

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Медицински факултет

Катедра „Хирургически болести,
акушерство и гинекология“

д-р ЙОРДАНКА ГЕОРГИЕВА УЗУНОВА

**РАНЕН ПОСТОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД ПРИ ДЕЦА
С ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

представен за присъждане на образователната и научна степен
„доктор“

Професионално направление: 7.1 Медицина (03.01.38)
„Анестезиология и интензивно лечение“

Научен ръководител:

проф. д-р ЛЮБОМИР ДИМИТРОВ СПАСОВ, дм

СОФИЯ, 2016

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Медицински факултет

**Катедра „Хирургически болести,
акушерство и гинекология“**

д-р ЙОРДАНКА ГЕОРГИЕВА УЗУНОВА

**РАНЕН ПОСТОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД ПРИ ДЕЦА
С ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

представен за присъждане на образователната и научна степен
„доктор“

Професионално направление: 7.1 Медицина (03.01.38)
„Анестезиология и интензивно лечение“

Научен ръководител:

проф. д-р ЛЮБОМИР ДИМИТРОВ СПАСОВ, дм

Рецензенти:

акад. проф. д-р ВЕНКО МИТКОВ АЛЕКСАНДРОВ, дмн
проф. д-р ТОНЬО ИЛИЕВ ШМИЛЕВ, дм

СОФИЯ, 2016

Дисертационният труд е представен на 129 страници и съдържа 40 таблици и 15 фигури. Библиографската справка включва 178 заглавия, всички на латиница. Списъкът на авторските публикации и презентации по темата включва 16 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насрочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра “Хирургически болести, акушерство и гинекология” към Медицински факултет на Софийски университет “Св. Климент Охридски”.

Публичната защита на дисертационния труд пред Научното жури ще се състои на 14 юли 2016 от 13:00 часа в Аулата на УБ “Лозенец”, ул. Козяк №1, София.

Научно жури

Председател:

акад. проф. д-р Венко Митков Александров, дмн

Членове:

проф. д-р Любомир Димитров Спасов, дм

проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм

проф. д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

доц. д-р Добрин Николов Константинов, дм

Съдържание

1	ВЪВЕДЕНИЕ	7
2	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
2.1	Цел	9
2.2	Задачи	9
3	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА	10
3.1	Материал	10
3.2	Методика – Ретроспективен анализ	11
3.3	Методика – Статистически модел	12
4	РЕЗУЛТАТИ	17
4.1	Клинична характеристика	17
4.2	Усложнения в РПОП	19
4.2.1	Инфекциозни усложнения	19
4.2.2	Хеморагии	20
4.3	Преживяемост и причини за екзитус	21
4.4	Проследявани показатели	22
4.4.1	Ахепатална фаза	23
4.4.2	Време на студена исхемия	23
4.4.3	Време на топла исхемия	25
4.4.4	Продължителност на механичната вентилация	26
4.4.5	Стойности на постоперативен MELD (pMELD)	26
4.4.6	Ниво на серумен натрий след трансплантация	29
4.4.7	Кръвна захар след трансплантация	32
4.4.8	Постоперативна хипербилирубинемия	35
4.4.9	Сравняване на показателите	38
5	ОБСЪЖДАНЕ	40
6	ИЗВОДИ	47
7	ПРИНОСИ	49
8	ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИЯТА	50

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АИХ — автоимунен хепатит
- АФ — ахепатална фаза
- АХУС — атипичен хемолитично-уремичен синдром
- БА — билиарна атрезия
- БД — бъбречна дисфункция
- БУ — болест на Уилсън
- CMV — цитомегаловирус
- EBV — Епщайн-Бар вирус
- КЖ — качество на живот
- КНИ — калциневринови инхибитори
- КС — кортикостероид
- МЗ — метаболитни заболявания
- МС — метаболитен синдром
- НХ — неонатален хепатит
- ОБН — остра бъбречна недостатъчност
- ОКО — остро клетъчно отхвърляне
- ОЧН — остра чернодробна недостатъчност
- ПОД — постоперативен ден
- ПСХ — първичен склерозиращ холангит
- ПТП — посттрансплантационен период
- РПОП — ранен постоперативен период
- СИ — студена исхемия
- ТИ — топла исхемия
- ХО — хронично отхвърляне

- ХЧН — хронична чернодробна недостатъчност
- ЧД — черен дроб
- ЧТ — чернодробна трансплантация
- ЧТЖД — чернодробна трансплантация от жив донор
- ЧРТ — чернодробна ретрансплантация
- BCS — Budd-Chiari syndrome
- HBV — хепатит Б вирус
- MELD — Model For End-Stage Liver Disease
- pMELD — postoperative Model For End-Stage Liver Disease
- OR — odds ratio, отношение на шансовете
- PELD — Pediatric End-Stage Liver Disease
- SD — стандартно отклонение
- UNOS — United Network for Organ Sharing (Международна мрежа за размяна на органи, unos.org)

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробната трансплантация е един от най-актуалните проблеми в съвременната медицина. През последните 50 години тя еволюира от експериментална процедура до утвърден лечебен метод, който драматично промени прогнозата за много пациенти с тежки чернодробни заболявания. През 1963 Thomas Starzl осъществява в Денвър първата чернодробна трансплантация на 3 годишно дете с билиарна атрезия, което загива на операционната маса от тежка хеморагия. Годината е 1967, когато Starzl прави първата успешна ЧТ на 18-месечно момиче с хепатобластом. То оживява 400 дни. Този успех отключва повишена активност, но едногодишната преживяемост продължава да бъде значително под 50% поради две големи препятствия: съхранение на органа и отхвърляне на присадката. През 60-те години на миналия век, ЧТ се прави при деца с декомпенсирано хронично чернодробно заболяване. Едва през 80-те години тя започва да се прилага и в условията на остра чернодробна недостатъчност. Увеличеният процент на преживяемост се дължи на няколко основни елемента:

- усъвършенстване на хирургичните техники, касаещи не само реципиента, но и донора
- подобряване на предоперативната подготовка (вкл. и на хранителния статус) и постоперативните грижи
- успехи при съхранението на органа
- разработване на по-ефикасни и по-малко токсични имunosупресори

Познаването на рисковите фактори за неблагоприятен изход е от първостепенна важност. Рискът от развитие на ранни постоперативни усложнения се асоциира с преоперативното състояние на пациента, качеството на донорския черен дроб, качеството на хирургичните процедури при донор и реципиент, периоперативните анестезиологични и интензивни грижи.

Преоперативни фактори, като степен на чернодробна декомпенсация, коморбидни състояния – наличие на бъбречна недостатъчност, тежка малнутриция и други, влияят върху преживяемостта на трансплантирания пациент. Днес значително са разширени индикациите за чернодробна трансплантация. Увеличава се нуждата от донорски органи. Повечето стратегии целят разширяване на донорския пул чрез split-операции, живо донорство, използване на органи след сърдечна смърт на донора, а не само след мозъчна. Тези техники водят до намаляване на смъртността в листата на чакащите, но всичко това увеличава сложността на трансплантациите, като при живото донорство се има предвид и потенциалния риск за донора. Не по-малко предизвикателство е и посттрансплантационният период.

ЧТ е успешен метод за лечение на деца с последен стадий на чернодробно заболяване и ОЧН, но сериозните постоперативни усложнения излагат на риск оцеляването на реципиента. Ето защо познаването на усложненията и прогнозирането им е от огромно значение за благоприятен изход при трансплантираните пациенти.

