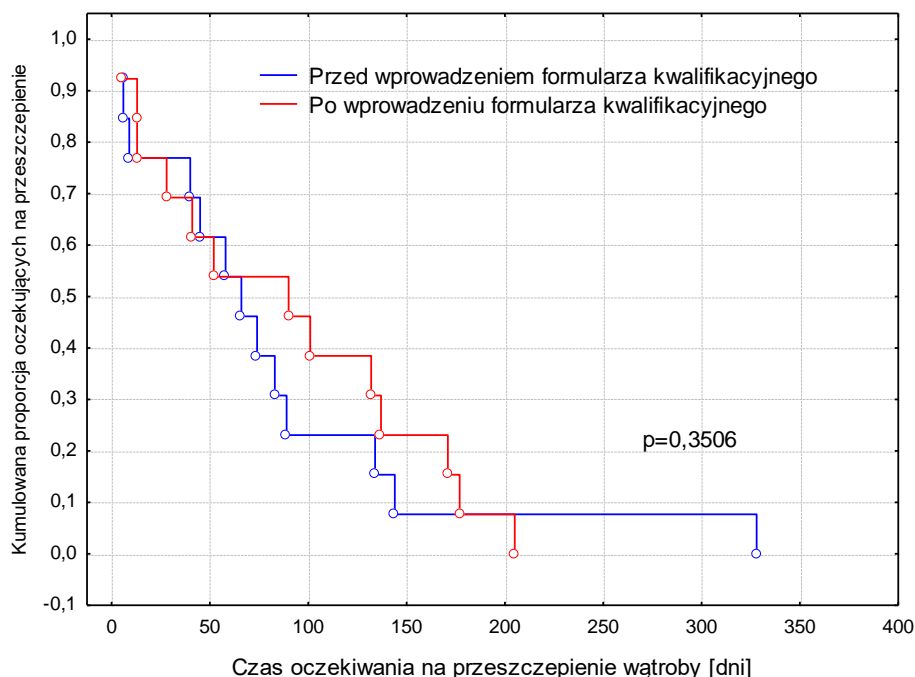
5.4. Zabieg przeszczepienia wątroby.

Spośród 35 chorych OLT-kwalifikacja(+) w analizowanym okresie zabieg wykonano u 26 (74,3%) osób, w tym u 12 (80,0%) kobiet i 14 (70,0%) mężczyzn. Chorzy oczekiwali na przeszczepienie od 5 do 328 dni, mediana czasu oczekiwania wynosiła 70 dni (Q1=28 dni, Q3=134 dni). Średni czas oczekiwania na OLT w przypadku kobiet i mężczyzn nie różnił się statystycznie (p=0,9785). Rozkład czasu oczekiwania na OLT w tej grupie chorych przedstawiono na Rycinie 12.



Rycina 12. Rozkład czasu oczekiwania na przeszczepienie wątroby (N=26).

W grupie pacjentów, w której przeprowadzono OLT nie stwierdzono znamienne statystycznych różnic pomiędzy krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera ilustrującymi czas oczekiwania na OLT przed i po wprowadzeniu zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego (Rycina 13). Wprowadzenie formularza kwalifikacyjnego nie wpłynęło na czas oczekiwania na OLT.

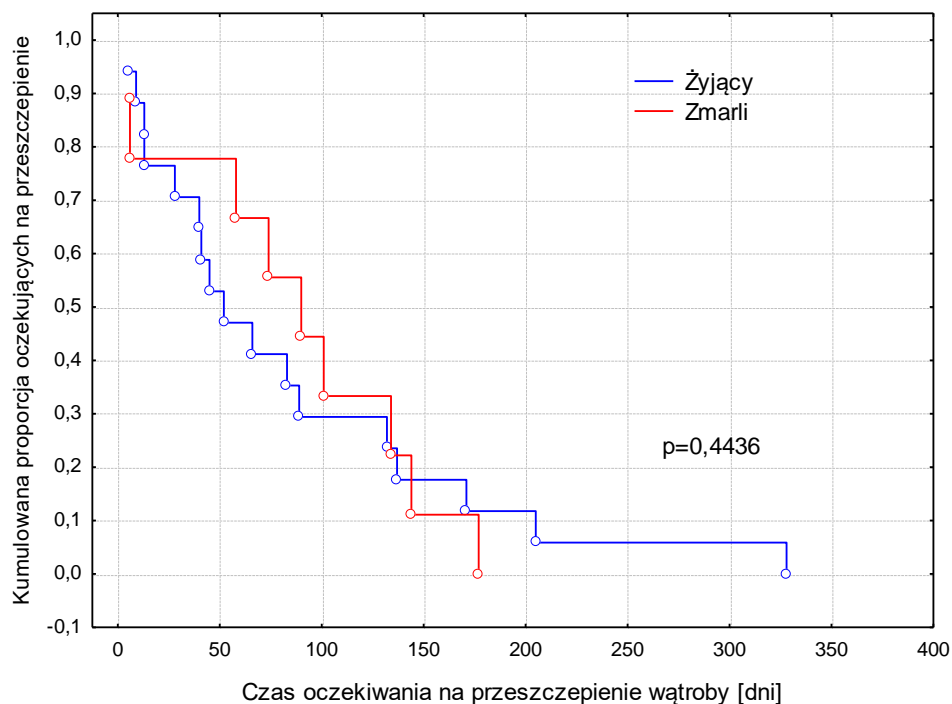


Rycina 13. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby przed i po wprowadzeniu zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego.

Spośród 26 pacjentów, u których przeszczepiono wątrobę 9/26 (34,6%) zmarło w okresie obserwacji. Czas przeżycia tych chorych od czasu rozpoczęcia kwalifikacji wynosił od 1 do 140 dni, mediana wynosiła 25 dni (Q1=9 dni, Q3=37 dni).

Średni wiek w grupie pacjentów zmarłych był na poziomie tendencji statystycznej wyższy od średniego wieku w grupie pacjentów żyjących w okresie obserwacji ($55,7 \pm 6,7$ lat vs $47,1 \pm 12,1$ lat, $p=0,0621$).

Czas oczekiwania na OLT w grupie pacjentów żyjących i zmarłych po OLT nie różnił się znamienne statystycznie ($p=0,4436$) (Rycina 14).



Rycina 14. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

Wyniki badań laboratoryjnych przed OLT w grupie pacjentów żyjących i zmarłych po OLT przedstawiono w Tabeli 18. Pacjenci zmarli mieli przed OLT znamienne statystycznie niższe stężenie fosfatazy alkalicznej ($p=0,0033$), niższe na granicy znamienności stężenie potasu ($p=0,0519$) i wyższe na poziomie tendencji statystycznej stężenie AFP ($p=0,0617$).

Tabela 18. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

| | Żyjący (N=17) | Zmarli (N=9) | p |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| | Średnia \pm SD | Średnia \pm SD | |
| | Mediana* (Q1; Q3) | Mediana* (Q1; Q3) | |
| Kreatynina [mg/dl] | 0,95 \pm 0,55 | 1,03 \pm 0,50 | 0,7227 |
| eGFR [ml/min/1,73m ²] | 102,6 \pm 54,5 | 86,6 \pm 40,5 | 0,4487 |
| Sód [mmol/l] | 140,0 \pm 3,9 | 139,3 \pm 3,5 | 0,6748 |
| Potas [mmol/l] | 4,27 \pm 0,60 | 3,81 \pm 0,42 | 0,0519 |

| | | | |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Chlorki [mmol/l] | 107,3 ± 3,5 | 106,8 ± 5,2 | 0,7795 |
| CRP [mg/l] | 2,77* (1,47; 6,68) | 7,28* (3,47; 11,03) | 0,2253 |
| Prokalcytonina [%] | 0,12* (0,05; 0,26) | 0,16* (0,02; 0,35) | 0,7728 |
| ALT [U/l] | 33,0* (18,0; 40,0) | 29,0* (24,0; 33,0) | 1,0000 |
| AST [U/l] | 41,0* (32,0; 52,0) | 38,0* (28,0;) | 0,5715 |
| GGTP [U/l] | 67,0* (35,0; 169,0) | 56,0* (44,0; 116,0) | 0,9785 |
| Bilirubina całkowita [mg/dl] | 1,38* (1,01; 2,17) | 1,13* (1,08; 2,04) | 0,7464 |
| Fosfataza alkaliczna [U/l] | 157,0* (140,0; 200,0) | 89,0* (73,0; 119,0) | 0,0033 |
| Albuminy [g/dl] | 3,74 ± 0,53 | 3,64 ± 0,71 | 0,7144 |
| Cholesterol całkowity [mg/dl] | 153,6 ± 56,7 | 135,6 ± 46,9 | 0,4210 |
| Trójglicerydy [mg/dl] | 82,6 ± 32,7 | 81,7 ± 25,7 | 0,9404 |
| HDL [mg/dl] | 45,9 ± 21,4 | 35,2 ± 18,8 | 0,2302 |
| LDL [mg/dl] | 85,0* (60,0; 129,0) | 83,0* (65,0; 103,5) | 0,7715 |
| INR | 1,35* (1,21; 1,48) | 1,38* (1,25; 1,51) | 0,4505 |
| AFP [ng/ml] | 2,72* (2,11; 4,85) | 7,78* (5,00; 57,28) | 0,0617 |
| CEA [ng/ml] | 2,10* (1,05; 2,78) | 3,30* (1,40; 3,75) | 0,4791 |
| Ca 19-9 [U/ml] | 14,3* (5,0; 20,0) | 20,9* (4,8; 33,0) | 0,3802 |
| PSA [ng/ml] | 0,14* (0,10; 0,23) | 0,08* (0,03; 0,62) | 0,7115 |

eGFR - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **CRP** - c-reactive protein, białko C-reaktywne; **ALT** - alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase) - gamma-glutamylotranspeptydaza; **HDL** - high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości; **LDL** - low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy; **AFP** - alpha-fetoprotein, alfa-fetoproteina; **CEA** - carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny; **CA 19-9** - cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9; **PSA** - prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy; **SD** - standard deviation, odchylenie standardowe.

Nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie pomiędzy średnimi wartościami parametrów ECHO wykonanych przed OLT w grupie żyjących i zmarłych po OLT (Tabela 19).

Tabela 19. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

| | Żyjący (N=17) | Zmarli (N=9) | p |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| | Średnia ± SD Mediana* (Q1; Q3) | Średnia ± SD Mediana* (Q1; Q3) | |
| Ao (mm) | 30,9 ±2,3 | 30,9 ±3,6 | 0,9559 |
| EF (%) | 59,1 ±2,6 | 59,4 ±5,8 | 0,8446 |
| LK (mm) | 47,4 ±6,1 | 48,7 ±6,7 | 0,6264 |
| LP (mm) | 38,2 ±4,0 | 38,6 ±5,5 | 0,8488 |
| IVS (mm) | 10,4 ±0,9 | 10,3 ±1,2 | 0,8511 |
| LPW (mm) | 10,2 ±1,1 | 10,3 ±1,2 | 0,9757 |
| PK (mm) | 28,4 ±2,8 | 28,6 ±3,0 | 0,8669 |
| PP (mm) | 37,2 ±4,8 | 33,8 ±5,2 | 0,2748 |
| TRV (m/s) | 2,50* (2,20; 2,50) | 2,40* (2,30; 2,50) | 0,8347 |
| SPAP (mmHg) | 35,0* (29,0; 35,0) | 33,0* (31,0; 35,0) | 0,9356 |
| Act (ms) | 131,5* (114,5; 145,5) | 123,0* (104,0; 141,5) | 0,6712 |

Ao - aorta; **EF** - ejection fraction, frakcja wyrzutowa; **LK** - lewa komora; **LP** - lewy przedsionek; **IVS** - interventricular septum thickness, wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu, **LPV** - left pulmonary vein, lewa żyła płucna; **PK** - prawa komora, **PP** - prawy przedsionek; **TRV** - tricuspid regurgitation velocity, maksymalna prędkość fali zwrotnej trójdzielnej; **SPAP** - systolic pulmonary artery pressure, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; **Act** - acceleration time, czas akceleracji.

W grupie pacjentów, u których wykonano OLT 3 pacjentów posiadało cechy PLK, u jednego stwierdzono wady zastawkowe, u jednego hipokinezę odcinkową. Zgon nastąpił u 1/3 pacjentów z PLK, jednej z wadami zastawkowymi i jednej osoby z hipokinezą odcinkową serca.

Punktacja w skali MELD wynosiła od 6 do 26 punktów u pacjentów żyjących i od 8 do 36 punktów u pacjentów zmarłych po OLT. Mediana punktacji w obu grupach była taka sama i wynosiła 13 punktów. Punktacja w skali MELD-Na wynosiła od 6 do 27 punktów u pacjentów żyjących i od 9 do 36 punktów u pacjentów zmarłych po OLT. Mediana punktacji w obu grupach była taka sama i wynosiła 14 punktów.

Rozkład liczby pacjentów wg indeksu CirCom w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Żyjący i zmarli po przeszczepieniu wątroby wg indeksu CirCom.

| | Żyjący (N=17) | | Zmarli (N=9) | |
|--------------|---------------|--------|--------------|--------|
| | N | % | N | % |
| CirCom (0) | 8 | 66,7% | 4 | 33,3% |
| CirCom (1+0) | 4 | 66,7% | 2 | 33,3% |
| CirCom (1+1) | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% |
| CirCom (3+0) | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% |
| CirCom (3+1) | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| CirCom (5+0) | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% |

CirCom – Cirrhosis Co-morbidity Index

Biorąc pod uwagę przyczynę MW zgony najczęściej obserwowano wśród pacjentów przeszczepionych z powodu marskości HCV (Tabela 21).

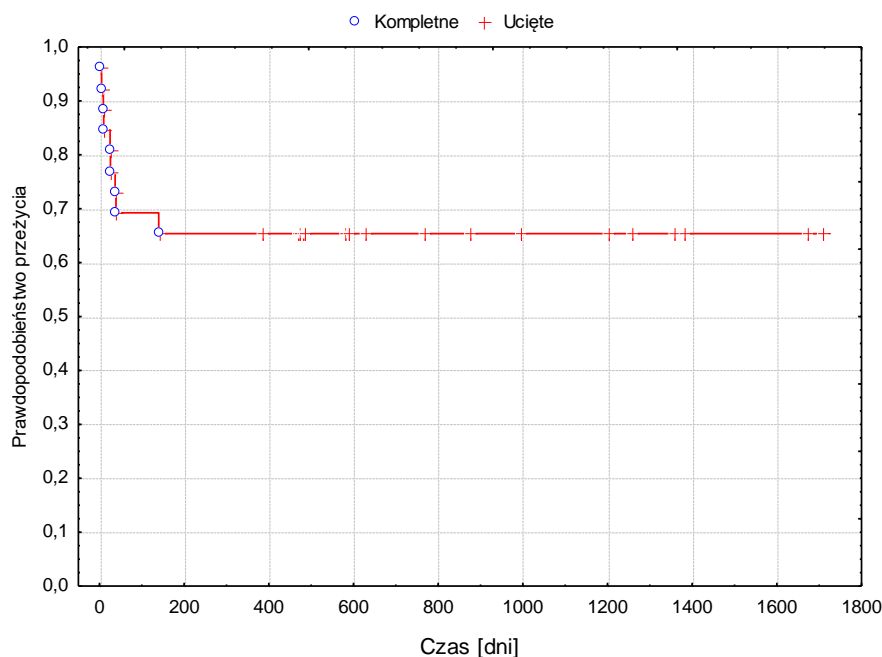
Tabela 21. Żyjący i zmarli po przeszczepieniu wątroby w zależności od przyczyny marskości wątroby.

| | Żyjący (N=17) | | Zmarli (N=9) | |
|--------------------------------|---------------|--------|--------------|--------|
| | N | % | N | % |
| Marskość alkoholowa | 10 | 83,3% | 2 | 16,7% |
| Marskość HCV | 1 | 25,0% | 3 | 75,0% |
| Marskość o niejasnej etiologii | 1 | 50,0% | 1 | 50,0% |
| Marskość HBV | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% |
| PSC | 2 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Zatrucie grzybami | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| Nowotwór | 1 | 50,0% | 1 | 50,0% |

HCV - hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C; **HBV** - hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B; **PSC** - primary sclerosing cholangitis, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

5.5. Czas przeżycia po przeszczepieniu wątroby

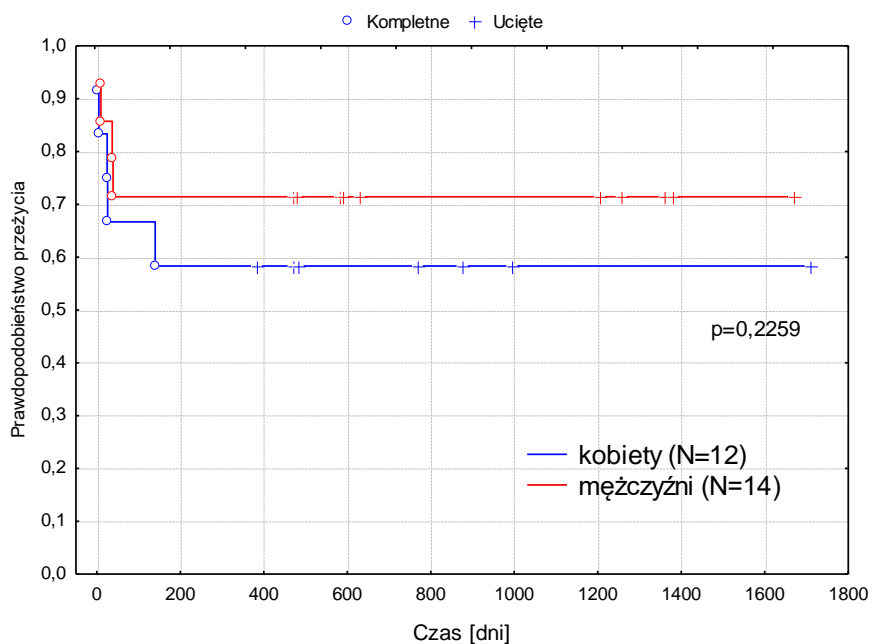
Wykres funkcji przeżycia po OLT oszacowany metodą Kaplana-Meiera i przedstawiono na Rycinie 15. Charakterystyczny jest ostry spadek krzywej w pierwszych 40 dniach po OLT. Zatem okres ten w badanej grupie okazał się najbardziej zagrożony ze względu na przeżycie.



