

## 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 wystandaryzowanego, 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), ścisłą 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.