2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел

Да се анализира честотата, причините и рисковите фактори за възникване на пост-трансплантационни усложнения през първите 30 дни и да се изгради модел за прогноза на риска и стратегия за последващо поведение.

2.2 Задачи

1. Да се изследва честотата и изхода на посттрансплантационните усложнения и въздействието на рисковите фактори за възникването им
2. Да се опише смъртността и причините, довели до летален изход
3. Да се анализират получените резултати със статистически и математически методи
4. Да се разработи модел за прогнозиране на риска от летален изход в ранния постоперативен период

3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

3.1 Материал

При настоящето проучване са обхванати 27 пациенти на възраст под 18 години, претърпели ЧТ в болница „Лозенец“ за периода от месец ноември 2004 до месец септември 2015. Ретроспективните данни са събрани от историята на заболяване на всеки пациент, в която са включени медицински документи с диагнозата на пациента и предоперативния статус, анестезиологичен и оперативен протокол, реанимационно наблюдение, лабораторни и микробиологични резултати, както и резултати от инструментални изследвания.

Оценката на всички кандидати за ЧТ е правена по стандартна процедура, включваща уточняване етиологията и тежестта на чернодробното заболяване; образни изследвания – доплерова ехография, компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс; оценка на хранителния, зъбния и психологическия статус. Селекцията на донора се осъществява по АВО кръвногруппова съвместимост. Децата с хронични чернодробни заболявания първоначално са включвани в листата на чакащи за ЧТ, с цел трупно донорство.

Предоперативното изследване на донорите е осъществявано по утвърден протокол. При всички случаи е спазена АВО кръвногруппова съвместимост между донор и реципиент и е търсено съответствие между размера на графта и реципиента. Всички донори са изследвани за HBsAg, HCV, HIV. Правено е компютърно-томографско изследване за визуализация на съдовата анатомия на донорския ЧД, наличие на стеатоза или други паренхимни лезии, както и определяне обема на левия латерален лоб. Донорски черен дроб с мастна инфилтрация (> 40% макровезикуларна стеатоза), някаква степен на фиброза и забележима атеросклероза на хепаталната артерия не е одобряван. Трупните донори са след мозъчна смърт и са без анамнеза за чернодробно и онкологично заболяване.

Чернодробните трансплантации са осъществени съгласно стандартна техника. След завършване на донорската хепатектомия (лобектомия), графтът се поставя в леден консервационен разтвор и се промива с консервиращ разтвор през порталната вена. След експлантацията на черния дроб на реципиента, графтът се трансплантира ортотопно. В повечето случаи v. cava на пациентите е запазена, с изключение на един случай, при който има директна анастомоза към дясно предсърдие. Присадките са имплантирани с piggyback техника. Лявата хепатална вена на графта се анастомозира с v.cava на реципиента, край – страна. За порталната вена се използва end-to-end анастомозата. Свързването на общата хепатална артерия на реципиента е с лявата a.hepatica на графта. Билиарните анастомози са направени като Roux-in-Y реконструкции. Анастомозите се извършват с единични шевове, за да има growth-фактор. Всички пациенти са получили сходни периперативни интензивни

грижи и имуносупресивна терапия (циклоспорин / такролимус плюс стероид).

Времето на студена исхемия (СИ) се определя като времето от клампирането на съдовете на донора до изваждането на графта от ледения консервационен разтвор. Времето на топла исхемия (ТИ) се формулира като времето от вземането на графта от студения разтвор до реперфузията му чрез порталната вена и лявата хепатална вена на реципиента. Ахепаталната фаза (АФ) е времето от отстраняването на черния дроб на реципиента до реперфузията на графта. Разделихме пациентите на две групи според изхода: I – живи (21) и II – починали (6). За да изследваме влиянието на продължителността на СИ, ТИ и АФ върху функцията на графта и съответно върху изхода от трансплантацията в РПОП, първо определихме средната продължителност на всеки от горепосочените фактори за всички 27 деца, а след това я изчислихме и в двете групи (живи и починали) и ги сравнихме.

Проследяването на всички тези характеристики на хирургичния процес е с цел минимизиране увредата на графта. Чрез събраните данни на нашите пациенти търсихме връзка между всеки един показател и усложненията в РПОП.

3.2 Методика – Ретроспективен анализ

Ретроспективно са анализирани данни от клиничната характеристика на пациентите: индикация за ЧТ, възраст, пол, усложнения през първите 30 дни след трансплантацията, преживяемост за същия период, продължителност на механичната вентилация, време на студена исхемия, лабораторни показатели.

За целите на проучването създадохме работен протокол, който се състои от следните елементи:

- Демографски показатели – пол, възраст; кръвна група
- Индикация за ЧТ, възраст при поставяне на диагнозата
- Състояние на пациента преди трансплантацията – BMI, PELD/MELD, наличие на изоставане в развитието, асцит, сепсис, лабораторни показатели – хемоглобин, кръвна захар, серумен натрий, общ билирубин, INR, AST, албумин, креатинин
- Вид на донора – жив или трупен, време на топла и студена исхемия, ахепатална фаза
- Продължителност на механична вентилация и обем на хемотрансфузия по време на операцията
- Имуносупресия

- Лабораторни показатели в РПОП – билирубин, креатинин, INR, хемоглобин, кръвна захар, серумен натрий, проследени в определени дни
- Усложнения в РПОП – афункция на графта, васкуларни, билиарни и инфекциозни усложнения, хеморагия, остро клетъчно отхвърляне и други
- Изход – със или без екзитус

3.3 Методика – Статистически модел

В този параграф е решена задачата за откриване на статистически значимите фактори, които са прогностични за появата на дадено усложнение или изход. Построяването на модели, при които откликът (зависимата променлива) е качествена променлива, а факторите, които влияят са както качествени, така и количествени, се основава на логистичен регресионен анализ. Логистичният модел определя значимите фактори и дава възможност да се пресметне прогнозната вероятност, с която при дадена стойност на фактора се очаква да настъпи усложнението/изхода.

Моделът, описващ зависимостта на наличие/отсъствие на усложнението от различни фактори, се състои в следното. Разглежда се отклик (или зависима променлива), който може да приема две състояния, кодирани както следва:

- 1 – отсъствие на усложнението (преживяемост) и
- 0 – наличие на усложнението (екзитус).

Предполага се, че вероятността за поява на усложнението зависи от линейната функция $d(x) = \beta_0 + \beta_1 x$, където x е факторът, а β_0, β_1 са коефициенти, които подлежат на статистическа оценка от експерименталните данни. В резултат по метода на максималното подобие се получават оценки на коефициентите β_0 и β_1 . Ако откликът не зависи (или зависи незначително) от фактора x , то коефициентът β_1 е нулев, или много малък.