Rycina 15. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

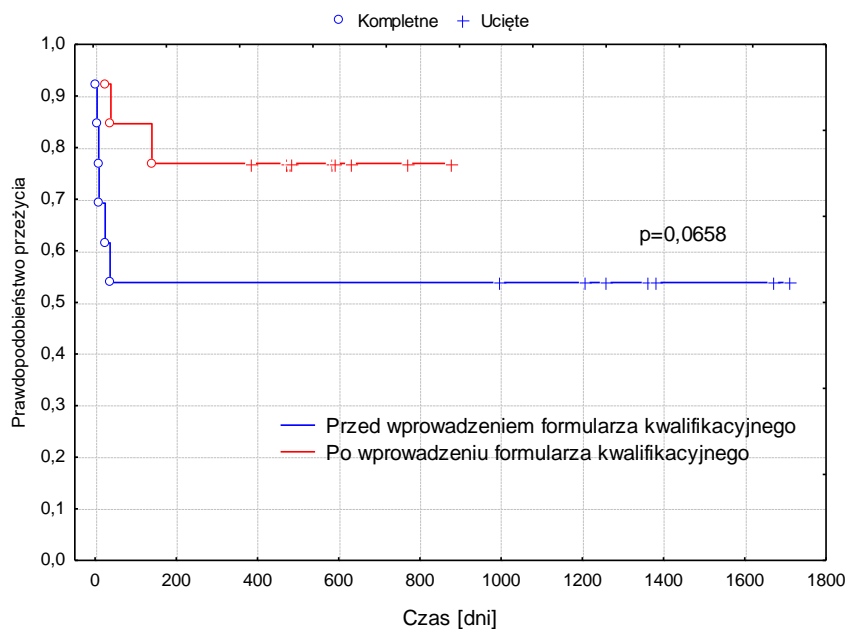
U 4 pacjentów zmarłych w przeciągu pierwszych 10 dni przyczyną MW było zatrucie grzybami (przeżycie 1 dzień), marskość HCV (przeżycie 5 dni i 9 dni) oraz marskość o niejasnej etiologii (przeżycie 10 dni). Wśród pacjentów, którzy przeżyli pierwsze 5 miesięcy nie stwierdzono zgonów w okresie dalszej obserwacji.

Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie długoterminowym było wyższe dla mężczyzn niż dla kobiet, ale nieznamienne statystycznie ($p=0,2259$) (Rycina 16).



Rycina 16. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla kobiet i mężczyzn.

Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie długoterminowym było wyższe na poziomie tendencji statystycznej po wprowadzeniu formularza kwalifikacyjnego niż przed jego wprowadzeniem ($p=0,0658$) (Rycina 17).

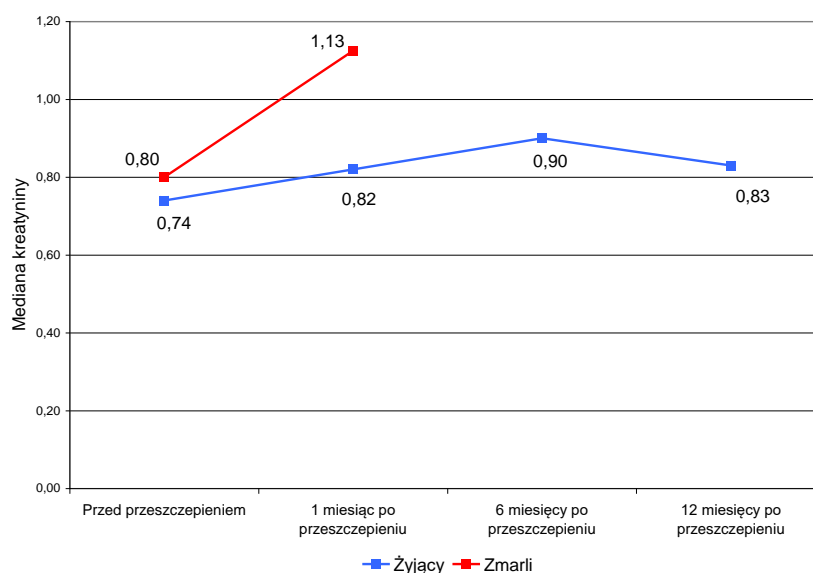


Rycina 17. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów z przeszczepioną wątrobą przed i po wprowadzeniu formularza kwalifikacyjnego.

5.6. Obserwacja pacjentów po przeszczepieniu wątroby

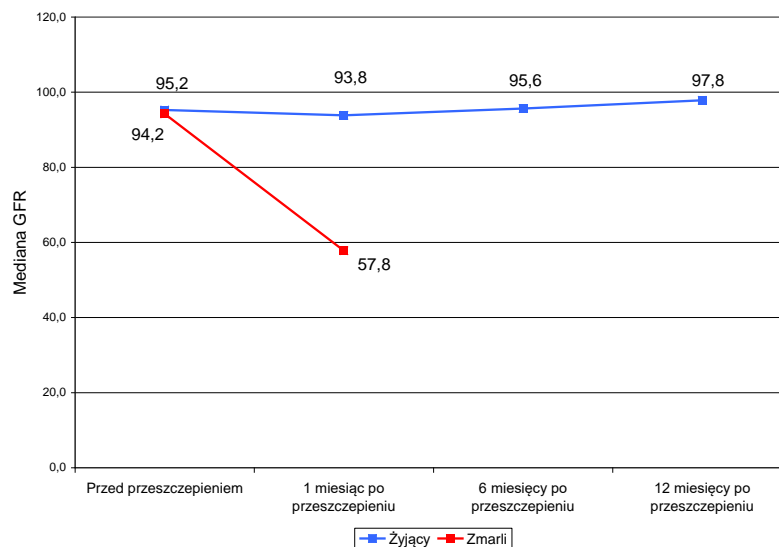
Spośród 26 pacjentów z przeszczepioną wątrobą 21 przeżyło do pierwszej wizyty monitorowanej po OLT w Poradni Transplantacyjnej, która odbyła się miesiąc od operacji. W grupie tej wyróżniono pacjentów, którzy nie dożyli do drugiej wizyty kontrolnej po 6 miesiącach (N=4) i grupę pacjentów z kompletem badań z okresu rocznej obserwacji (N=17).

Na Rycinie 18 przedstawiono zmianę mediany stężenia kreatyniny w okresie rocznej obserwacji. Stwierdzono zmianę na poziomie tendencji statystycznej mediany stężenia kreatyniny w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0754$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w pierwszym miesiącu po OLT. Różnica stężenia kreatyniny pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu nie była znamienne statystycznie ($p=0,1069$).



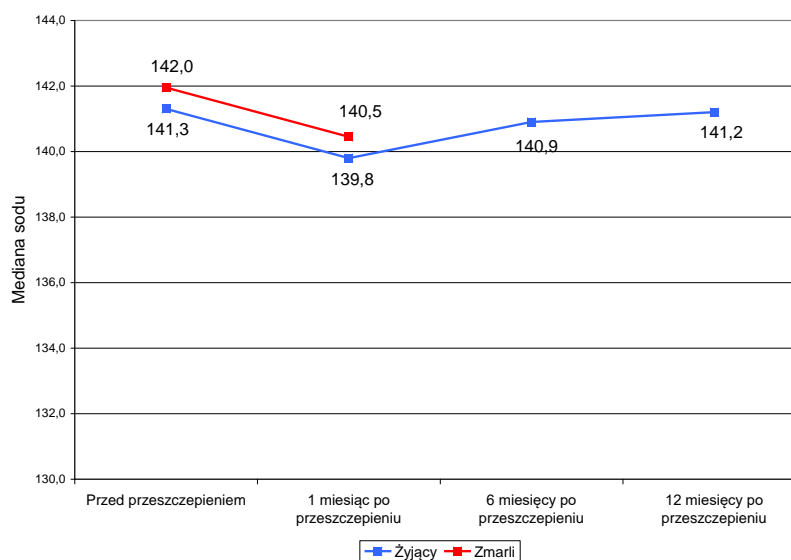
Rycina 18. Zmiana stężenia kreatyniny w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Na Rycinie 19 przedstawiono zmianę mediany eGFR w okresie rocznej obserwacji. Nie stwierdzono zmian znamienych statystycznie wartości eGFR w grupie żyjących (ANOVA $p=0,2699$). W grupie zmarłych nastąpił spadek eGFR w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Różnica eGFR pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu była na poziomie tendencji statystycznej ($p=0,0733$).



Rycina 19. Zmiana eGFR w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

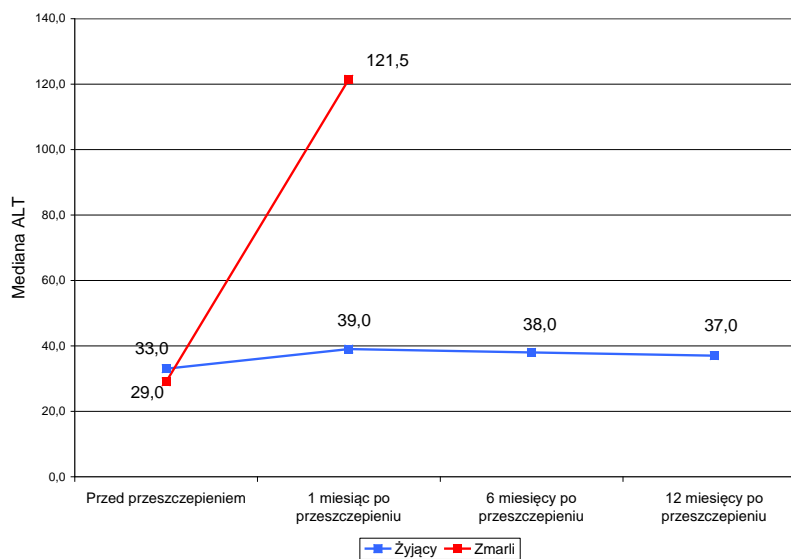
Na Rycinie 20 przedstawiono zmianę mediany stężenia sodu w surowicy w okresie rocznej obserwacji. Nie stwierdzono zmian znamienych statystycznie stężenia sodu w grupie żyjących (ANOVA $p=0,3551$). Różnica stężenia sodu pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu obserwacji nie była znamienna statystycznie ($p=0,9286$).



Rycina 20. Zmiana stężenia sodu w surowicy sodu w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

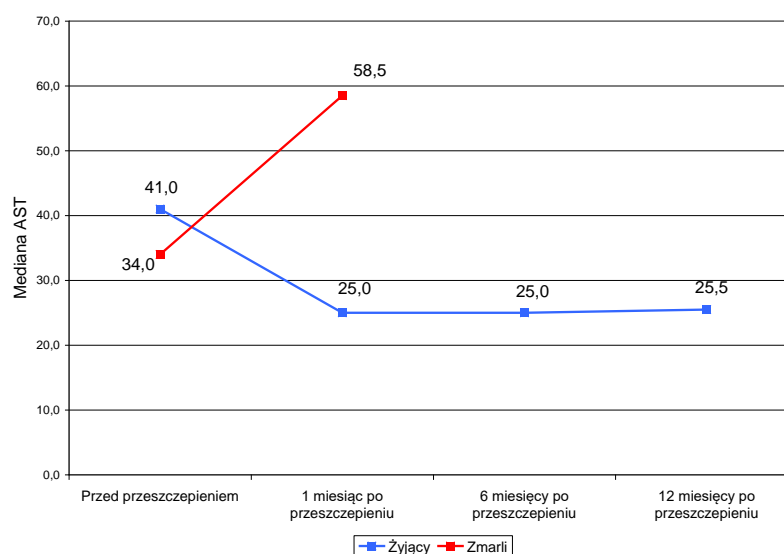
Na Rycinie 21 przedstawiono zmianę mediany stężenia ALT w okresie rocznej obserwacji po OLT. Nie stwierdzono zmian znamienych statystycznie stężenia ALT w grupie żyjących (ANOVA $p=0,4616$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia ALT w pierwszym miesiącu po

OLT. Różnica stężenia ALT pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu była na poziomie tendencji statystycznej ($p=0,0600$).



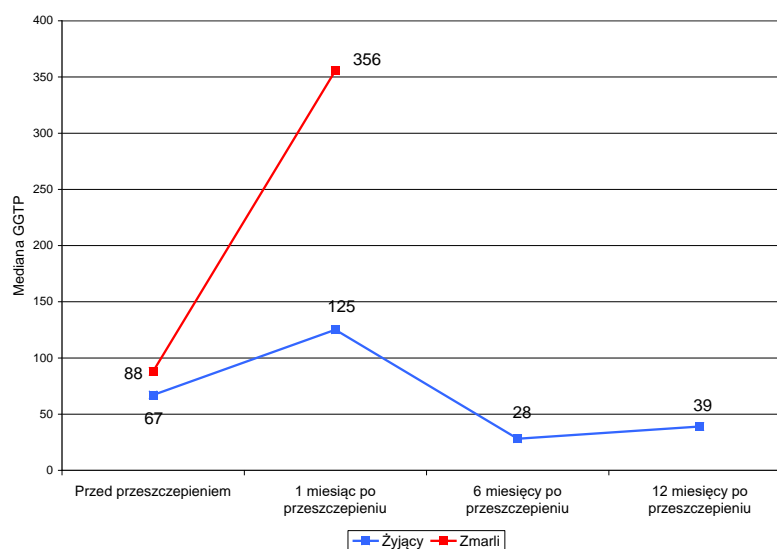
Rycina 21. Zmiana ALT (alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa) w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Na Rycinie 22 przedstawiono zmianę mediany stężenia AST w okresie rocznej obserwacji. Stwierdzono znamiennej statystycznie zmianę mediany AST w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0165$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia AST w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Różnica stężenia AST pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu była znamiennej statystycznie ($p=0,0488$).