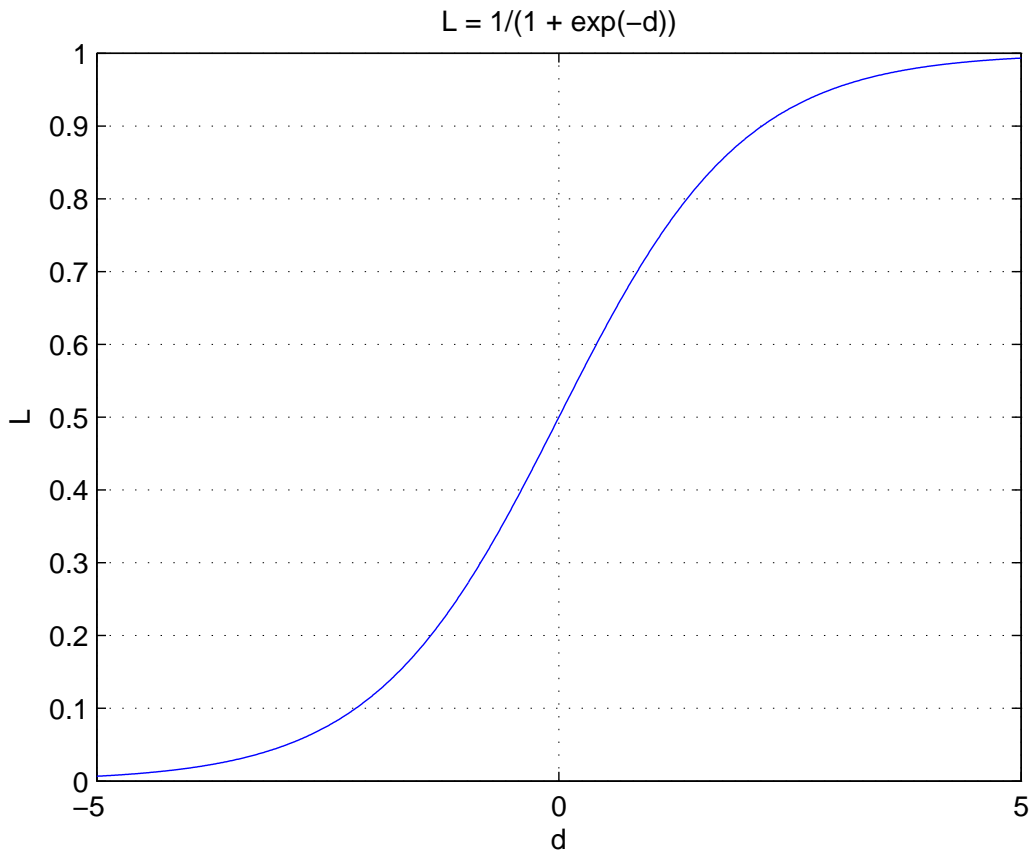
Вероятността за изход=1 се означава с $P(x)$ и се дава от зависимостта

$$P(x) = \frac{1}{1 + \exp(-d(x))}, \quad \exp(d) = e^d$$

която носи името *логистична функция*. Графиката на нормираната логистична функция $L = 1/(1 + \exp(-d))$ е показана на фиг. 1. Тук критичната точка на 50% вероятност е (0, 5). В общия случай критичната абсциса се получава от условието $\beta_0 + \beta_1 x = 0$, т.е. $x = -\beta_0/\beta_1$.

Отношението на шансове (odds ratio, или OR) може да се оцени чрез анализ на данните въз основа на табл.1, която се получава при класификация на предсказаните (получените от модела) и наблюдаваните случаи. За отношението на шансовете е в сила оценка

$$OR = \frac{f_{11}f_{00}}{f_{10}f_{01}} \quad (1)$$



Фигура 1: Нормирана логистична крива

В четвъртата колона на табл. 1 са показани процентите на верните прогнози в двете групи (наблюдавани с код 1 и наблюдавани с код 0) поотделно. Това са числата

$$\text{per}_1 = \frac{100f_{11}}{f_{11} + f_{10}}, \text{ per}_0 = \frac{100f_{00}}{f_{00} + f_{01}} \quad (2)$$

Друга важна характеристика на изследваната съвкупност е процентът на верните прогнози. Той се пресмята като сумата от броя на верните прогнози $f_{11} + f_{00}$ се раздели на броя на всички наблюдавани случаи

$$\text{per} = \frac{100(f_{11} + f_{00})}{f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00}} \quad (3)$$

По-нататък с помощта на χ^2 -критерия на Валд с една степен на свобода при зададено ниво на значимост p се проверяват следните статистически хипотези.

1. Хипотеза H_0 : коефициентът $\beta_1 = 0$, т.е. факторът x е *статистически незначим* за охарактеризиране на усложнението

наблюдавани	предсказани с код 1	предсказани с код 0	% предсказани в групата
с код 1	f_{11}	f_{10}	$100f_{11}/(f_{11} + f_{10})$
с код 0	f_{01}	f_{00}	$100f_{00}/(f_{01} + f_{00})$

Таблица 1: Класификация на предсказаните случаи

2. Хипотеза H_1 : коефициентът $\beta_1 \neq 0$, т.е. факторът x е *статистически значим* за охарактеризиране на усложнението

Числото p се интерпретира като вероятността нулевата хипотеза (факторът x е статистически незначим) да е вярна. Ако получената p -стойност за критерия е по-малка от 0.05, то хипотезата H_0 се отхвърля и се приема, че е в сила хипотезата H_1 , т.е. че факторът е значим. При някои модели се разглеждат като значими и хипотези, при които p -критерият е между 0.05 и 0.10.

Анализът на експерименталните данни е проведен със специализирания пакет за статистически анализи STATISTICA. Като изход от компютърния анализ получаваме набор от статистически характеристики, представени в табл. 2.

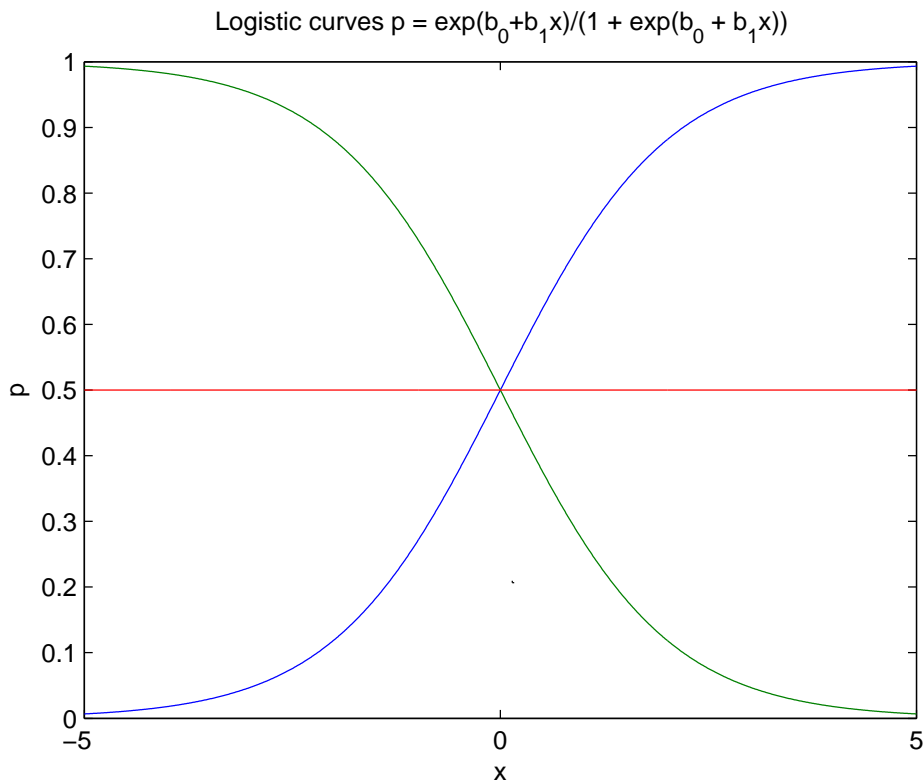
Регресионни коефициенти	β_0	β_1
оценка	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
стандартна грешка	e_0	e_1
χ^2 -критерий на Валд	w_0	w_1
p -стойност	p_0	p_1

Таблица 2: Характеристики на дескрипторен фактор

Въз основа на оценките за параметрите β_0 и β_1 получаваме и оценка на вероятността за изход–1 за всяка стойност на индикативния фактор x . По този начин получаваме прогностичен модел за оценка на шансовете за един или друг изход на изследваното събитие. Могат да се разграничат следните случаи.