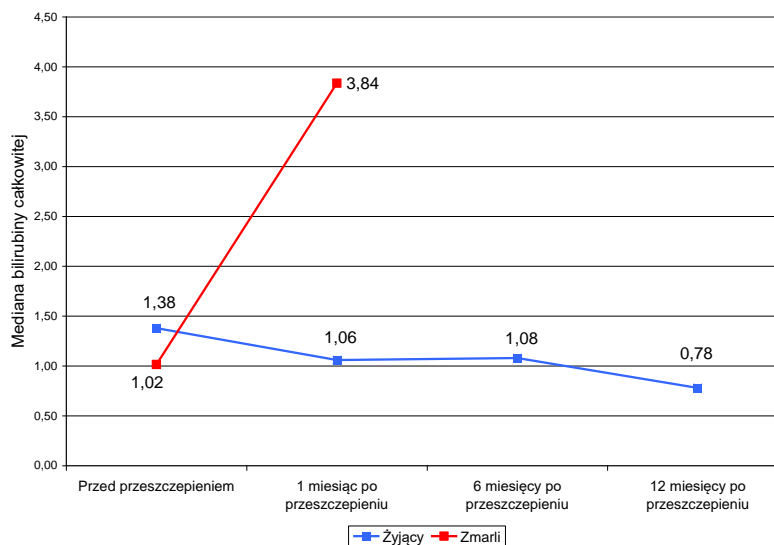
Rycina 22. Zmiana AST (aspartate aminotransferase, aminotransferazy asparaginianowej) w okresie obserwacji.

Na Rycinie 23 przedstawiono zmianę mediany stężenia GGTP w okresie rocznej obserwacji po OLT. Stwierdzono znamiennej statystycznie zmianę mediany GGTP w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0305$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia GGTP w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Różnica stężenia GGTP pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu była znamiennej statystycznie ($p=0,0156$).



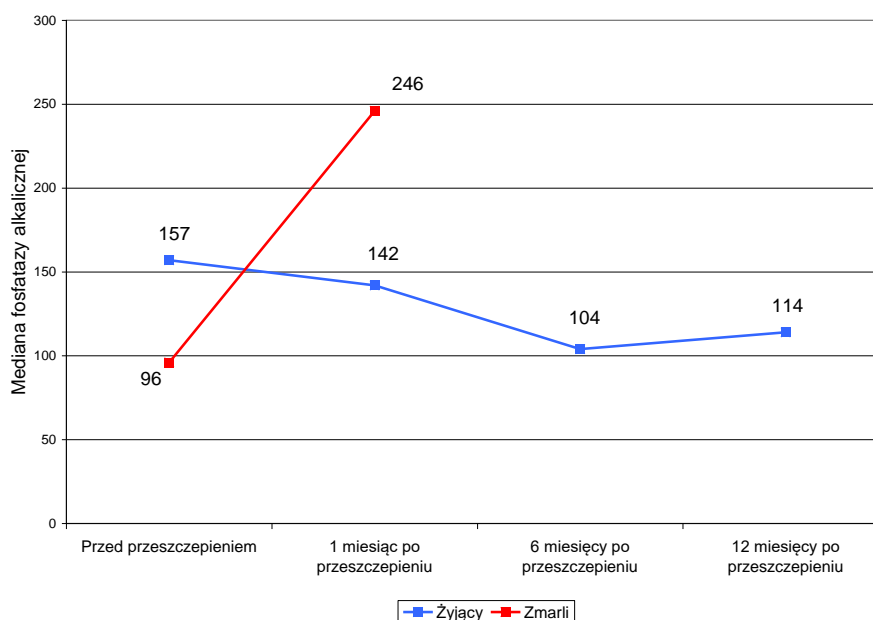
Rycina 23. Zmiana GGTP (gamma-glutamyl transpeptidase, gamma-glutamylotranspeptydazy) w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Na Rycinie 24 przedstawiono zmianę mediany stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w okresie rocznej obserwacji. Stwierdzono znamiennej statystycznie zmianę mediany bilirubiny całkowitej w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0038$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia bilirubiny całkowitej w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Różnica stężenia bilirubiny całkowitej pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu nie była znamiennej statystycznie ($p=0,1279$).



Rycina 24. Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

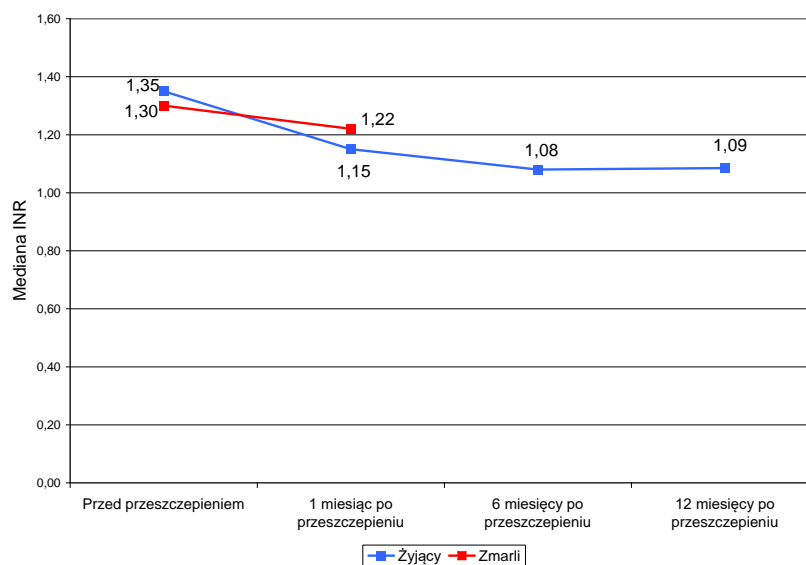
Na Rycinie 25 przedstawiono zmianę mediany stężenia ALP w okresie rocznej obserwacji po OLT. Stwierdzono znamiennej statystycznie zmianę mediany ALP w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0153$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia ALP w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Różnica stężenia ALP pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu była znamiennej statystycznie ($p=0,0394$).



Rycina 25. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w okresie obserwacji.

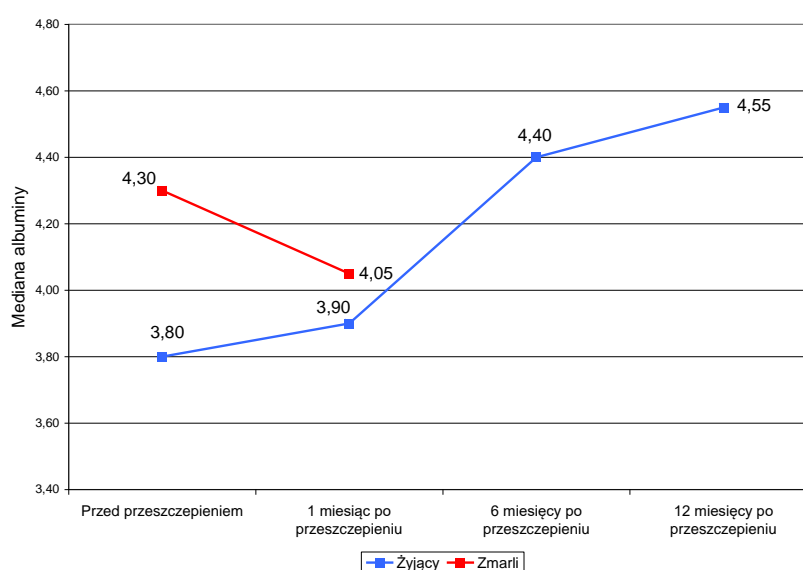
Na Rycinie 26 przedstawiono zmianę mediany INR w okresie rocznej obserwacji. Stwierdzono znamiennej statystycznie zmianę mediany INR w grupie żyjących (ANOVA

$p=0,0266$). Różnica INR pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu nie była znamienne statystycznie ($p=0,2443$).



Rycina 26. Zmiana INR (international normalized ratio, znormalizowanego czasu protrombinowego) w okresie obserwacji.

Na Rycinie 27 przedstawiono zmianę mediany stężenia albuminy w surowicy w okresie rocznej obserwacji po OLT. Stwierdzono znamienne statystycznie zmianę mediany stężenia albuminy w grupie żyjących (ANOVA $p<0,0001$). Różnica stężenia albuminy pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu nie była znamienne statystycznie ($p=0,560$).



Rycina 27. Zmiana stężenia albuminy w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

5.6.1. Farmakoterapia po przeszczepieniu wątroby

Podczas pierwszej wizyty kontrolnej wszyscy pacjenci (N=21) przyjmowali w schemacie immunosupresji takrolimus (TAC), 8 pacjentów dodatkowo przyjmowało sam prednizon, 2 pacjentów przyjmowało dodatkowo azatioprynę (AZA), 7 pacjentów przyjmowało dodatkowo prednizon i mykofenolan mofetilu (MMF). Z 4 pacjentów zmarłych po pierwszym miesiącu obserwacji po OLT 3 przyjmowały tylko TAC, a jedna TAC i prednizon.

Podczas wizyty kontrolnej po 6 miesiącach wszyscy pacjenci (N=17) przyjmowali TAC i prednizon, 9 pacjentów przyjmowało dodatkowo MMF, a 2 pacjentów AZA.

Podczas wizyty kontrolnej po 12 miesiącach 16/17 pacjentów przyjmowało TAC, 8 pacjentów przyjmowało dodatkowo prednizon, 5 pacjentów przyjmowało dodatkowo prednizon i MMF, jeden pacjent przyjmował dodatkowo prednizon i AZA, a jeden pacjent przyjmował dodatkowo tylko AZA. U jednego pacjenta przyjmującego TAC z prednizonem zamieniono TAC na cyklosporynę (CsA).

Tabela 22. Przyjmowane leki immunosupresyjne przez pacjentów po OLT odnotowane podczas kolejnych wizyt monitorowanych w przyklinicznej Poradni Transplantacji Wątroby.

| | Wizyta po 1-miesiącu [N=21] | Wizyta po 6-miesiącach [N=17] | Wizyta po 12-miesiącach [N=17] |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| TAC | 4 (19%)* | 0 (0%) | 3 (18%) |
| <u>TAC+prednizon</u> | 8 (38%) | 6 (35%) | 6 (35%) |
| <u>TAC+prednizon+MMF</u> | 7 (33%) | 9 (53%) | 4 (23%) |
| <u>TAC+prednizon+AZA</u> | 2 (10%) | 2 (12%) | 1 (6%) |
| TAC+MMF | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| TAC+AZA | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| <u>Prednizon+MMF+CsA</u> | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

TAC - takrolimus; **MMF** - mykofenolan mofetilu; **AZA** - azatiopryna; **CsA** - cyklosporyna.

*w nawiasie okrągłym podano procentowy udział w stosunku do całej grupy kontrolowanej w określonym czasie.

6. Dyskusja

Według danych „Poltransplant” liczba wykonanych zabiegów OLT w Polsce od dawców zmarłych w okresie od 1 stycznia 2017 roku (początek organizacji BOTW) do 31 stycznia 2021 roku wyniosła 1257, z czego 26 wykonano w ośrodku bydgoskim. Doświadczenia i obserwacje wyników w BOTW, przedstawione w niniejszej pracy, mają więc charakter pilotażowy i mogą posłużyć do dalszego rozwijania standardów Ośrodka w celu podwyższenia poziomu uzyskiwanych wyników.

W Polsce zabieg OLT wykonuje 9 ośrodków w sześciu miastach: Bydgoszcz, Gdańsk, Katowice, Szczecin, Warszawa i Wrocław [59].

Zabieg OLT jest zabiegiem obarczonym wysoką śmiertelnością. W przedstawionym badaniu śmiertelność po roku od transplantacji wyniosła średnio ok. 35%, jednak po wprowadzeniu zaprezentowanego formularza kwalifikacji do OLT spadała z 46% do 23%. W USA śmiertelność po roku od OLT kształtuje się na poziomie około 10-15% [60,61,62]. W literaturze brak danych na temat rocznej śmiertelności OLT w Polsce.

Istotna różnica pomiędzy śmiertelnością przed i po wprowadzeniu formularza w BOTW wynika prawdopodobnie z zaostżenia kryteriów kwalifikacji (uszczelnione „sito diagnostyczne”) i wzrastającym z każdym kolejnym zabiegiem doświadczeniem ZT. Natomiast znaczna różnica pomiędzy śmiertelnością, cytowaną w przytoczonych badaniach w USA, a odsetkiem śmiertelności w BOTW, może wynikać ze znaczącej statystycznie różnicy w liczbie analizowanych pacjentów, tj. kilkadziesiąt tysięcy w badaniach amerykańskich vs kilkudziesięciu pacjentów po OLT w BOTW. Jednak wpływ wprowadzenia formularza kwalifikacyjnego na wyniki potransplantacyjne po roku obserwacji w BOTW należy uznać jako pozytywny.

W przedstawionym materiale w ogólnej charakterystyce badań laboratoryjnych pacjentów poddanych ocenie przy kwalifikacji do OLT najwięcej wyników wykraczających poza normy laboratoryjne Laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy stwierdzono w przypadku badania poziomu PCT (79,3%) i INR (77,8%).

W grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(-) stwierdzono znamienne statystycznie wyższe stężenie CRP ($p=0,0034$), wyższy na granicy znamienności statystycznej poziom PCT ($p=0,0526$). Odpowiada to danym z literatury, iż mierniki stanu zapalnego tj. CRP czy PCT

korelują z ryzykiem rozpoznania infekcji i zawsze powinny być szczegółowo analizowane w procesie kwalifikacji do OLT.

Jak to opisano szczegółowo we wstępie chorzy z MW są obarczeni wysokim ryzykiem rozwoju infekcji bakteryjnej o złożonym podłożu. Pacjenci są bardziej narażeni na rozwój SBP, zakażenia układu moczowego, zapalenia płuc czy bakteriemii. Głównymi czynnikami etiologicznymi zakażeń w tej grupie pacjentów są Enterobacteriaceae oraz paciorkowce nieenterokokowe. Z powodu częstszych hospitalizacji, szeroko stosowanej antybiotykoterapii, szczególnie u chorych z ALD, którzy cechują się z reguły niższym statusem społecznym, zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*, *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes* i *Vibrio vulnificus* są powszechniejsze i powikłane wyższą śmiertelnością niż u chorych z prawidłowo funkcjonującą wątrobą [63].

W przedstawionym badaniu PCT była oznaczona tylko u ok. 50% pacjentów (dokładnie 29) w tym tylko u 6/19 osób niezakwalifikowanych, nie była bowiem badaniem rutynowym, wpisanym w protokół kwalifikacji do OLT. Wnioski więc, dotyczące związku pomiędzy stężeniem PCT a statusem pacjenta w procesie kwalifikacji należy uznać jako orientacyjne.

W grupie OLT-kwalifikacja(+) 65,2% chorych uzyskało stężenie PCT poniżej, a 13,0% powyżej normy, w grupie OLT-kwalifikacja(-) 50,0% pacjentów uzyskało wynik powyżej normy laboratoryjnej ($p=0,1336$). Oznaczenie PCT i jej wysoki wynik można więc uznać jako istotny czynnik, narzucający znacznie bardziej wnikliwą diagnostykę w kierunku infekcji, która może ostatecznie wpłynąć na dalsze losy pacjenta. Wnioskowanie to można przeprowadzić również w drugą stronę, bowiem w przeprowadzonym badaniu w grupie OLT-kwalifikacja (+) wg pierwotnie obowiązujących zasad kwalifikacji 30,0% pacjentów posiadało wynik PCT powyżej normy, zaś w grupie OLT-kwalifikacja(+) z użyciem bardziej szczegółowego formularza kwalifikacji nie stwierdzono odchyień od normy PCT u żadnego z przebadanych biorców.

W przeprowadzonym badaniu wyniki INR oznaczono u wszystkich pacjentów. INR powyżej normy laboratoryjnej uzyskano u 82,9% pacjentów w grupie OLT-kwalifikacja(+) i u 68,4% pacjentów OLT-kwalifikacja(-) ($p=0,2230$).

Stężenie osoczowej protrombiny wyznacza wskaźnik INR. Produkowana jest ona w wątrobie i odzwierciedlana w wyniku INR, który stanowi bardzo wrażliwy wskaźnik wydolności wątroby. Ze względu na krótki okres półtrwania osoczowej protrombiny z powodzeniem jest ona wykorzystywana w monitorowaniu czynności wątroby podczas jej uszkodzenia. Wartość

INR zmienia się dopiero, gdy stopień uszkodzenia mięszu wątroby wynosi około 80%. Parametr ten jest składową skali Child-Pugh, MELD i MELD-Na, co wskazuje na jego istotność i uniwersalność [64].

Wyniki uzyskane w pracy wskazują wysoki odsetek pacjentów z parametrem INR ponad normą, co świadczy o kwalifikacji do OLT chorych z zaawansowaną MW w BOTW. INR powyżej normy stwierdzono u 85,7% pacjentów OLT-kwalifikacja(+) wg pierwotnie obowiązujących standardów i 81,0% pacjentów OLT-kwalifikacja(+) z użyciem zmodyfikowanej procedury kwalifikacji. Wydaje się więc, że parametr ten w procesie kwalifikacji do OLT bardziej posiada wartość odzwierciedlającą stan zaawansowania choroby wątroby, niż może posłużyć do różnicowania chorych poddanych procesom kwalifikacji bądź dyskwalifikacji.

W kontekście zaś ciężkich zaburzeń krzepnięcia, które często stają się udziałem pacjentów z MW kwalifikowanych do OLT i mogą stanowić wysokie ryzyko zarówno powikłań krwotocznych jak i zakrzepowych przy zabiegu, istnieje obecnie szeroka gama nowoczesnych leków prozakrzepowych i przeciwkrzepliwych, również stosowanych w stanach okołoperacyjnych, które w okresie kilku godzin może doprowadzić do maksymalnej redukcji tego typu powikłań.

W przedstawionym badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w liczbie punktów MELD i MELD-Na u pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-). Nie uzyskano też korelacji pomiędzy wynikiem MELD i MELD-Na a przeżyciem po przeszczepie. Podobne wyniki uzyskano w licznych badaniach klinicznych na świecie, co obrazowo przedstawił Kristin B Klein i wsp. w swojej metaanalizie ponad 30 prac, badających wartość predykcyjną skali MELD na śmiertelność [65]. Podobnie Schlegel i wsp., analizując przeżywalność pacjentów z wynikami MELD > 30 pkt oraz z tymi z wynikiem < 30 pkt nie wykazali istotnej różnicy w przeżywalności potransplantacyjnej [66].

Do innych wniosków doszli McCaughan i wsp. Podają oni, że pacjenci z wynikiem MELD > 30 pkt to chorzy ze zbyt wysokim ryzykiem zgonu i nie należy kwalifikować ich do OLT.

Taki pogląd potwierdzają też nasze obserwacje. W przedstawionym badaniu chory z najwyższym wynikiem MELD zakwalifikowany do OLT, który wynosił 36 pkt, zmarł w pierwszej dobie po OLT (ostre toksyczne uszkodzenie wątroby po zatruciu muchomorem

sromotnikowym). Kolejny pacjent z najwyższą liczbą punktów w skali MELD tj. 26 przeżył jeden rok po OLT, co niejako zgadza się z tezą tych badaczy [67].

Jak więc przedstawiono skala MELD i MELD-Na stanowi jedynie pomocnicze narzędzie do oceny rokowania u pacjentów z MW i nie można z niej wysuwać jednoznacznych wniosków. Nie uwzględnia ona bowiem wielu aspektów klinicznych tj. stan ogólny chorego, encefalopatia, wodobrzusze, kacheksja, infekcja i inne, które bezpośrednio mogą rzutować na ryzyko śmiertelności oraz rokowanie wczesne i późne po OLT.

Choroby współistniejące występowały u 30/54 (55,6%) przebadanych pacjentów. Podział badanej grupy wg indeksu CirCom przedstawiono w rozdziale „Wyniki” na Rycinie 8. Nie wykazano metodami statystycznymi istotnej zależności wpływu współchorobowości na proces kwalifikacji do OLT, pomimo zastosowania skali CirCom, będącej jedyną dostępną w literaturze skalą współchorobowości, dedykowaną pacjentom z MW. Dwie osoby o największym ryzyku zgonu (CirCom (3+1) i CirCom (5+0)) zostały zakwalifikowane do OLT. Pacjent z CirCom 3+1 zmarł po 26 dniach od OLT, natomiast chory z CirCom 5+0 przeżył do końca zaplanowanej obserwacji wynoszącej jeden rok po OLT. Podobne wyniki uzyskali Jepsen i wsp., którzy w swoim badaniu porównali skalę Charlsona ze skalą CirCom u 12976 duńskich pacjentów z MW. Nie wykazali oni istotnej statystycznie przewagi skal CirCom nad skalą Charlsona oraz potwierdzili niewielką wartość obu skal w przewidywaniu śmiertelności [48].

Choroby cywilizacyjne takie jak cukrzyca i NT wywierają wpływ na przeżycie pacjentów po OLT. W przedstawionym badaniu pacjenci OLT-kwalifikacja(-) znamienne statystycznie częściej chorowali na cukrzycę i NT. Cukrzyca niesie za sobą wiele powikłań, takich jak progresja miażdżycy, prowadzący do zawałów serca i udarów mózgu, cukrzycowa choroba nerek, nawracające zakażenia układu moczowego, neuropatia obwodowa, stopa cukrzycowa i inne. Venkat Bhat i wsp. wykazali wyższą śmiertelność pacjentów po OLT, którzy mieli rozpoznaną cukrzycę przed operacją od tych, którzy na cukrzycę nie chorowali [68].

Natomiast NT może przyczyniać się do rozwoju udarów krwotocznych mózgu, przewlekłej niewydolności serca i zawału serca, CKD, retinopatii nadciśnieniowej. Jednak jak podają J. Parekh i wsp. obecność NT przed OLT nie ma istotnego statystycznie wpływu na przeżywalność po operacji, zarówno krótko jak i długoterminową [69].

Przeszczepienie wątroby to zabieg klasyfikowany wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology - ESC) jako operacja najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego [70]. Ryzyko to wynika m. in. ze znacznego obciążenia układu krążenia podczas zabiegu, zmienności parametrów hemodynamicznych, stosowaną intensywną płynoterapią, leczeniem immunosupresyjnym o potencjale kardiodepresyjnym. Potwierdzają to ostatnie wytyczne ESC, gdzie przeszczepienie wątroby niezmiennie jest zaliczane do zabiegów dużego ryzyka (>5%) [70]. Oszacowane ryzyko chirurgiczne odpowiada 30-dniowemu ryzyku wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu, jednakże wynika to jedynie z określonej interwencji chirurgicznej, natomiast nie uwzględnia chorób współistniejących pacjenta [70].

Z tych wszystkich wymienionych powyżej powodów wskazana jest szczegółowa ocena kardiologiczna potencjalnego biorcy przed zabiegiem OLT [71]. W dostępnej literaturze nie znaleziono opracowanych, jednolitych zaleceń kardiologicznych dla ośrodków kwalifikacji do OLT, podlegają one zróżnicowaniu w zależności od doświadczeń poszczególnych ośrodków.

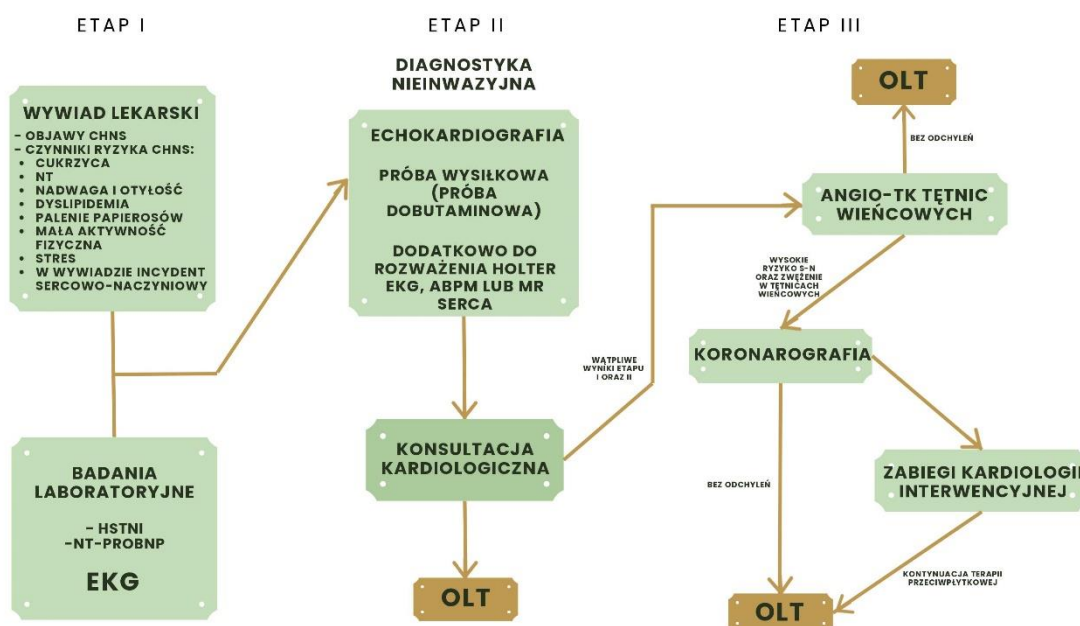
Wykorzystując więc kilkuletnie doświadczenia własne Zespołu Transplantacyjnego (ZT), ściśle współpracę z konsultującymi kardiologami, zaproponowano algorytm diagnostyczny, służący ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów kwalifikowanych do OLT w BOTW. Opiera się on głównie na ocenie ryzyka ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie zabiegu OLT. Obejmuje również diagnostykę przedoperacyjną w kierunku choroby wieńcowej. Algorytm ten zobrazowano na Rycinie 28. W etapie I zbierany jest dokładny wywiad lekarski dotyczący dotychczasowych chorób współistniejących, czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (s-n) niemodyfikowalnych tj. płeć, wiek, choroba niedokrwienna serca (ChNS) w wywiadzie, obciążenia rodzinne zwiększające ryzyko s-n, oraz modyfikowalnych tj. nadwaga i otyłość, wysokie ciśnienie tętnicze, cukrzyca, mała aktywność fizyczna, stres, palenie papierosów, dyslipidemia i inne. Ponadto wykonuje się badania laboratoryjne określające wydolność serca tj. peptydy natriuretyczne, w BOTW jest to NT-proBNP (stężenie N-końcowego propeptydunatriuretycznego typu B) oraz poziom wysokoczułej troponiny I (high sensitivity troponin I - hsTnI), wykonuje się EKG. Po analizie pierwszego etapu następuje etap II - nieinwazyjna diagnostyka kardiologiczna. Polega ona na ocenie układu s-n na podstawie ECHO serca przezklatkowego oraz próby wysiłkowej. Dodatkowe badania z diagnostyki nieinwazyjnej obejmują Holter EKG i ABPM (ambulatory blood pressure

monitoring, automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego) w którym czas trwania badania i powtarzalność ustalane są indywidualnie oraz MR serca. Po przeprowadzonej diagnostyce pacjent jest konsultowany przez lekarza specjalistę kardiologii. Biorąc pod uwagę ryzyko zabiegu oraz możliwości diagnostyczne Ośrodka z biegiem czasu ostatecznie wypracowano schemat dążący do obrazowania tętnic wieńcowych.

Chorzy z niskim ryzykiem s-n, z prawidłowymi badaniami z etapu I i II są kwalifikowani do OLT. Natomiast pacjenci z wątpliwymi wynikami z etapu I i II w zależności od ryzyka s-n są poddawani kolejnemu etapowi diagnostyki kardiologicznej. Przy niskim ryzyku s-n wykonuje się angio-TK tętnic wieńcowych. Przy wysokim ryzyku s-n lub w przypadku obecności zwężeń w angio-TK tętnic wieńcowych wykonuje się koronarografię. W przypadku zwężeń w tętnicach wieńcowych istotnych hemodynamicznie wykonuje się angioplastykę naczyń wieńcowych najczęściej z implantacją stentu.

Zaproponowany schemat postępowania został wypracowany w trakcie kwalifikacji biorców. Należy jednak podkreślić, iż każdy przypadek biorcy jest rozpatrywany indywidualnie i często należy wyjść poza wypracowany schemat, aby zmniejszyć okołooperacyjne ryzyko s-n. Ponadto w trakcie kwalifikacji kardiologicznej jest ustalana/modyfikowana indywidualnie farmakoterapia biorcy.

PODSTAWOWY SCHEMAT DIAGNOSTYKI
KARDIOLOGICZNEJ DO OLT W BYDGOSKIM
OŚRODKU TRANSPLANTACJI WĄTROBY



Rycina 28. Podstawowy schemat diagnostyki kardiologicznej do OLT w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji wątroby.

OLT - orthotopic liver transplantation, ortotopowe przeszczepienie wątroby; **ChNS** - choroba niedokrwienna serca; **NT** - nadciśnienie tętnicze; **hsTnI** - high sensitivity troponin I, troponina wysokoczuła I; **NT-proBNP** - stężenie N-końcowego propeptydunatriuretycznego typu B; **EKG** - elektrokardiografia; **ABPM** - ambulatory blood pressure monitoring, automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego; **MR** - rezonans magnetyczny; **ryzyko S-N** - ryzyko sercowo-naczyniowe; **angio-TK** - tomografia komputerowa naczyń krwionośnych.

W grupie OLT-kwalifikacja(+) było 4/9 pacjentów z PLK, pacjent z hipokinezą segmentową lewej komory, 1/3 pacjentów z wadami zastawkowymi. Nie zakwalifikowano jednego pacjenta z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym.

Według danych z literatury przygotowanie biorcy przeszczepu wątroby z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym polega na celowanej farmakoterapii. Chorzy, u których stosuje się leki rozszerzające naczynia płucne, a po osiągnięciu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej <25mmHg są wpisywani na KLO. Wykazano, że obecność nadciśnienia płucnego zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe OLT, jednak z uwagi na każdorazowe stosowanie wyżej opisanej

farmakoterapii przed OLT, nie wykazano istotnej statystycznie zwiększonej śmiertelności u chorych po OLT z rozpoznany wcześniej i dobrze leczonym nadciśnieniem płucnym [72].

W grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(-) stwierdzono znamienne statystycznie niższe stężenie HDL ($p=0,0490$). Lipoproteina HDL odgrywa kluczową rolę w odwrotnym transporcie cholesterolu, co oznacza, że transportuje cholesterol z tkanek obwodowych do wątroby, zapobiegając w ten sposób rozwojowi miażdżycy, co w efekcie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjenci OLT-kwalifikacja(-) wykazują niższe wartości HDL, a więc reprezentują grupę o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym. I chociaż parametr ten nie był odrębnie analizowany w trakcie procesu kwalifikacji jego znamienne niskie stężenie może być traktowane jako dodatkowy czynnik negatywny prognostycznie wśród pacjentów zdyskwalifikowanych [73].

Jak to opisano we wstępie od 2016 roku znacząco wzrosło znaczenia NASH jako przyczyny MW we wskazaniach do OLT. Obserwuje się, że główną przyczyną MW u kobiet na liście oczekujących na OLT w USA jest NASH, natomiast u mężczyzn choroba ta występuje na drugim miejscu, zaraz po ALD [74]. Rosnącą częstość występowania NASH oraz NAFLD przypisuje się rosnącemu wskaźnikowi otyłości, cukrzycy typu 2 i dyslipidemii, czyli schorzeniom cywilizacyjnym, obserwowanym w krajach wysokorozwiniętych [75].

W przedstawionym badaniu u żadnej z przebadanych osób nie stwierdzono NASH czy NAFLD, a głównym wskazaniem do OLT u kobiet były nowotwory wątroby, a u mężczyzn ALD. Głównymi powodami dyskwalifikacji z zabiegu OLT w badanej grupie był brak abstynencji od alkoholu i występowanie nowotworów poza wątrobowych.