1. Случай $\beta_1 > 0$. *Факторът е значим*, функцията P е растяща и вероятността за изход–1 клони към 1 при нарастване на аргумента x ; с намаляване на x вероятността за изход–1 клони към 0
2. Случай $\beta_1 < 0$. *Факторът е значим*, функцията P е намаляваща и вероятността за изход–1 клони към 0 при нарастване на аргумента x ; с намаляване на x вероятността за изход–1 клони към 1

3. Случай $\beta_1 = 0$. Факторът е незначим, функцията \hat{P} е постоянна и вероятността за изход-1 е равна на $P(0) = 1/(1 + \exp(-\beta_0))$



Фигура 2: Логистични криви

На фиг. 2 са показани трите вида логистични криви за $-5 \leq x \leq 5$, $\beta_0 = 0$ и съответно $\beta_1 = 1$ (кривата в синьо), $\beta_1 = -1$ (кривата в зелено) и $\beta_1 = 0$ (правата в червено).

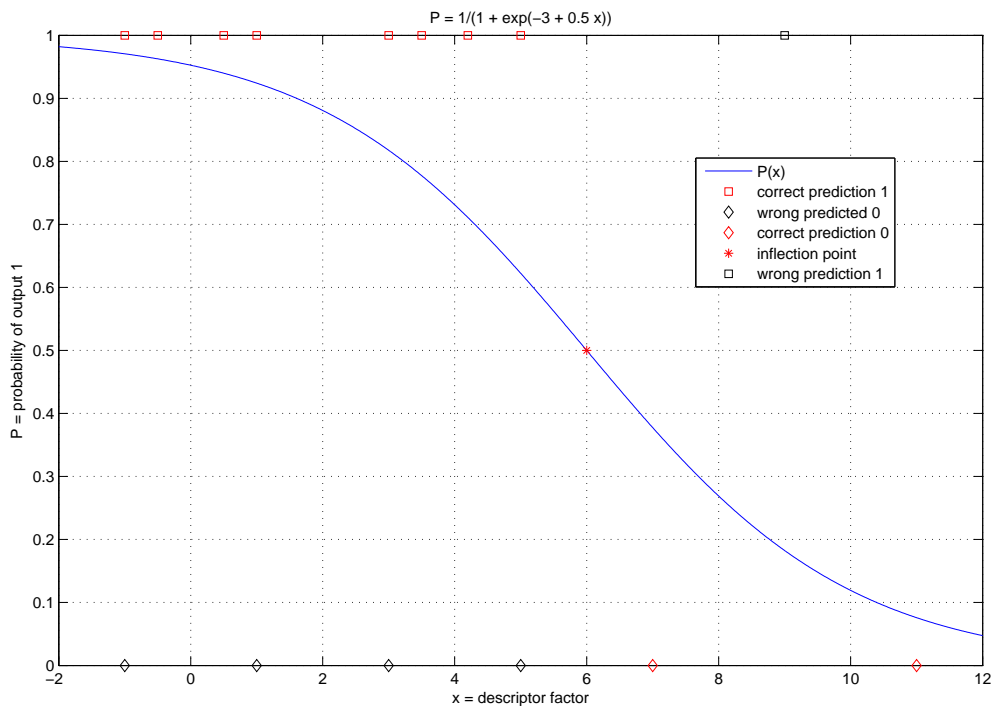
Две са основните функции на този модел. Първо, това е пресмятане на прогнозната вероятност $P(x)$ за всяка стойност на фактора x между x_{\min} и x_{\max} . Второ, това е определянето на числата f_{ij} в табл. 1, както това е показано на фиг. 3:

f_{11} – брой случаи с изход-1, предсказани като изход-1 от $P > 0.5$ (червените квадратчета, $f_{11} = 8$)

f_{10} – брой случаи с изход-1, предсказани като изход-0 от $P < 0.5$ (черните квадратчета, $f_{10} = 1$)

f_{01} – брой случаи с изход-0, предсказани като изход-1 от $P > 0.5$ (черните диамантчета, $f_{01} = 4$)

f_{00} – брой случаи с изход-0, предсказани като изход-0 от $P < 0.5$ (червените диамантчета, $f_{00} = 2$)



Фигура 3: Прогностичен модел

След като пресметнем числата f_{ij} , намираме оценка за отношението на шансове

$$\frac{f_{11}f_{00}}{f_{10}f_{01}} = \frac{8 \times 2}{4 \times 1} = \frac{16}{4} = 4$$

В случая това означава, че шансът предсказаният изход да е правилен е 4 пъти по-висок от шанса предсказаният изход да е погрешен. При тези данни процентът на правилните прогнози е

$$\text{per} = \frac{f_{11} + f_{00}}{f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00}} = \frac{8 + 2}{8 + 1 + 4 + 2} = \frac{10}{15} = 67\%$$

Възраст\Пол	Мъжки	Женски	Общо (процент)
Под 1	5	12	17 (63%)
1 – 10	4	2	6 (22%)
11 – 18	2	2	4 (15%)

Таблица 3: Разпределение по пол и възраст

4 РЕЗУЛТАТИ

4.1 Клинична характеристика

Изследваните болни бяха на възраст между 2 месеца и 16 години (средна възраст – 3,55 год.), разделени в 3 групи:

1. Под 1 година – 17 деца, или 63,0%
2. Между 1 и 10 години – 6 деца, или 22,2%
3. Между 11 и 18 години – 4 деца, или 14,8%

От тези деца разпределението по пол е следното:

1. Момичета – 16, или 59,3%
2. Момчета – 11, или 40,7%

Тези резултати са синтезирани в табл. 3. Определянето на кръвната група според АВО системата на кандидат–реципиентите е от първостепенно значение за избор на донор. Нашите пациенти са: кръвна група А – 13 (48,1%), група В – 7 (25,9%), група О – 6 (22,3%) и група АВ – 1 (3,7%).

Хранителният статус на кандидатите за ЧТ рутинно се определя чрез телесното тегло и индекса на телесно тегло - ВМІ, което не е достатъчно обективно, поради възможно наличие на асцит и/или периферни отоци. Малнутрицията се свързва с по-трудно следтрансплантационното възстановяване (бавно зарастване на оперативните рани и инфекции). При нашите пациенти ВМІ се движи между 14,5 и 21,8 (средно – 17,7), което показва, че по-голямата част от децата са с поднормено тегло преди трансплантацията. От анализа на ВМІ са изключени децата под 2 годишна възраст, когато ВМІ не се изчислява.

Според вида на чернодробната недостатъчност (ЧН) ние разделихме нашите пациенти в три групи: хронична ЧН, остра върху хронична ЧН и ОЧН. Отделихме в подгрупи пациентите, които бяха в кома при осъществяването на ЧТ (табл. 5). При децата, трансплантирани по повод ОЧН, нямаме починали деца.