Prawdopodobnie statystyka ta wynika z liczebności grupy z ALD, kwalifikowanej do OLT w BOTW. Występowanie nowotworów poza wątrobowych jako głównej przyczyny dyskwalifikacji może potwierdzać dokładność diagnostyki oraz dobrą konstrukcję formularza kwalifikacyjnego jako gęstego „sita diagnostycznego”, zwiększającego szansę na wykrycie nowotworu w innej lokalizacji niż wątroba.

Problem braku utrzymania abstynencji od alkoholu jest zagadnieniem psychologiczno-psychiatrycznym. W Polsce przed kwalifikacją do OLT wymagany jest okres 6 miesięcy udokumentowanej abstynencji, potwierdzonej wizytami w ośrodku leczenia uzależnień. Czas

ten eliminuje z OLT pacjentów, u których abstynencja skutkuje regeneracją wątroby do poziomu niekwalifikującego się do OLT i uniknięcie potrzeby transplantacji. Ponadto pozwala uzyskać większą pewność, że po operacji zachowają dalszą abstynencję i współpracę w leczeniu pooperacyjnym [76].

Pacjenci często nie przyznają się do nieprzestrzegania abstynencji od alkoholu, cechuje ich brak krytycyzmu do nałogu i szkodliwości alkoholu jako substancji toksycznej, wypierają problem, trudno więc o obiektywną ocenę pacjenta w tym obszarze kwalifikacji. Stąd szczegółowa ocena specjalistów z zakresu psychologii i psychiatrii, praktykowana w BOTW, wydaje się słuszną praktyką podczas kwalifikacji do OLT i pozwala różnicować osoby podlegające skutecznej terapii od tych, które ją jedynie deklarują. W prezentowanej procedurze obligatoryjnie wymaganym punktem w formularzu kwalifikacji są konsultacje doświadczonych w terapii odwykowej psychiatrów i psychologów, oceniających motywację do procesu leczenia, stopień gotowości do podjęcia współpracy, zdolność do utrzymania abstynencji przez chorego, czy obecność wsparcia osób bliskich.

Godnym uwagi spostrzeżeniem wykazali się Addolorato Giovanni i wsp., którzy udowodnili, że ośrodek leczenia uzależnień zorganizowany w pobliżu ośrodka transplantacji wątroby zmniejsza ryzyko powrotu do nałogu pacjentów z ALD po OLT [77].

Znane są też z literatury dane odmienne. Gromadzone od 2011 roku badania sugerują, że wczesne OLT (tj. przeszczep bez określonego okresu abstynencji) u pacjentów z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne, jest równie skuteczną strategią terapeutyczną jak u chorych zachowujących okres 6-miesięcznej abstynencji [78]. Jak przedstawiono w badaniu, wymagane utrzymanie 6-miesięcznej abstynencji przed kwalifikacją do OLT nie wpłynęło na przeżycie po OLT. Nie ma badań jednoznacznie oceniających wpływ udokumentowanej 6-miesięcznej abstynencji na nawrót do nałogu po OLT. Zatem wnioskuje się, że abstynencja 6 miesięcy jest dobrym kryterium włączenia, ale słabym kryterium wykluczenia pacjenta do OLT.

Wyniki te jednak nie odnoszą się do ryzyka powrotu do nałogu po OLT. Niemniej zaobserwowano późniejsze nadmierne spożywanie alkoholu jedynie u chorych z ALD (około 5,2% osób z ALD po OLT) [78].

Dominującą grupą leków, przyjmowanych przez chorych z MW w przedstawionej pracy były β -blokery. Są one stosowane w celu obniżenia ciśnienia w krążeniu wrotnym, a tym samym zapobieganiu krwawienia z żyłaków przełyku. W przedstawionym badaniu pacjenci OLT-kwalifikacja(-) znamienne statystycznie częściej przyjmowali leki z grupy ACEI (angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny) i blokerów kanału wapniowego, co wynika z faktu, iż częściej chorowali na NT. Choć samo NT jako choroba współistniejąca nie jest bezpośrednim przeciwwskazaniem do OLT, to powikłania tej przewlekłej choroby mogą w istotnym stopniu zmniejszać szanse na powodzenie transplantacji.

W uzyskanych wynikach wśród oczekujących na OLT nie stwierdzono żadnego zgonu. Średnia śmiertelność chorych oczekujących na OLT w USA wynosi około 17%. Średni czas oczekiwania na OLT w BOTW po wpisaniu na KLO wyniósł 70 dni, co jest lepszym wynikiem niż średnia w USA, wynosząca około 100 dni [79]. Ponadto brak śmiertelności wśród pacjentów z KLO w BOTW może wynikać z dobrej opieki nad pacjentami oczekującymi, systematycznych wizyt w Poradni Transplantacji Wątroby, optymalnego okresu kwalifikacji i krótkiego oczekiwania na transplantację.

Spośród 26 pacjentów, u których przeszczepiono wątrobę 9/26 (34,6%) zmarło w okresie obserwacji. Biorąc pod uwagę przyczynę MW zgony w BOTW najczęściej obserwowano wśród pacjentów przeszczepionych z powodu marskości HCV. W literaturze nie znaleziono danych na temat śmiertelności pacjentów po OLT w zależności od etiologii MW.

Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie długoterminowym po OLT było wyższe na poziomie tendencji statystycznej po wprowadzeniu formularza kwalifikacyjnego niż przed jego wprowadzeniem ($p=0,0658$). Był to jeden z ważniejszych wyników w analizie procedury kwalifikacji do OLT, który potwierdzał, iż dokładna, skrupulatna i usystematyzowana diagnostyka, analiza wskazań i przeciwwskazań oraz ostatecznie konsyliarne kwalifikowanie biorcy ma istotny wpływ na wyniki po OLT.

Na rzecz badania własnego wyodrębniono do analizy trzy punkty kontrolne prowadzone w Poradni Transplantacji Wątroby tj. kolejno po 1, 6 i 12 miesiącach od OLT. Spośród 26 pacjentów z przeszczepioną wątrobą w BOTW 5 chorych zmarło w okresie 1 miesiąca po OLT.

Do czasu drugiej wizyty poddanej analizie tj. po 6 miesiącach od operacji zmarły kolejne 4 osoby. W okresie od 6 do 12 miesiąca od OLT nie zmarł żaden pacjent po OLT.

Główna przyczyna zgonów w USA pacjentów po OLT była różna w zależności od okresu, w którym oceniano ten punkt końcowy. W pierwszym miesiącu po OLT najczęściej do śmierci dochodziło z przyczyn s-n i krwotoków, natomiast po pół roku głównym powodem śmierci pacjentów po OLT były infekcje. W badaniu własnym przyczyny zgonów we wczesnym okresie były różnorodne: krwotok, nagłe zatrzymanie krążenia, zakrzepica żylna, sepsa, zapalenie płuc. Natomiast pozostałe zgony w okresie od 30 do 180 dnia po OLT wystąpiły z głównie z przyczyn infekcyjnych. Literatura potwierdza fakt, że OLT jest operacją bardzo wysokiego ryzyka s-n, a przewlekła terapia immunosupresyjna znacząco zwiększa ryzyko infekcyjne, a tym samym ryzyko zgonu [60]. Jednak w USA drugą najczęstszą przyczyną śmierci po OLT jest występowanie nowotworu. W BOTW nie obserwowano zgonów z przyczyn s-n oraz nowotworowych, co może być efektem gęstego „sita diagnostycznego” jakie jest stosowane podczas kwalifikacji do OLT [80,81]. Wynik taki, choć korzystny, może jednak być spowodowany małą liczebnością grupy oraz krótkim, rocznym okresem obserwacji.

Szeroko opisano w literaturze, że niewydolność nerek o różnej etiologii u chorych kwalifikowanych do OLT zwiększa ryzyko powikłań około i pooperacyjnych. Jak wykazali Emerson Lima i wsp. u chorych zakwalifikowanych do OLT z przedoperacyjnym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $>1,0$ mg/dl znamienne częściej okres okołooperacyjny był powikłany zwiększoną potrzebą transfuzji krwi oraz zaburzeniami hemodynamicznymi pod postacią hipotensji. Natomiast w okresie pooperacyjnym w czasie pierwszego miesiąca obserwacji częściej rozwijało się AKI, potrzeba hemodializoterapii, ponownie zaburzenia hemodynamiczne, wyższe wartości bilirubiny całkowitej [82,83,84,85,86].

W badaniach własnych w okresie obserwacji stwierdzono zmianę na poziomie tendencji statystycznej mediany stężenia kreatyniny w grupie żyjących (ANOVA $p=0,0754$). W grupie zmarłych nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w pierwszym miesiącu po OLT. Różnica stężenia kreatyniny pomiędzy grupami po pierwszym miesiącu nie była znamienne statystycznie ($p=0,1069$).

Do monitorowania stanu klinicznego chorego oraz wyników potransplantacyjnych OLT, poza badaniami obrazowymi stosuje się wyniki badań laboratoryjnych. Zarówno wczesne

oznaczanie parametrów laboratoryjnych jak i kontrola odległa służą do oceny stanu funkcjonowania przeszczepionej wątroby u pacjentów po OLT i monitorowania jej funkcji. Bezpośrednio po zabiegu stężenie transaminaz ALT i AST wielokrotnie wzrasta. Transaminazy odzwierciedlają integralność hepatocytów, dlatego ich podwyższone stężenia mogą mieć wieloczynnikowy charakter i nie zawsze są wskaźnikiem ostrego odrzucenia narządu po jego transplantacji.

Do normalizacji transaminaz w prawidłowo funkcjonującym przeszczepie dochodzi po około 2-4 tygodniach. Stężenie bilirubiny całkowitej wzrasta po zabiegu, aby po 2 tygodniach obniżyć się do wartości prawidłowych. Spadek bilirubiny całkowitej wskazuje na powrót funkcji detoksykacji przez wątrobę. Markery cholestazy takie jak GGTP i ALP korelują z uszkodzeniem wątroby i są wartościowymi markerami odrzucenia przeszczepu. Poziom GGTP wzrasta w pierwszych 3-5 dobach, następnie normalizuje się po około 2 tygodniach od OLT. Stężenie ALP wzrasta ok. 10 dnia po OLT, normalizuje się po 15 dobie od OLT [87].

W badaniu własnym u pacjentów którzy zmarli stężenia ALT i AST po miesiącu utrzymywały się na wysokim poziomie, przeciwnie do stężeń transaminaz u żyjących, u których po wzroście następował spadek i względna normalizacja. Takie same zależności obserwowano w stężeniach GGTP, ALT oraz bilirubiny całkowitej. Świadczy to o wysokiej wartości prognostycznej i czułości oznaczonych markerów na funkcjonowanie przeszczepu. Prowadzone monitorowanie pacjentów po OLT w Poradni Transplantacji Wątroby przy BOTW pozwala na wczesne wykrycie nieprawidłowej pracy przeszczepionej wątroby i umożliwia ewentualną interwencję mającą na celu poprawę jej funkcji.

Obecnie podstawowym schematem immunosupresji stosowanym zaraz po OLT jest połączenie inhibitora kalcyneuryny (ICN) tj. TAC lub CsA z czynnikiem antyproliferacyjnym tj. MMF lub AZA oraz czasowe przyjmowanie steroidu (prednizon) do około 3 miesięcy w zależności od wskazań do OLT [88,89]. U pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym zaleca się steroidoterapię długoterminową [89,90].

W badaniu własnym podczas pierwszej wizyty monitorowanej po jednym miesiącu od OLT wszyscy pacjenci (N=21) byli w schemacie immunosupresji TAC, ok. 40% pacjentów dodatkowo przyjmowało prednizon, zaś grupa ok. 40% pacjentów dodatkowo prednizon

z MMF lub AZA. Podczas drugiej wizyty monitorowanej po 6 miesiącach wszyscy pacjenci (N=17) przyjmowali TAC i prednizon oraz 65% badanych dodatkowo MMF lub AZA.

Jak wspomniano we wstępie pracy leczenie immunosupresyjne zrewolucjonizowało transplantologię wątroby. Terapia ta jest niezbędna po OLT w celu zapobieżenia odrzucenia przeszczepu. Najczęściej dochodzi do ostrego (komórkowego) odrzucenia przeszczepionej wątroby (20-40%). Jest spowodowane rozpoznaniem przez limfocyty T biorcy alloantygenów wątroby dawcy. Rozpoznanie antygeny skutkuje proliferacją i aktywacją komórek T w tkance limfatycznej przed migracją do alloprzeszczepu. Aktywowane komórki T mają różne mechanizmy efektorowe, w tym bezpośrednio uszkodzenie dróg żółciowych, śródbłonna i hepatocytów, w którym pośredniczą komórki T, oraz pośrednie skutki poprzez produkcję cytokin i rekrutację niszczących tkanki komórek zapalnych. Rozwija się w okresie od kilku do kilkunastu tygodni od OLT. Nielezione prowadzi to do niewydolności przeszczepionej wątroby i konieczności retransplantacji. Przeważnie skutecznie poddaje się modyfikacji leczenia immunosupresyjnego [27,91,92]. W badaniu własnym w BOTW nie obserwowano ostrego odrzucenia przeszczepu, co świadczy, że zastosowany model terapii immunosupresyjnej charakteryzuje się wysoką skutecznością.

7. Wnioski

Skrupulatna i usystematyzowana diagnostyka, analiza wskazań i przeciwwskazań oraz konsyliarne kwalifikowanie biorcy ma istotny wpływ na wyniki po OLT. Zastosowane w BOTW algorytmy diagnostyczne w trakcie procedury kwalifikacji zredukowały śmiertelność i ilość powikłań po zabiegu OLT.

7.1. Wnioski szczegółowe

1. Opracowany w BOTW zmodyfikowany formularz kwalifikacyjny przyczynił się do zmniejszonej śmiertelności i powikłań po OLT, zwiększając szansę wykrycia czynników ryzyka niepowodzenia operacji. Zgony zarejestrowane po OLT w BOTW przy jego zastosowaniu zredukowały ryzyko śmierci z powodu nowotworu, zawału serca, udaru mózgu, czyli najczęstszych przyczyn śmiertelności w tej populacji pacjentów.
2. Zastosowanie w BOTW algorytmu diagnostyki kardiologicznej w procedurze kwalifikacji do OLT okazał się przydatnym narzędziem redukcji ryzyka s-n wśród biorców OLT
3. Wskazane jest opracowanie między ośrodkowych, ujednoliconych wytycznych kwalifikacji do OLT w Polsce, co umożliwiłoby wymianę doświadczeń, rozwój współpracy między ośrodkowej, tak klinicznej jak i naukowej. Przedstawiona praca może służyć jako przyczynek do kontynuacji dalszych badań nad ulepszaniem formularzy kwalifikacyjnych i/lub algorytmów diagnostycznych.

8. Streszczenie

Ortotopowe przeszczepienie wątroby (orthotopic liver transplantation - OLT) jest to zabieg operacyjny, mający na celu wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (NW) i/lub jej schorzeniem nowotworowym. OLT należy do zabiegów wysokiego ryzyka, dlatego też uzasadniona jest wnikliwa i sprawna diagnostyka w procesie kwalifikacji biorcy, aby korzyści z tej procedury przeważały nad ryzykiem, związanym z zabiegiem operacyjnym i przewlekłą immunosupresją. Główną przyczyną śmiertelności w grupie pacjentów po OLT są schorzenia sercowo-naczyniowe (s-n) tj. zawał serca, udar mózgu, nowotwory, ciężkie infekcje, powikłania krwotoczne i zakrzepowe.

Wczesna identyfikacja oraz redukcja czynników ryzyka tych chorób może zwiększyć przeżycie pacjentów po OLT. W odniesieniu do tak zaawansowanej procedury medycznej jakim jest OLT aktualnie nie istnieją ujednolicone dla wszystkich ośrodków w Polsce standardy kwalifikacji biorców do transplantacji tego narządu, oparte na analizie czynników ryzyka przed, około- i pooperacyjnego. Dotychczasowa kwalifikacja pacjentów oparta jest na regionalnych procedurach, opartych głównie na doświadczeniu jednego ośrodka oraz skąpych doniesieniach literaturowych.