Диагноза	Брой	Процент
Билиарна атрезия	16	59,3
Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза	4	14,8
Синдром на Alagille	1	3,7
Вродена чернодробна цироза	1	3,7
Аденоматоза на черния дроб	1	3,7
Budd-Chiari синдром	1	3,7
Болест на Wilson	2	7,4
Хепатит Б	1	3,7

Таблица 4: Индикации за ЧТ при проучваните пациенти

Вид ЧН	С кома	Без кома	Общо (процент)
Хронична	–	23	23 (85%)
Остра върху хронична	1	–	1 (4%)
Остра	2	1	3 (11%)

Таблица 5: Разпределение според вида на ЧН

Предоперативно всичките 27 деца са с определен PELD/MELD резултат, като трима са над 12 години и са по MELD скалата, останалите 24 са по PELD скалата. Най-ниският резултат е 6, а най-високият е 38 (средна стойност – 22). Разделихме пациентите на 4 групи, в зависимост от техния резултат: I група – под 10 (2 деца), II група – между 10 и 20 (12 деца), III група – между 20 и 30 (4 деца) и IV група – над 30 (9 деца). Резултатите показват, че най-голям процент от децата са с резултат между 10 и 20, следвани от тези с резултат между 20 и 30. Тези резултати са обобщени в табл. 6.

Трансплантациите, осъществени в нашия център, според вида на донора, са:

PELD/MELD резултат	Брой	Процент
< 10	2	7,4
10 – 20	12	44,4
21 – 30	4	14,8
> 30	9	33,3

Таблица 6: Разпределение по критерий PELD/MELD

1. от жив донор – 23, или 85.2%
2. от трупен донор – 4, или 14.8%

Трансплантациите от втората група се разпределят в следните три подгрупи.

1. от цял трупен донор – 1, или 25%
2. от сплит (ляв дял на трупен донор) – 1, или 25%
3. от предварително намален трупен донор – 2, или 50%

Имуносупресивния режим при проследяваната група пациенти е на базата на калциневринови инхибитори и стероид. С циклоспорин е започнато лечение при 18 пациенти (66,7%), а с такролимус – при 9 (33,3%).

4.2 Усложнения в РПОП

Видовете усложнения в РПОП и тяхната честота са обобщени в табл. 7. Общият брой на наблюдаваните от нас усложнения е 38, като най-висок процент заемат инфекциите. Само при едно дете не сме наблюдавали ранни посттрансплантационни усложнения.

Усложнения	Брой	Процент(%)
Първична афункция на графта	5	18,5
Васкуларни (стеноза и тромбоза на a.hepatica)	4	14,8
Билиарни	2	7,4
Хеморагия	9	33,3
Чревна перфорация	1	3,7
Остро клетъчно отхвърляне	5	18,5
Инфекции	12	44,4

Таблица 7: Вид и честота на усложненията в РПОП

4.2.1 Инфекциозни усложнения

Събрахме данни за всички инфекции през РПОП, наблюдавани при нашите пациенти. Определихме честотата им. Разпределихме ги по групи, в зависимост от етиологията и клиничния профил. Търсихме фактори, които са рискови за появата им и анализирахме получените резултати.

Според клиничния профил наблюдаваните инфекции са разпределени в 3 групи както следва:

1. Пневмонии/плеврални изливи – 4 (33,3%)
2. Сепсис – 3 (25%)
3. Абдоминални инфекции – 5 (41,7%)

Както се вижда най-висока е честотата на абдоминалните инфекции – 44,7 % и е сравнима с тази, описана в литературата (Freire 2013). При проучваните деца само 1 случай (8,3%) на инфекциозно усложнение е завършил с летален край – трансплантацията е от трупен орган, като от донора е изолиран същия микроорганизъм (*Klebsiella pneumoniae*). При 3 от случаите изолираният микроорганизъм е от хемокултура: *Klebsiella pneumoniae* – 1, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 и *Staphylococcus aureus* MRSA – 1.

Идентифицирани са следните 5 вида инфекциозни причинители:

1. *Klebsiella pneumoniae* – 4 (33,3%)
2. *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (16,7%)
3. *Enterobacter species* – 3 (25,0%)
4. *Staphylococcus species* – 2 (16,7)
5. *Escherichia coli* – 1 (8,3)

При анализа на резултатите се вижда, че доминират грам-отрицателните бактерии, които са 83,3%, докато грам-положителните са 16,7%.

4.2.2 Хеморагии

Рискът от постоперативно кървене е относително висок. За него допринасят предоперативното чернодробно заболяване и някои хирургични фактора. Корекциите в хемостазата преди, по време и след операцията допринасят за профилактика на това усложнение. От друга страна, порталната хипертония, наличието на колатерали, кървенето след хепатектомията, кървенето от срезната повърхност на графта и от съдовите анастомози увеличават вероятността за постоперативни хеморагии. Според много автори последните могат да допринесат до други усложнения, като инфекции и билиарен теч. Ние се опитахме да направим връзка между честотата на наблюдаваните от нас хеморагии с инфекциозните усложнения в РПОП. Хипотезата ни бе, че появата на постоперативни хеморагии повишава риска от развитие на инфекции в РПОП. Със специализирания пакет за статистически анализи

STATISTICA потърсихме зависимост на появата на инфекции от фактора „хеморагия“. Тъй като за Валд- χ^2 критерия p -нивото е 0,218, то стигаме до следния извод: *факторът постоперативни хеморагии не е прогностичен за явлението наличие на инфекция.*

4.3 Преживяемост и причини за екзитус

При направеното проучване се установи, че преживяемостта в РПОП е 77,8% (21/27). Анализирахме процента на преживяемост в различните възрастови групи: под 1 год, между 1 и 10 год. и между 11 и 18 год. Най-висока смъртност е регистрирана при групата с възраст между 1 и 10 год (табл. 8).

Възраст\Изход	Живи	Починали	Преживяемост %
< 1	13	4	76,5
1 – 10	4	2	66,7
11 – 18	4	0	100,0

Таблица 8: Разпределение по възраст и изход

Направихме сравнително проучване на процента на преживяемост между двата пола (табл. 9). Момичетата са с по-висока преживяемост – 87,5%, което открихме и в литературата.

Пол	Брой	Живи	Починали	Преживяемост %
Мъжки	11	7	4	63,6
Женски	16	14	2	87,5

Таблица 9: Разпределение по пол и изход

Ретроспективният анализ, който направихме на смъртността при пациентите с различни кръвни групи показва следното: при децата с кръвна група А смъртността е 30,7%, при кръвна група В – 0%, при кръвна група О – 33,3% и при кръвна група АВ – 0%.

Опитахме се да изясним влиянието на резултатите от PELD/MELD скалата върху изхода от ЧТ при нашите пациенти. В групата с резултат под 10 нямаме смъртност в РПОП. В групата с резултат между 10 и 20 смъртността е 16,7% – от 12 деца са починали 2; при четирите деца с резултат между 20 и 30 с летален край са 2 (50%) и при децата с резултат над 30 смъртността е 22,2% (при 9 трансплантирани, с екзитус са 2). В табл. 10 сме показали броя на живите деца при отделните

Диагноза	Общ брой	Живи	Преживяемост %
Билиарна атрезия	16	12	75
Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза	4	3	75
Синдром на Alagille	1	1	100
Вродена чернодробна цироза	1	0	0
Аденоматоза на черния дроб	1	1	100
Budd-Chiari синдром	1	1	100
Болест на Wilson	2	2	100
Хепатит Б	1	1	100

Таблица 10: Преживяемост по нозологични единици

Причини	Брой случаи (%)	Преживяемост в дни (средна)
Първична афункция на графта	5 (18,5)	7 – 30 (17,6)
Инфекция	1 (3,7)	3

Таблица 11: Причини за летален край

нозологични единици. Основната причина за летален край при нашите пациенти е първичната афункция на графта. При едно от починалите деца причината за екзитус е сепсис.