Głównym celem pracy była analiza algorytmów diagnostycznych, stosowanych w trakcie procedury kwalifikacji biorców do OLT w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby (BOTW) w latach 2017-2021 oraz wykazanie ich wpływu na wyniki po przeszczepieniu tego narządu.

Celami szczegółowymi podjętych badań były:

1. Określenie wpływu zastosowania wystandardyzowanego, zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego opracowanego w BOTW na śmiertelność i wskaźniki przeżycia pacjentów po OLT.

2. Ocena przydatności i wpływu na redukcję ryzyka s-n algorytmu diagnostyki kardiologicznej opracowanego w BOTW.

3. Próba zainicjowania prac między ośrodkowych nad opracowaniem jednolitych wytycznych na terenie kraju w procesie kwalifikacji do OLT, ułatwiających wymianę doświadczeń oraz prowadzenie wspólnych prac badawczych. Ich głównym celem byłoby budowanie standardów, przydatnych w codziennej praktyce lekarskiej.

W pracy przedstawiono badanie retrospektywne obejmujące 54 pacjentów BOTW, kwalifikowanych do OLT, u których przeprowadzono wielospecjalistyczną, szczegółową analizę czynników ryzyka powikłań przed-, około- i pooperacyjnych. W badanej grupie wyróżniono grupę pacjentów zakwalifikowanych do OLT (64,8%) i grupę pacjentów niezakwalifikowanych do przeszczepienia. Dokonano porównania tych grup, analizując statystycznie zebrane wyniki tj. badania laboratoryjne krwi, badania obrazowe oraz konsultacje lekarzy różnych specjalności. Wykorzystano do analizy dane, wymagane w procedurze kwalifikacji do OLT w BOTW. Dla celów obserwacji losów pacjentów oraz funkcjonowania przeszczepu przeprowadzono analizę wyników w okresie 1, 6 i 12 miesięcy po zabiegu transplantacji.

Najkrótszy czas oczekiwania na OLT (od czasu kwalifikacji do zabiegu) wynosił 5 dni, najdłuższy 460 dni, 25% pacjentów otrzymało przeszczep w ciągu 41 dni, 50% pacjentów w ciągu 90 dni, a 75% w ciągu 172 dni. Wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia w okresie długoterminowym po OLT było wyższe na poziomie tendencji statystycznej po wprowadzeniu zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego w porównaniu do okresu przed jego wprowadzeniem ($p=0,0658$). Wykazano, że w BOTW główną przyczyną dyskwalifikacji, poza brakiem abstynencji od alkoholu w przypadku pacjentów z alkoholową marskością wątroby (ALD - alcoholic liver disease), było występowanie nowotworów poza wątrobowych.

Spośród 26 pacjentów, u których przeszczepiono wątrobę 9/26 (34,6%) zmarło w okresie obserwacji. Biorąc pod uwagę przyczynę marskości wątroby (MW) zgonu w BOTW najczęściej obserwowano wśród pacjentów przeszczepionych z powodu MW na tle wirusowego zapalenia wątroby typu C. Przyczyny zgonu we wczesnym okresie po OLT (5/9 pacjentów) były różnorodne: krwotok z zespoleń chirurgicznych, nagłe zatrzymanie krążenia, zakrzepica żylna, sepsa, zapalenie płuc. Natomiast pozostałe zgonu (4/9 pacjentów) w okresie od 30 do 180 dnia po OLT wystąpiły z głównie z przyczyn infekcyjnych. Wśród zmarłych pacjentów po OLT w trakcie obserwacji nie obserwowano zgonów z przyczyn s-n tj. udaru mózgu lub zawału serca, jak również nowotworowych, co może potwierdzać dokładność diagnostyki oraz dobrą konstrukcję formularza kwalifikacyjnego jako gęstego „sita diagnostycznego”, zwiększającego szansę na wykrycie nowotworu w innej lokalizacji niż wątroba.

Wykorzystując kilkuletnie doświadczenia własne zespołu transplantacyjnego (ZT), ściśle współpracę z konsultującymi kardiologami oraz uzyskane wyniki badań zaproponowano

i przedstawiono w pracy algorytm kardiologicznej diagnostyki, służący ocenie ryzyka s-n u pacjentów kwalifikowanych do OLT w BOTW. Opiera się on głównie na ocenie ryzyka ostrego niedokrwienia wieńcowego w trakcie i po zabiegu OLT.

Następnie zebrano i przeanalizowano parametry kontrolne wydolności przeszczepu po OLT w okresie rocznej obserwacji, wykorzystując wyniki badań laboratoryjnych oraz obrazowych.

W przedstawionym badaniu u pacjentów zmarłych stężenie ALT (alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa) i AST (aspartate aminotransferase, aminotransferazy asparaginianowej) po miesiącu od OLT utrzymywały się na wysokim poziomie, przeciwnie do stężeń tych parametrów u żyjących, u których po krótkotrwałym wzroście następował spadek i względna ich normalizacja. Podobne zależności obserwowano w stężeniach GGTP (gamma-glutamyl transpeptidase, gamma-glutamylotranspeptydaza) oraz bilirubiny całkowitej. Świadczy to o silnej wartości prognostycznej i czułości oznaczonych parametrów jako markerów funkcjonowania przeszczepu.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. Skrupulatna i usystematyzowana diagnostyka, analiza wskazań i przeciwwskazań oraz konsyliarne, interdyscyplinarne kwalifikowanie biorcy wątroby ma istotny wpływ na wyniki po OLT. Zastosowane w BOTW algorytmy diagnostyczne w trakcie procedury kwalifikacji zredukowały śmiertelność i ilość powikłań po zabiegu OLT.

2. Opracowany w BOTW zmodyfikowany formularz kwalifikacyjny przyczynił się do zmniejszonej śmiertelności i powikłań po OLT, zwiększając szansę wykrycia czynników ryzyka niepowodzenia operacji. Jak potwierdziły zgony, które wystąpiły po OLT, jego zastosowanie w BOTW zmniejszyło ryzyko śmierci z powodu zawału serca, udaru mózgu, nowotworu - najczęstszych przyczyn śmiertelności w tej populacji pacjentów.

3. Opracowany w BOTW algorytm diagnostyki kardiologicznej w procedurze kwalifikacji do OLT okazał się przydatnym narzędziem redukcji ryzyka s-n i śmiertelności z przyczyn s-n wśród biorców OLT.

4. Wskazane jest opracowanie między ośrodkowych, ujednoczonych wytycznych kwalifikacji do OLT w Polsce, co umożliwiłoby wymianę doświadczeń, rozwój współpracy między ośrodkowej, tak klinicznej jak i naukowej.

Przedstawiona praca może służyć jako przyczynek do dalszej dyskusji oraz kontynuacji badań nad optymalizacją algorytmów diagnostycznych w procedurze kwalifikacji do OLT.

8.1. Summary

Orthotopic liver transplantation (OLT) is a surgical procedure aimed at prolonging and improving the quality of life of patients with liver failure (LF) and/or its neoplastic disease. OLT is a high-risk procedure, therefore the employment of a thorough and efficient diagnostic protocol during the recipient qualification process is justified so that the benefits of this procedure outweigh the risks associated with surgery and chronic immunosuppression. The main cause of mortality for patients after OLT are cardiovascular (CV) diseases, i.e., myocardial infarction, stroke, cancers, severe infections, hemorrhage, and thrombotic complications.

Early identification and reduction of risk factors for these diseases may increase the survival of patients after OLT. Despite the complexity of OLT as a medical procedure, currently no unified qualification standards for liver transplantation recipients have been designed for all centers in Poland, based on the analysis of pre-, peri- and postoperative risk factors. Patient qualification thus far has been based on regional procedures, referring mainly to the experience of one center and scanty literature reports.

The main aim of this work was to analyze diagnostic algorithms utilized during the qualification process of OLT recipients at the Bydgoszcz Liver Transplantation Center (BLTC) in the years 2017-2021 and to demonstrate their impact on the outcomes following transplantation of this organ.

The specific objectives of the undertaken research were as follows:

1. To determine the impact of the application of a standardized, modified qualification form created at the BLTC on mortality and survival rates of patients following OLT.
2. To evaluate the usefulness and impact of the cardiac diagnostic algorithm developed at the BLTC on the reduction of CV risk.
3. To initiate multicenter work on the development of uniform guidelines in Poland in the OLT qualification process, thus facilitating the exchange of experience and conducting joint research work. The main goal of such work would be to design standards useful in everyday medical practice.

This work presents the results of a retrospective study of 54 BLTC patients qualified for OLT, for whom a complex, multidisciplinary, detailed analysis of risk factors for pre-, peri- and postoperative complications was performed. The study population was divided into two

groups: patients qualified for OLT (64.8%) and patients not qualified for transplantation. These groups were compared, and the comparison involved statistical analyses of the collected results, including laboratory blood tests, imaging tests, and consultations with physicians representing various specialties. The analysis was performed based on the data required in the qualification process for OLT at the BLTC. In order to monitor patient outcomes and the graft function, the results were analyzed 1, 6 and 12 months following the transplantation procedure.

The shortest waiting time for OLT (since the time of qualification for surgery) was 5 days, the longest 460 days, 25% of patients received a transplant within 41 days, 50% of patients within 90 days, and 75% within 172 days. The likelihood of long-term survival after OLT was higher, at the level of statistical significance, after the introduction of the modified qualification form compared to the period before its introduction ($p=0.0658$). The results evidenced that the main reason for disqualification in the BLTC, apart from the lack of abstinence from alcohol in the case of patients with alcoholic liver disease (ALD), was the presence of extrahepatic tumors.

Of the 26 liver recipients, 9 (34.6%) died during the follow-up period. As regards the cause of LF, in the BLTC the highest mortality rate was observed among patients who required transplantation due to hepatitis C-related LF. The causes of death in the early period after OLT (5/9 patients) were diverse: hemorrhage from surgical anastomoses, sudden cardiac arrest, venous thrombosis, sepsis, pneumonia. The remaining deaths (4/9 patients) in the period from 30 to 180 days after OLT were mainly infection related. Among patients who died after OLT, no deaths from CV causes, i.e., stroke or myocardial infarction, or cancer occurred during the follow-up period, which may confirm the accuracy of the employed diagnostic protocol and the adequate design of the qualification form as a dense "diagnostic sieve", increasing the chance of identifying cancer in a location other than the liver.

Based on several-year experience gained by the transplantation team (TT), close cooperation with cardiologists, who served as consultants, and obtained test results, an algorithm for cardiac diagnostics was designed and presented in this work. The algorithm aims to assess the risk of CV risk in patients qualified for OLT at the BLTC. It is mainly based on the assessment of the risk of acute coronary ischemia during and after OLT.

Then, the control parameters of graft efficiency after OLT during the one-year follow-up period were collected and analyzed using the results of laboratory and imaging tests.

It was revealed that ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) levels in patients who died during the follow-up period remained elevated one month after OLT, contrary to the levels of these parameters in survivors, in whom a short-term increase was followed by a decrease and their relative normalization. Similar correlations were found as regards GGTP (gamma-glutamyl transpeptidase) levels and total bilirubin. This indicates the strong prognostic value and sensitivity of these parameters as markers of graft function.

Based on the conducted research, the following conclusions were drawn:

1. Meticulous and systematized diagnostic procedures, analysis of indications and contraindications as well as a qualification process for liver recipients conducted by an interdisciplinary team based on consultations have a significant impact on OLT outcomes. The diagnostic algorithms used in the BLTC during the qualification process reduced the mortality rate and the number of complications after OLT.

2. The modified qualification form created at the BLTC contributed to reduced mortality rates and number of complications after OLT, consequently increasing the opportunity of identifying risk factors for surgery failure. As confirmed by post-OLT deaths, its application at the BLTC reduced the risk of death due to myocardial infarction, stroke, and cancer - the most common causes of mortality in this patient population.

3. The algorithm of cardiac diagnostics designed at the BLTC for OLT qualification turned out to be a useful tool in reducing CV risk and CV mortality among OLT recipients.

4. It is advisable to develop multicenter, unified qualification guidelines for OLT in Poland in order to facilitate the exchange of experiences, as well as the development of multicenter clinical and research cooperation.

The presented work can serve as a contribution to initiate and incentivize further discussion and research concerning the optimization of diagnostic algorithms in qualification for OLT.

9. Spis piśmiennictwa

- 1 Ferreira Meirelles Jun. R, Salvaggio P, Bruno de Rezende M, Silva Evangelista A, Delle Guardia B et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 2015, 13 (1): 149-152.
- 2 Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982, 2 (5): 614-636.
- 3 Hurst J. A modern Cosmas and Damian: Sir Roy Calne and Thomas Starzl receive the 2012 Lasker~ DeBakey clinical medical research award. *J Clin Invest.* 2012, 122 (10): 3378-3382.
- 4 Dymaczewska A. (red.), *Homo Homini*, Poznań: Publicat S.A., 2013, s. 314-315, ISBN 978-83-245-1947-7.
- 5 Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984, 95 (3): 367-370.
- 6 Mcelroy LM, Likhidsup A, Winder GS, Saeed N, Hassan A et al. Gender disparities in patients with alcoholic liver disease evaluated for liver transplantation. *Transplantation* 2020, 104 (2): 293-298.
- 7 Flemming JA, Roy Kim W, Brosquart CL, Turrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017, 65 (3): 804-812.
- 8 Duvoux C, Belli LS, Fung J, Angelico M, Buti M et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021, 54 (5): 583-605.
- 9 Daeweesh SK, Gad AA, Akroof K, Ellatif ZA. Entecavir and other nucleos (t) ide analogs prophylaxis in hepatitis B virus-related liver transplantation: long-term efficacy and safety. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019, 31 (5): 607-612.
- 10 Choi J, Jo C, Lim Y-S. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Hepatology* 2021, 73 (2): 661-673.
- 11 Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2019, 25 (1): 152-166.

- 12 Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consus Panel MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020, 158 (7): 1999-2014.e1.
- 13 Steenstraten IC, Sebik Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, Van Hoek B et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, 49 (6): 636-643.
- 14 Antos A, Litwin T, Skowrońska M, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowska A. Diagnostyka choroby Wilsona - aktualne zalecenia. *Pol Przegl Neurol.* 2020, 16 (4): 209-222.
- 15 Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Primary non-HFE hemochromatosis: A review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2023, DOI:10.14218/JCTH.2022.00373.
- 16 Koprowicz P, Trzos E, Ciupińska J, Deroń Z, Kurpensa M et al. Przeszczepienie wątroby u pacjenta z zespołem Budda-Chiariego jako czynnik poprawiający funkcję układu autonomicznego oraz obniżający ryzyko nagłego zgonu sercowego. *Folia Cardiologica* 2021, 16 (5): 325-327.
- 17 Hitawala AA, Gupta V. Budd Chiari Syndrome. In: *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing*, 2023, Jan 30.
- 18 Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021, 149: 1-61.
- 19 Tsilimigrans DI, Brod P, Clavcen P-A, Muschel RJ, D'Angelica MI et al. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2021, 7 (1): 27.
- 20 Oldhafer KJ, Habbel V, Horling K, Makridis G, Wagner KC. Benign liver tumors. *Visc Med.* 2020, 36 (4): 292-303.
- 21 Ostojic A, Marzljak A, Mikulic D. Liver transplantation for benign liver tumors. *World J Hepatol.* 2021, 13 (9): 1098-1116.
- 22 Van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int.* 2011, 24 (12): 1239-1245.

- 23 Belli LS, Perricone G, Adam R, Coresti PA, Strazzabosco M et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* 2018, 69 (4): 810-817.
- 24 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015, 148 (3): 547-555.
- 25 Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019, 70 (4): 745-758.
- 26 Mach T. Nowe leki w hepatologii dostępne w Polsce. *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy* 2018, 10 (2): 64-70.
- 27 Raszeja-Wyszomirska J. Wskazania do przeszczepienia wątroby. *Gastroenterologia Praktyczna* 2022, 2: 1-8.
- 28 Singal AK, Satapathy SK, Rean N, Wong R, Kuo Y-F. Hepatitis C remains leading indication for listings and receipt of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2020, 52 (1): 98-101.
- 29 Goldberg D, Ditah JC, Saeian K, Lalehzavi M, Aronsohn A et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*, 2017, 152 (5): 1090-1099. e1.
- 30 Burra P, Borroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC et al. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016, 64 (2): 433-485.
- 31 Premkumar M, Anand AC. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022, 12 (4): 1150-1174.
- 32 Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2021, 74 (2): 330-339.
- 33 Eknoyan G, Epstein M. Hepatorenal syndrome: a historical appraisal of its origins and conceptual evolution. *Kidney Int.* 2021, 99 (6): 1321-1330.
- 34 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019, 71 (4): 811-822.