4.4 Проследявани показатели

Различни фактори могат да повлияят на изхода след ЧТ. Характеристики на донора и реципиента, както и оперативни и постоперативни усложнения могат да доведат до дисфункция на графта и смърт. Изследването на функцията на графта с цел прогноза е изключително важно за идентифициране на пациенти, които ще имат нужда от навременно включване в листата на чакащите, с оглед ретрансплантация, в светлината на почти липсващо донорство.

Точното предсказване кои от реципиентите при ЧТ ще бъдат без сериозни усложнения и кои ще имат такива, все още е мечта за съвременната трансплантология. През годините са идентифицирани различни рискови фактори за лоша прогноза след ЧТ. Независимо от натрупания опит, трансплантолозите все още се изненадват от събития в постоперативния период. Накратко, предсказването на тежки компликации е по-скоро изкуство, отколкото наука.

В това изследване ние се опитваме да намерим връзка между някои показатели (лабораторни и свързани с оперативния процес) и изхода за пациента в РПОП, а също така да определим тяхната предиктивна стойност. Намирането на предиктори би помогнало да се оптимизира терапевтичния процес и да се подобри изхода за трансплантираните пациенти.

Направен е ретроспективен анализ на времето на топла исхемия, студена исхемия и ахепаталната фаза. Търсена е корелация между тяхната продължителност и честотата на усложненията в РПОП, а също така и със смъртността за същия период.

4.4.1 Ахепатална фаза

Продължителността на ахепаталната фаза (АФ) варира в зависимост от хирургичната техника. В литературата няма ясно дефинирана граница на АФ, след която се увеличава риска от дисфункция на графта. Негативният ефект на продължителната АФ се дължи не само на остро прекратяване на чернодробния метаболизъм, а и реципиентът е подложен на хемодинамични промени, дължащи се на прекъснатата портална венозна система. В този период в спланхниковата система се натрупват цитокини, метаболити и други токсични субстанции.

При нашето изследване на АФ се установи, че най-кратката е 40 мин, а най-продължителната – 440 мин (средно 125,5 мин), SD – 91,19. Разделихме пациентите на две групи според изхода: I – живи (21) и II – починали (6). В първата група средната продължителност на АФ е 105,5 минути, а във втората група – 195,7 мин. Връзката между продължителността на АФ и изхода за реципиента след трансплантация рядко е изследвана в логистичен модел. Въпреки че в нашето изследване АФ е значително по-кратка в групата с благоприятен изход в рамките на РПОП, когато въведохме този фактор в логистичен модел, *не се постигна статистическа значимост* (p -стойността е 0,25), т.е. изходът за реципиента в РПОП не зависи от продължителността на АФ. Причина за това може да са особеностите на логистичната регресия, която отделя само фактори с най-силно влияние.

В едномерен логистичен модел потърсихме връзка между АФ и появата на инфекциозни усложнения в РПОП. Тъй като и за t -критерия на Стюdent и за χ^2 -критерия на Валд p -нивата са по-големи от 0,05, то стигнахме до следния извод: продължителността на АФ *не е прогностична* за възникването на инфекции в ранния период след трансплантация.

4.4.2 Време на студена исхемия

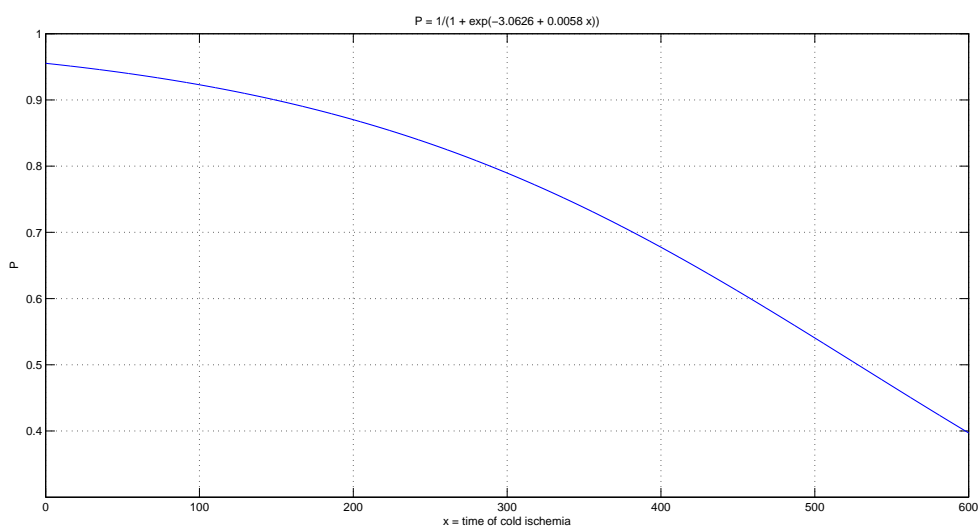
Времето на студена исхемия (СИ) често е обект на изследване в световната литература. Тя е един от най-често съобщаваните рискови фактори за възникване на

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	3,0626	-0,0058
стандартна грешка	1,3395	0,0033
χ^2 -критерий на Валд	5,2276	3,1610
p -стойност	0,0222	0,0500
отношение на шансове	21,383	0,9942
-95% CL	1,3550	0,9875
+95% CL	337,41	1,0010

Таблица 12: Характеристики фактор Студена исхемия–изход

усложнения в следоперативния период и за неблагоприятен изход. Получените резултати за времето на СИ в настоящето проучване са: най-късото време е 41 мин, най-дългото – 554 мин (средна стойност – 303,7мин), SD – 178,3. Сред групата на живите средната продължителност на СИ е 287,3 мин, а в групата с летален край е 361 мин. Ние решихме да направим анализ на връзката между времето на СИ и изхода за реципиента в РПОП в нашата кохорта, като използвахме логистичен модел.

В табл. 12 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора време на СИ по отношение изхода за графта и реципиента. Логистичната крива за фактора студена исхемия е показана на фиг. 4.



Фигура 4: Логистична крива фактор Студена исхемия–изход

Стойността на p -критерия за β_1 е 0.05 това и показва статистическа значимост

наблюдавани	предсказани починали	предсказани преживели	% коректно предсказани в групата
починали	4	2	66,7
преживели	3	18	85,7

Таблица 13: Предсказани случаи фактор Студена исхемия

на резултата. Това наше изследване съвпада с данни на други автори, които определят времето на СИ като самостоятелен рисков фактор за неблагоприятна прогноза.

Съгласно данните от табл. 12 вероятността за благоприятен изход се дава от

$$P(x) = \frac{1}{1 + \exp(-3.0626 + 0.0058 x)}$$

където x е времето на СИ. При $x = 41$ мин. тази вероятност е $P(41) = 94,4\%$, а при $x = 554$ мин. е $P(554) = 46,2\%$. При измерената от нас средна продължителност $x = 300$ мин. вероятността е $P(300) = 79\%$. Критичното време x на студена исхемия, при което, $P(x) = 1/2$, е

$$x_{\text{inp}} = \frac{3.0626}{0.0058} = 528 \text{ min}$$

Потвърждението на модела сред изследваните болни показва, че изграденият модел прогнозира надеждно благоприятния изход при трансплантирани деца в РПОП (табл. 13).