- 35 Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020, 370:m2687.
- 36 Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021, 27 (26): 3984-4003.
- 37 Gandhi KD, Taweeseedt PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol.* 2021, 13 (11): 1699-1706.
- 38 Gross M. Hepatic cirrhosis: early diagnosis and prevention of complications. *MMW Fortschr Med.* 2019, 161 (7): 48-52.
- 39 Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep.* 2021, 3(1): 100176.
- 40 Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019, 394 (10201):869-881.
- 41 Rovengo M, Vera M, Ruiz A, Benites C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019, 18 (4): 543-552.
- 42 Ferenc T, Łukasiewicz B, Ciećwierz J, Kowalczyk E. Zatrucia muchomorem sromotnikowym (*Amanita phalloides*). *Medycyna pracy*, 2009, 60 (5): 415-426.
- 43 Janevska D, Cholaska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular carcinoma: risk factors, diagnosis and treatment. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015, 3 (4): 732-736.
- 44 Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg.* 1997, 3 (6): 628-637.
- 45 Sacleux S-C, Samuel D. A critical review of MELD as a reliable tool for transplant prioritization. *Semin Liver Dis.* 2019, 39 (4): 403-413.
- 46 Samir Z, Wawrzynowicz-Syczewska M. Przeszczepianie wątroby. *Pomorski Uniwersytet Medyczny* 2016: 1-392.
- 47 Kamath PS, Weisner RH, Maunchoc M, Kremers W, Therneau TM et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001, 33 (2): 464-470.
- 48 Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2014, 146 (1): 147-156.

- 49 Charlson ME, Carrozino D, Guidi J, Patierno C. Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom.* 2022, 91 (1): 8-35.
- 50 Aucejo F, Kim R. Can Milan criteria be expanded effectively for liver transplantation in patients with HCC? *Transl Gastrointest Cancer* 2015, 4 (4): 313-315.
- 51 Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008, 8 (10): 1982-1989.
- 52 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996, 334 (11): 693-700.
- 53 Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else?. *J Hepatol.* 2007, 46 (4): 554-557.
- 54 Levine M, Stellpflug SJ, Pizon AF, Peak DA, Villano J et al. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2018, 56 (7): 622-625.
- 55 Bellot P, Frances R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013, 33 (1): 31-39.
- 56 Giannelli V, Di Grigorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014, 20 (45): 16795-16810,
- 57 Lorenzo-Zuniga V, Bartoli R, Planas R, Hofmann AF, Vinado B. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003, 37 (3): 551-557.
- 58 Romero FA, Razonable RR Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 2011, 3 (4): 83-92.
- 59 Poltransplant Biul. Inform ISSN 1428-0825 Nr 1(31)2022
- 60 Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery* 2018, 164 (4): 694-704.
- 61 Fayek SA, Quintini C, Chavin KD, Marsh CL. The current state of liver transplantation in the United States: perspective from American Society of Transplant Surgeons (ASTS) Scientific Studies Committee and Endorsed by ASTS Council. *Am J Transplant.* 2016, 16 (11): 3093-3104.

- 62 Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017, 37 (3): 317-327.
- 63 Jurczyk K, Karpińska E, Laurans Ł, Wawrzynowicz-Szyczevska M. Zakażenia bakteryjne u chorego z marskością wątroby. *Hepatologia* 2014, 14: 94-101.
- 64 Hartleb M, Simon K, Lipiński M, Drobnik J, Woron J et al. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ* 2017, 3 (4): 225-248.
- 65 Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e80661.
- 66 Schlegel A, Linecker M, Kron P, Gyori G, De Oliveira ML et al. Risk assessment in high-and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017, 17 (4): 1050-1063.
- 67 Mccaughan GW, Crawford M, Sandroussi C, Koorey DJ, Bowen DG et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when?. *Intern Med. J.* 2016, 46 (4): 404-412.
- 68 Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-onset diabetes and preexisting diabetes are associated with comparable reduction in long-term survival after liver transplant: a machine learning approach. *Mayo Clinic Proceedings* 2018, 93 (12): 1794-1802.
- 69 Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012, 12 (8): 2181-2187.
- 70 Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M. Wytyczne ESC 2022 dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i postępowania u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2022, 80.III: 1-127.
- 71 Galas M, Głowczyńska R, Parol G. Kardiomiopatia wątrobowa. *Folia Cardiologica*, 2017, 12 (3): 254-261.
- 72 Kleb C, Aggarwal M, Tonelli AL, White M, Lyn R et al. Liver transplant outcomes in patients with postcapillary pulmonary hypertension. *Transplant Direct* 2022, 8 (11): e1372.

- 73 Marz W, Kleber ME, Scharnogl H, Speer T, Zewinger S et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017, 106 (9): 663-675.
- 74 Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol.* 2018, 113 (11): 1649-1659.
- 75 Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tavari A, Sinha RA. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci. (Landmark Ed)* 2021, 26 (2): 206-237.
- 76 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012, 57 (2): 399-420.
- 77 Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferulli A, D'Angelo C et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013, 37 (9): 1601-1608.
- 78 Mathurin P, Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020, 5 (5): 507-514.
- 79 Su F, Yu L, Berry K, Lion IW, Laudis CS et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology* 2016, 150 (2): 441-453. e6.
- 80 Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010, 10 (6): 1420-1427.
- 81 Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006, 367 (9506): 225-232.
- 82 Lu, H-Y, Ning X-Y, Chen Y-Q, Han S-J, Chi P et al. Predictive value of serum creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, and β 2-microglobulin in the evaluation of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Chin Med J.* 2018, 131 (9): 1059-1066.

- 83 Lima EQ, Zanetta DMT, Castro I, Massarolo PCB, Mies S et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail.* 2003, 25 (4): 553-560.
- 84 Sitnicki M, Gozdowska J, Durlik M. Przewlekła choroba nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. *Renal Disease and Transplantation Forum* 2019 12 (3): 164-170.
- 85 Asrani SK, Shankar N, da Graca B, Nadim MK, Cardenas A. Role of novel kidney biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2022, 28 (3): 466-482.
- 86 Colliou É, Del Bello A, Milongo D, Muscari F, Vallet M et al. Kidney failure after liver transplantation. *Néphrol Thér.* 2022, 18 (2): 89-103.
- 87 Naik P, Sritharan V, Bandi P, Madhavarapu M. A single centre prospective study of liver function tests in post liver transplant patients. *Indian J Clin Biochem.* 2013, 28 (1): 38-45.
- 88 Noble J, Terree F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021, 54-55: 101762.
- 89 Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015, 7 (10): 1355-1368.
- 90 Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020, 46-47: 101681.
- 91 Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O. The immunological basis of liver allograft rejection. *Front Immunol.* 2020, 11: 2155.
- 92 Justiz Vaillant AA, Misra S, Fitzgerald BM. Acute transplantation rejection. 2023 Feb 19. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 30571031.

10. Spis tabel i rycin

10.1. Spis tabel

Tabela 1. Wskazania w marskości do przeszczepiania wątroby w Europie w latach 2007-2017 (na podstawie danych z European Liver Transplant Registry Database) [23].

Tabela 2. Skala Child-Turcotte-Pugh [44].

Tabela 3. Kryteria mediolańskie [52] i rozszerzone kryteria Uniwersytetu San Francisco [51].

Tabela 4. Kryteria King's College oraz Kryteria Clichy [54].

Tabela 5. Przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby.

Tabela 6. Parametry antropometryczne w badanej grupie.

Tabela 7. Podział badanej grupy ze względu na wartość BMI.

Tabela 8. Wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie.

Tabela 9. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych w badanej grupie.

Tabela 10. Przyczyna marskości wątroby w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

Tabela 11. Zakwalifikowani i niezakwalifikowani do przeszczepienia wg indeksu CirCom.

Tabela 12. Główne powody dyskwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

Tabela 13. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z prawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

Tabela 15. Choroby towarzyszące w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

Tabela 16. Nadużywanie alkoholu i palenie papierosów przed kwalifikacją w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-).

Tabela 17. Przyjmowane leki przez pacjentów w grupie OLT-kwalifikacja(+) i OLT-kwalifikacja(-) do przeszczepienia wątroby.

Tabela 18. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

Tabela 19. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

Tabela 20. Żyjący i zmarli po przeszczepieniu wątroby wg indeksu CirCom.

Tabela 21. Żyjący i zmarli po przeszczepieniu wątroby w zależności od przyczyny marskości wątroby.

Tabela 22. Przyjmowane leki immunosupresyjne przez pacjentów po OLT odnotowane podczas kolejnych wizytach kontrolnych w przyklinicznej Poradni Transplantacji Wątroby.

Tabela 23. Formularz szczegółowy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszcy.

10.2. Spis rycin

Rycina 1. Schemat obliczania wyniku indeksu CirCom [48].

Rycina 2. Rozkład grupy badanej względem płci.

Rycina 3. Rozkład wieku w badanej grupie.

Rycina 4. Przyczyna marskości wątroby w badanej grupie.

Rycina 5. Procentowy udział pacjentów przyjmujących poszczególne grupy leków.

Rycina 6. Punktacja w skali MELD (Model of End-Stage Liver Disease).

Rycina 7. Punktacja w skali MELD-Na (Model of End-Stage Liver Disease Natrium).

Rycina 8. Podział badanej grupy wg indeksu CirCom (Cirrhosis Co-morbidity Index).

Rycina 9. Przyczyna marskości wątroby u kobiet i mężczyzn.

Rycina 10. Rozkład grupy względem efektów kwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

Rycina 11. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby (N=35).

Rycina 12. Rozkład czasu oczekiwania na przeszczepienie wątroby (N=26).

Rycina 13. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby przed i po wprowadzeniu zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego.

Rycina 14. Kumulowana proporcja oczekujących na przeszczepienie wątroby w grupie żyjących i zmarłych po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 15. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 16. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla kobiet i mężczyzn.

Rycina 17. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów z przeszczepioną wątrobą przed i po wprowadzeniu formularza kwalifikacyjnego.

Rycina 18. Zmiana stężenia kreatyniny w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 19. Zmiana eGFR w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 20. Zmiana stężenia sodu w surowicy sodu w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 21. Zmiana ALT (alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa) w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 22. Zmiana AST (aspartate aminotransferase, aminotransferazy asparaginianowej) w okresie obserwacji.

Rycina 23. Zmiana GGTP (gamma-glutamyl transpeptidase, gamma-glutamylotranspeptydazy) w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 24. Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 25. Zmiana fosfatazy alkalicznej w okresie obserwacji.

Rycina 26. Zmiana INR (international normalized ratio, znormalizowanego czasu protrombinowego) w okresie obserwacji.

Rycina 27. Zmiana stężenia albuminy w okresie obserwacji po przeszczepieniu wątroby.

Rycina 28. Schemat diagnostyki kardiologicznej do OLT w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji wątroby.

Rycina 29. Wstępne informacje dla pacjentów oczekujących na wykonanie specjalistycznego świadczenia zdrowotnego w szpitalu Uniwersyteckim nr 1 w Bydgoszczy.

Rycina 30. Badania laboratoryjne do kwalifikacji OLT.

Rycina 31. Zmiana wartości analizowanych parametrów w okresie rocznej obserwacji dla poszczególnych pacjentów.

Rycina 32. Uchwała o zgodzie Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu na prowadzenie badania naukowego.

Rycina 33. Aneks do Uchwały o zgodzie Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu na prowadzenie badania naukowego.

11. Aneks



**Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii
Transplantacyjnej Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Słupski**

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

tel. 52/ 585 47 30, fax 52/ 585 40 16, email: klinchir@cm.umk.pl

INFORMACJE DLA PACJENTÓW OCZEKUJĄCYCH NA WYKONANIE SPECJALISTYCZNEGO ŚWIADCZENIA ZDROWOTNEGO

W SZPITALU UNIWERSYTECKIM NR 1 W BYDGOSZCZY

Bezwzględny warunkiem zakwalifikowania pacjenta do zabiegu transplantacji wątroby jest usunięcie możliwych źródeł zakażenia oraz wykluczenie obecności schorzeń o podłożu nowotworowym. U pacjentów z marskością wątroby na tle poalkoholowym konieczne jest udokumentowanie **co najmniej 6 miesięcznego** okresu abstynencji (świadomego utrzymania stanu trzeźwości).

Wobec powyższego przed rozpoczęciem szczegółowej diagnostyki w Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszczy, prosimy o wykonanie niżej podanych zaleceń. Są one warunkiem przyjęcia do Kliniki i kontynuacji dalszej części niezbędnych badań i konsultacji.

Wszyscy pacjenci:

1. Leczenie stomatologiczne – prosimy o dostarczenie zaświadczenia o pełnym wyleczeniu ognisk zapalnych.
2. Konsultacja psychologiczna – uzyskanie opinii o gotowości do podjęcia współpracy celem postępowania kwalifikacyjnego przygotowującego pacjenta do przeszczepienia wątroby oraz co do świadomej decyzji pacjenta o gotowości do zabiegu transplantacji wątroby.

Dodatkowo:

U kobiet – konsultacja ginekologiczna – badanie lekarskie, ultrasonografia narządu rodowego, cytologia, w razie możliwości: mammografia - prosimy o dostarczenie zaświadczenia o stanie narządu rodowego.

U pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi, neurologicznymi konieczna konsultacja psychiatryczna – ocena możliwości współpracy, regularnego przyjmowania leków, samokontroli.

U pacjentów z marskością wątroby na tle poalkoholowym:

Konsultacja psychologiczna – możliwość podjęcia współpracy, świadomej decyzji o zabiegu transplantacji wątroby, motywacji do podjęcia leczenia odwykowego i utrzymania stanu trzeźwości.

Konsultacja psychiatryczna – możliwość podjęcia współpracy, świadomej decyzji o zabiegu transplantacji wątroby, motywacji do podjęcia leczenia odwykowego i utrzymania stanu trzeźwości.

Udokumentowanie terapii odwykowej – ambulatoryjnej i/lub szpitalnej

Uwaga: Wszystkie zaświadczenia od specjalistów powinny być opatrzone formułą:

„Brak przeciwwskazań do zabiegu transplantacji wątroby”

**Dziękujemy wszystkim specjalistom za wsparcie pacjentów
w procesie kwalifikacji do transplantacji wątroby.**

Zespół Transplantacji Wątroby Szpitala Uniwersyteckiego
Nr 1 im. dr A. Jurasza w Bydgoszczy

Rycina 29. Wstępne informacje dla pacjentów oczekujących na wykonanie specjalistycznego świadczenia zdrowotnego w szpitalu Uniwersyteckim nr 1 w Bydgoszczy.

Badania laboratoryjne - kwalifikacja do OLT.