По-нататък за отношението на шансове и за процента прогнозирани коректно изходи получаваме

$$\text{Odds ratio} = \frac{4 \times 18}{2 \times 3} = 12, \quad \text{per} = \frac{4 + 18}{4 + 2 + 3 + 18} = 81,4\%$$

Потърсихме връзка между времето на СИ и инфекциозните усложнения. Не се отчете статистически значима корелация. При нашата група не установихме влияние на продължителността на СИ върху появата на инфекциозни усложнения в РПОП ($p = 0,9$).

4.4.3 Време на топла исхемия

Времето на топла исхемия при нашите пациенти се движи между 25 мин. (най-кратка) и 93 мин., средната стойност е 49,5 мин., а SD е 20 мин.

Въпреки теоретичните мотиви за влияние на времето на топла исхемия върху изхода след ЧТ в рамките на РПОП, ролята му рядко е изследвана в логистичен модел. В нашия модел този предиктор *не постига статистическа значимост* – p -критерия тук е $p = 0,25 > 0,05$.

ПОД	Мин	Макс	Средна	SD
1	9	32	17,5	5,6
5	9	30	16,8	5,6
10	6	32	14,4	7,5

Таблица 14: Резултати по критерия рMELD

4.4.4 Продължителност на механичната вентилация

Направихме анализ на времето на механична вентилация при групата от 27 трансплантирани деца. Най-продължителната механична вентилация е 384 ч, а най-кратката – 13 ч. Средната продължителност е 58 ч и SD е 81 ч. Нашите резултати се различават от тези на други центрове, като при нас екстубацията в операционна зала е 0%.

При направения логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора продължителност на механичната вентилация в корелация с изхода за пациента в РПОП, стойността на p -критерия е над 0.05 и това не потвърждава основната ни хипотеза, а именно че продължителната механична вентилация е индикатор за неблагоприятна прогноза. Тя обаче може да се смята за частичен индикатор, т.е. рисков фактор за неблагоприятен изход, особено ако са налице и други индикатори за лоша прогноза.

Потърсихме връзка между продължителността на механичната вентилация и инфекциозните усложнения. Не се отчете статистически значима връзка и при това изследване. Факторът продължителност на механичната вентилация не влияе върху появата или не на инфекциозни усложнения в РПОП ($p = 0,33$).

4.4.5 Стойности на постоперативен MELD (рMELD)

Ползата от изчисляването на MELD предоперативно е отдавна известна, но може ли тази математическа формула да ни помага в следоперативния период за идентифициране на пациенти под риск от фатален край? Поставихме си задача в настоящия труд да анализираме рMELD като прогностичен маркер за изхода за пациента в РПОП.

Изследвахме стойностите на рMELD, калкулирани за 1, 5 и 10 ПОД (фиг. 14). Средната стойност на рMELD е най-висока на 1 ПОД – 17,5 и постепенно намалява до 14,4 на 10 ПОД. Потърсихме корелация с леталитета в първите 30 дни след трансплантацията.

Получените резултати от логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора рMELD на 1 ПОД по отношение на изхода (летален/благоприятен) показват статистическа незначимост. Тук стойността на p -критерия е 0,556.

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	5,4637	-0,2164
стандартна грешка	2,2806	0,1107
χ^2 -критерий на Валд	5,7394	3,8169
p -стойност	0,0166	0,0507
OR (отн. на шансове)	235,98	0,8054
-95% CL	2,1312	0,6409
+95% CL	26127	1,0123

Таблица 15: Характеристики фактор рMELD – 5 ПОД

наблюдавани	предсказани починали	предсказани преживели	% коректно предсказани в групата
починали	1	4	20,00
преживели	1	20	95,24

Таблица 16: Предсказани случаи фактор рMELD 5 ПОД

При изследване (чрез логистична регресия) на връзката на рMELD – 5 ПОД с изхода за реципиента в РПОП получихме следните резултати (табл. 15) Тук p -стойността е 0,05 и показва статистическа значимост на резултата. Това потвърждава основната ни хипотеза, а именно че високите стойности на рMELD са индикатор за неблагоприятна прогноза. Критичната стойност на рMELD-5 за 50-процентната вероятност е $5,4637/0,2164 = 25,2$.

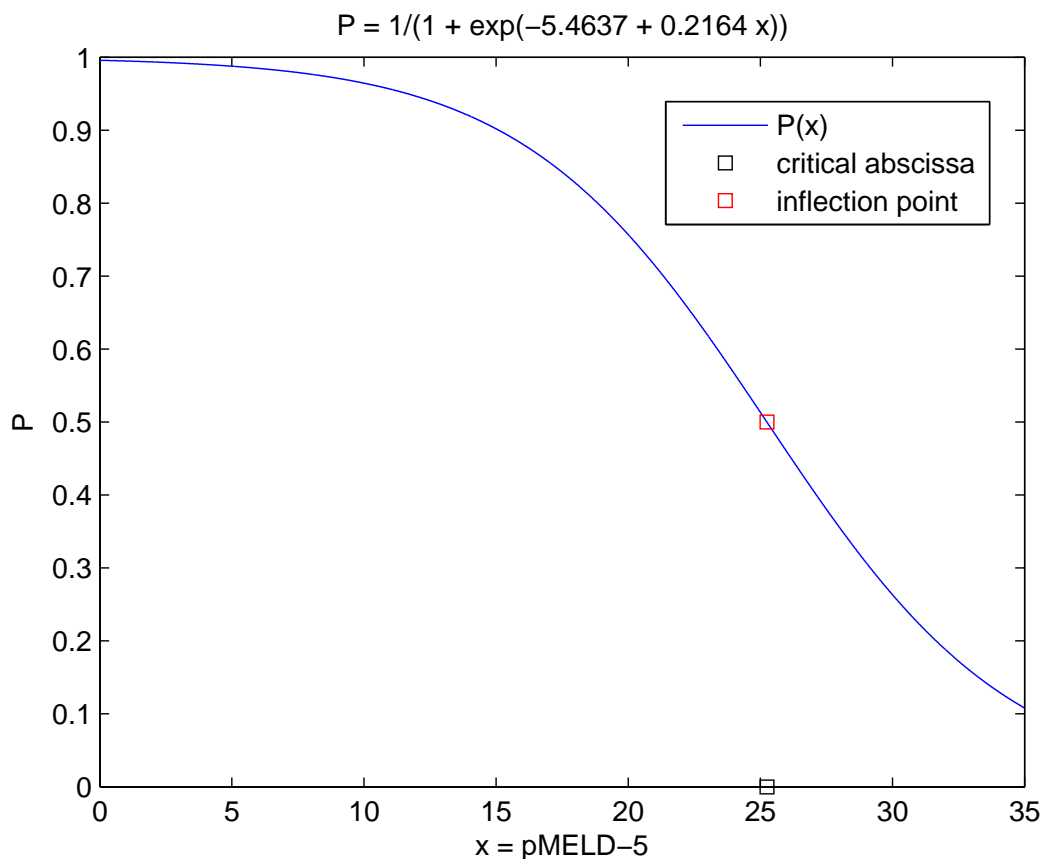
Сравнение на получените прогнозни данни е представено в табл. 16. Вижда се, че построеният модел прогнозира надеждно 81% от всички случаи. От табл. 15 за отношението на шансове и за процента на коректните прогнози получаваме

$$\text{odds ratio} = \frac{1 \times 20}{1 \times 4} = 5,0, \quad \text{per} = \frac{1 + 20}{1 + 4 + 1 + 20} = 80,77\%$$

Критичната абсциса е $5,4637/0,2164 = 25,2$.