I faza: - przy przyjęciu:

- Grupa krwi
- Morfologia krwi
- Wirusy: status wirusologiczny
 - HBS
 - anty-HCV
 - anty-HAV
 - anty-HIV
 - anty-HBS
 - anty-Hbc
- Biochemia:
 - CRP
 - NT-proBNP
 - Troponina HS
 - Glikemia na czczo

-Wątrobowe (7):

- Albumina
- Bilirubina całkowita
- AST
- ALT
- GGTP
- ALP
- Amoniak

- Nerkowe (4):

- Kreatynina, GFR
- Mocznik
- Jonogram
- Badanie ogólne moczu

- Krzepnięcie:

- INR
- AT III
- Fibrynogen
- D-dimer

II faza

Badania kontrolne:

kreatynina, jonogram, bilirubina całkowita, glikemia na czczo, ALP, GGTP - więcej do decyzji lekarza prowadzącego

Ponadto według standardu:**- Markery nowotworowe (4):**

- Ca-19-9
- AFP
- CEA
- PSA lub β -HCG
- Odczyn Wassermana

- Biochemia:

- Proteinogram
- Wapń
- Fosfor
- Vitamina B12
- Kwas foliowy
- Lipidogram (4) – po przygotowaniu dietetycznym (lekka kolacja, koniecznie na czczo)
- Ceruloplazmina
- Gazometria
- α 1-antytrypsyna

- Wirusy - c.d.:

- anty CMV - IgG
- anty CMV - IgM
- anty EBV - IgG
- anty EBV - IgM

- Hormony tarczycy - cały panel**Rycina 30. Badania laboratoryjne do kwalifikacji OLT.**

HBS - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; **anty-HCV** - przeciwciała swoiste dla antygenów wirusa zapalenia wątroby typu C; **anty-HAV** - przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A; **anty-HIV** - przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności; **anty-HBS** - przeciwciała powierzchniowego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B; **anty-HBC** - przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B; **c-reactive protein**, białko C-reaktywne; **NT-proBNP** - stężenie N-końcowego propeptydunatriuretycznego typu B; **Troponina HS** - troponina high sensitivity, troponina wysokoczuła, **ALT** - alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase) - gamma-glutamylotranspeptydaza; **ALP** - alkaline phosphatase, fosfataza alkaiczna; **eGFR** - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy; **AT III** - antytrombina III; **AFP** - α -fetoprotein, alfa-fetoproteina; **CEA** - carcino-embryonic antygen, antygen karcynoembrionalny; **CA 19-9** - cancer antigen 19-9, antygen węglowodanowy 19-9; **PSA** - prostate specific antygen, swoisty antygen sterczowy; **β -HCG** - ludzka gonadotropina kosmówkowa; **anty-CMV** - przeciwciała przeciwko antygenom cytomegalowirusa; **anty-EBV** - przeciwciała przeciwko wirusowi Epsteina-Barr; **IgM** - immunoglobuliny klasy M; **IgG** - immunoglobuliny klasy G.

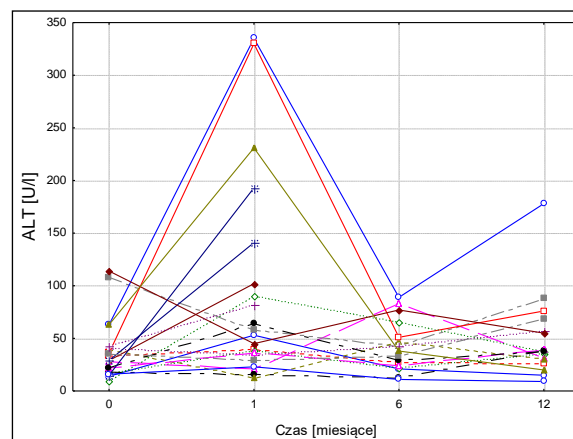
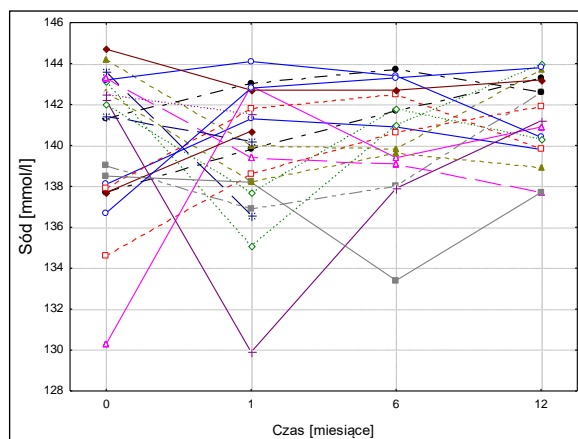
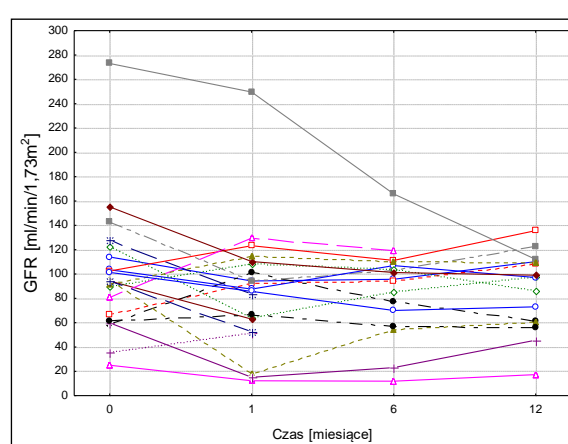
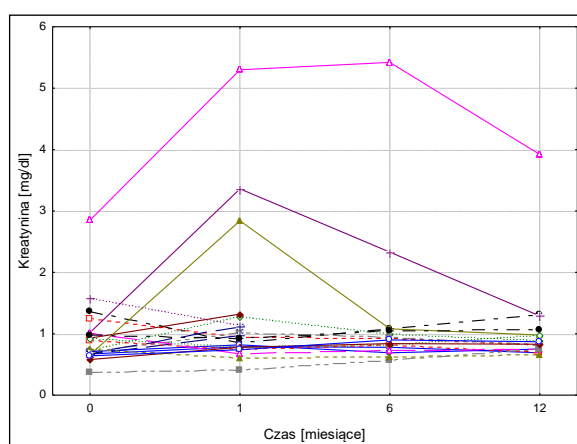
Tabela 23. Formularz szczegółowy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszcy.

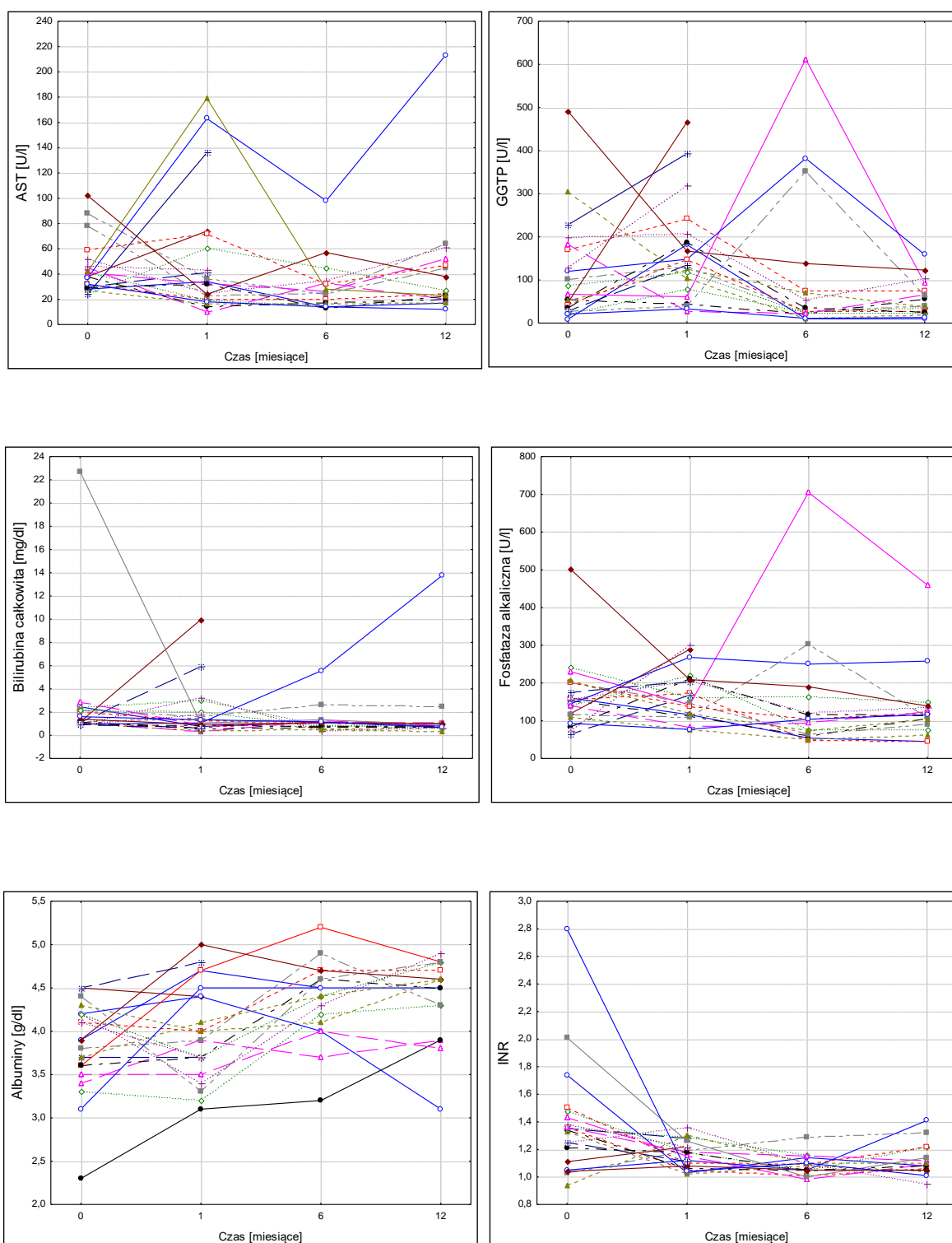
Nazwisko i imię:..... sala.....

| | Zlecono | Odebrano | Komentarz |
|-------------------------------------|---------|----------|-----------|
| Konsultacje | | | |
| Psychiatra | | | |
| Psycholog | | | |
| Neurolog | | | |
| Okulista | | | |
| Laryngolog | | | |
| Urolog | | | |
| Kardiolog | | | |
| Chirurg transplantolog | | | |
| Infekcjolog (zapalne ch. wątroby) | | | |
| Badania | | | |
| Laboratoryjne I fazy | | | |
| Laboratoryjna II fazy | | | |
| EKG | | | |
| RTG klatki piersiowej | | | |
| RTG zatok | | | |
| TK głowy | | | |
| Angio-TK jamy brzusznej ! | | | |
| USG doppler jamy brzusznej ! | | | |
| Inne: | | | |
| Endoskopia | | | |
| Gastroskopia | | | |
| Kolonoskopia | | | |
| Wymazy | | | |
| Wymaz z gardła | | | |
| Wymaz z nosa | | | |
| Wymaz z odbytu | | | |
| Posiewy | | | |
| Posiew moczu | | | |
| Posiew krwi | | | |

| Zalecenia dla pacjenta do wykonania poza szpitalem: | Zlecono | Komentarz |
|---|---------|-----------|
| Ginekolog | | |
| Pulmonolog | | |
| Stomatolog | | |
| Zaświadczenie o szczepieniach | | |
| Zaświadczenie o abstynencji (psycholog/psychiatra) | | |
| Inne: | | |

EKG - elektrokardiografia; **RTG** - zdjęcie rentgenowskie; **TK** - tomografia komputerowa; **angio-
TK** - tomografia komputerowa naczyń krwionośnych; **USG doppler** - ultrasonografia dopplerowska.





eGFR - estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **AST** - aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **GGTP** - gamma-glutamyl transpeptidase, gamma-glutamylotranspeptydaza; **INR** - international normalized ratio, znormalizowany czas protrombinowy.

Rycina 31. Zmiana wartości analizowanych parametrów w okresie rocznej obserwacji dla poszczególnych pacjentów.

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 131/2023

Bydgoszcz, 21.03.2023 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz.U. 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz.U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4.03.2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **21.03.2023r.** przeanalizowała wniosek, który złożyli kierownicy badania:

dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz,
Katedra Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

prof. dr hab. n. med. Maciej Słupski
Katedra Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie:

lek. Mariusz Racinowski, dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz,
mgr Monika Siekierka

w sprawie badania:

„Kwalifikacja i czynniki ryzyka zabiegu transplantacji wątroby w Ośrodku Bydgoskim.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2017 r. do 31.01.2021 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (21.03.2023 r.) do końca 2023 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii



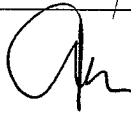
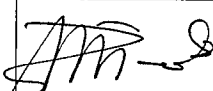
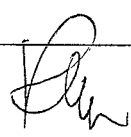
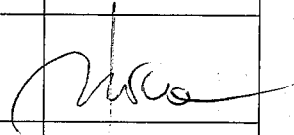
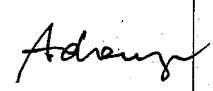
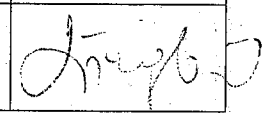
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Za zgodność z oryginałem

dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOGII I TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ
8199847

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 21.03.2023 r.

| Lp. | Imię i nazwisko | Funkcja/ Specjalizacja | Podpis |
|-----|--|---|---|
| 1. | Prof. dr hab. med. Karol Śliwka | medycyna sądowa |  |
| 2. | Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas | prawniczka | |
| 3. | Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska | pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca |  |
| 4. | Prof. dr hab. med. Marek Grabiec | położnictwo, ginekologia onkologiczna |  |
| 5. | Prof. dr hab. n med. Maria Kłopocka | choroby wewnętrzne, gastroenterologia | |
| 6. | Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk | chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna |  |
| 7. | Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK | chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna | |
| 8. | Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK | anestezjologia i intensywne terapia | |
| 9. | Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM | duchowny | |
| 10. | Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska | pediatria, choroby płuc |  |
| 11. | Mgr prawa Patrycja Brzezicka | prawniczka |  |
| 12. | Mgr farm. Aleksandra Adamczyk | farmaceutka |  |
| 13. | Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska | pielęgniarka |  |

Za zgodność z oryginałem
 dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewska
 specjalista chorób wewnętrznych
 NEFROLOGII I TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ
 8199847

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 131/2023

Bydgoszcz, 25.04.2023 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz.U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4.03.2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **25.04.2023 r.** przeanalizowała prośbę o:

- zmianę tematu

z: „Kwalifikacja i czynniki ryzyka zabiegu transplantacji wątroby w Ośrodku Bydgoskim”

na: „Model kwalifikacji biorców po zabiegu przeszczepienia wątroby, a uzyskane wyniki w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby w latach 2017-2021”.

którą złożyli kierownicy badania:

dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz,
Katedra Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

prof. dr hab. n. med. Maciej Słupski
Katedra Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

w sprawie badania o nowym tytule:

„Model kwalifikacji biorców po zabiegu przeszczepienia wątroby, a uzyskane wyniki w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby w latach 2017-2021”.

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 25.04.2023 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2023 r.

za zgodą z oryginałem
dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz, prof. UMK
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOGIA I TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ
8199847

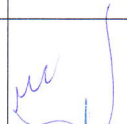
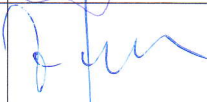


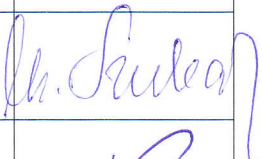

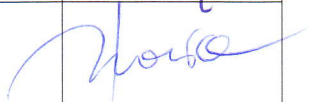
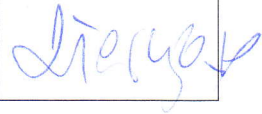
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymują:

prof. dr hab. n. med. Maciej Słupski
dr hab. n. med. Beata Januszko-Giergielewicz,
Katedra Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 25.04.2023 r.

| Lp. | Imię i nazwisko | Funkcja/ Specjalizacja | Podpis |
|-----|--|--|---|
| 1. | Prof. dr hab. med. Karol Śliwka | <i>medycyna sądowa</i> |  |
| 2. | Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas | <i>prawniczka</i> |  |
| 3. | Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska | <i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i> |  |
| 4. | Prof. dr hab. med. Marek Grabiec | <i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i> |  |
| 5. | Prof. dr hab. n med. Maria Kłopocka | <i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i> | |
| 6. | Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk | <i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i> | |
| 7. | Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK | <i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i> | |
| 8. | Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK | <i>anestezjologia i intensywna terapia</i> | |
| 9. | Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM | <i>duchowny</i> |  |
| 10. | Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska | <i>pediatria, choroby płuc</i> |  |
| 11. | Mgr prawa Patrycja Brzezicka | <i>prawniczka</i> |  |
| 12. | Mgr farm. Aleksandra Adamczyk | <i>farmaceutka</i> | |
| 13. | Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska | <i>pielęgniarka</i> |  |