В табл. 17 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора рMELD на 10 ПОД по отношение на изхода (летален / благоприятен). Логистичната крива за фактора рMELD на 10 ПОД е показана на фиг. 6. Тук p -стойността е 0,04 и показва отлична значимост на резултата. Това наше изследване съвпада с данни на други автори, които определят рMELD като самостоятелен рисков фактор за неблагоприятна прогноза (Wagener 2013). Оценката на величината OR е 184 и се намира в 95% доверителен интервал от 2,9 до 11782.

Логистичната крива за фактора рMELD – 5 ПОД е показана на фиг. 5.



Фигура 5: Логистична крива фактор рMELD 5 ПОД

Вероятността за благоприятен изход се дава от

$$P(x) = \frac{1}{1 + \exp(-5,2154 + 0,1915 x)}$$

където x е рMELD-10. При $x = 6$ тази вероятност е $P(6) = 98,3\%$, а при $x = 32$ е $P(32) = 28,6\%$. При междинна стойност $x = 20$ вероятността е $P(20) = 80\%$. Стойността на x , за която имаме вероятност 0.5, е

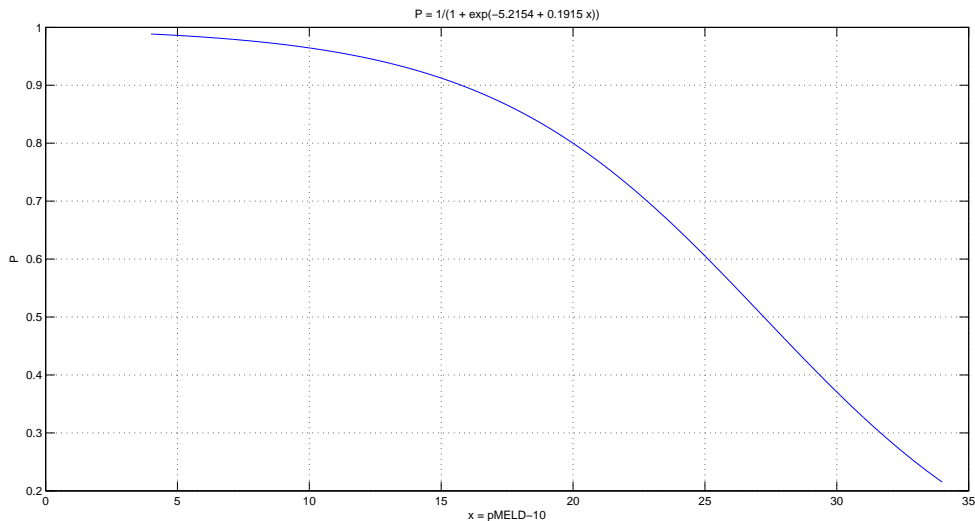
$$x_{\text{inp}} = \frac{5,2153}{0,1915} = 27,23$$

Отново се потвърждава основната ни хипотеза, че високите стойности на рMELD предсказват неблагоприятен изход. Сравнение на получените прогнозни данни е представено в табл. 18. От нея се вижда, че построеният модел прогнозира надеждно 84% от всички случаи. От табл. 18 за отношението на шансове и за процента на коректните прогнози получаваме

$$\text{odds ratio} = \frac{3 \times 18}{2 \times 2} = 13,5, \quad \text{per} = \frac{3 + 18}{3 + 2 + 2 + 18} = 84\%$$

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	5,2153	-0,1915
стандартна грешка	2,0105	0,0913
χ^2 -критерий на Валд	6,7293	4,4024
p -стойност	0,0094	0,0359
отношение на шансове	184,08	0,8257
-95% CL	2,8759	0,6836
+95% CL	11782,3	0,9973

Таблица 17: Характеристики фактор pMELD – 10 ПОД



Фигура 6: Логистична крива фактор pMELD – 10 ПОД

4.4.6 Ниво на серумен натрий след трансплантация

Хипонатриемията е чест проблем при напреднала чернодробна цироза и се дължи на ренална ретенция на вода, медирана от антидиуретичния хормон. Асоциира се с повишена смъртност в листата на чакащите за ЧТ. На базата на мултицентрово проучване, Biggins и съавтори доказват през 2006, че серумният натрий е значим предиктор за смъртност в листата на чакащите. Те го включват в модифицирано MELD уравнение. ЧТ не само възстановява чернодробната функция, но и коригира хемодинамичните нарушения при тежките чернодробни заболявания, като спланхникова вазодилатация и бъбречна хиперперфузия, които са в основата на хипонатриемията. Ето защо след ЧТ натриевата хомеостаза бързо се възстановява.

Влиянието на хипонатриемията при напреднали чернодробни заболявания е доб-

наблюдавани	предсказани починали	предсказани преживели	% коректно предсказани в групата
починали	3	2	60.00
преживели	2	18	90.00

Таблица 18: Предсказани случаи фактор pMELD 10 ПОД

ПОД	Мин (mmol/L)	Макс (mmol/L)	Средна (mmol/L)	SD (mmol/L)
2	122	153	140	6,8
5	130	158	139	5,9

Таблица 19: Ниво на серумен Na

ре проучена, но остава неясна ролята ѝ след трансплантация. Много малко е изследвана връзката на серумния натрий с преживяемостта в посттрансплантационния период. В скорошно изследване на 19 537 пациенти Leise и съавтори (2014) показват, че няма влияние на предтрансплантационната хипонатриемия върху смъртността след ЧТ.

Ние проследихме нивото на серумния натрий на 2 и 5 ПОД и потърсихме корелация с инфекциозните усложнения в РПОП, както и с леталитета за същия период.

Разделихме пациентите на две групи според серумния натрий: 1. Na < 145 mmol/L , 2. Na > 145 mmol/L. На 2 ПОД децата в първата група са 22, а другите 5 (18,5%) деца са с хипернатриемия, като от тях 80% са завършили с летален край. На 5 ПОД картината е подобна – 4 (15,3%) от децата са с хипернатриемия, като две (50%) от тях са починали в РПОП. Това ни даде основание да предположим, че нормалните и по-ниските нива на серумния натрий (до 145 mmol/L) не се асоциират с повишена смъртност в РПОП. При хипернатриемията, обаче се наблюдава по-ниска преживяемост за същия период.

Цел на нашето проучване е да се определи има ли връзка между *нивото на серумния натрий и изхода (летален или благоприятен)*. Регресионният модел широко се използва като статистически инструмент за изследване на такива зависимости. В табл.20 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора ниво на серумен натрий на 2 ПОД. Логистичната крива за фактор натрий – 2 ПОД е показана на фиг. 7.

P-стойността е 0.05 и показва статистическа значимост на резултата. Това потвърждава основната ни хипотеза, а именно че *високият серумен натрий е инди-*

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	31,071	-0.2090
стандартна грешка	15,408	0.1070
χ^2 -критерий на Валд	4,0660	3,832
p -стойност	0,0430	0,0500
отношение на шансове		0,8110
-95% CL	0,516	0,6510
+95% CL		1,0110

Таблица 20: Характеристики фактор Натрий – 2 ПОД

наблюдавани	предсказани починали	предсказани преживели	% коректно предсказани в групата
починали	2	4	33,333
преживели	1	20	95,238

Таблица 21: Предсказани случаи фактор Натрий 2 ПОД

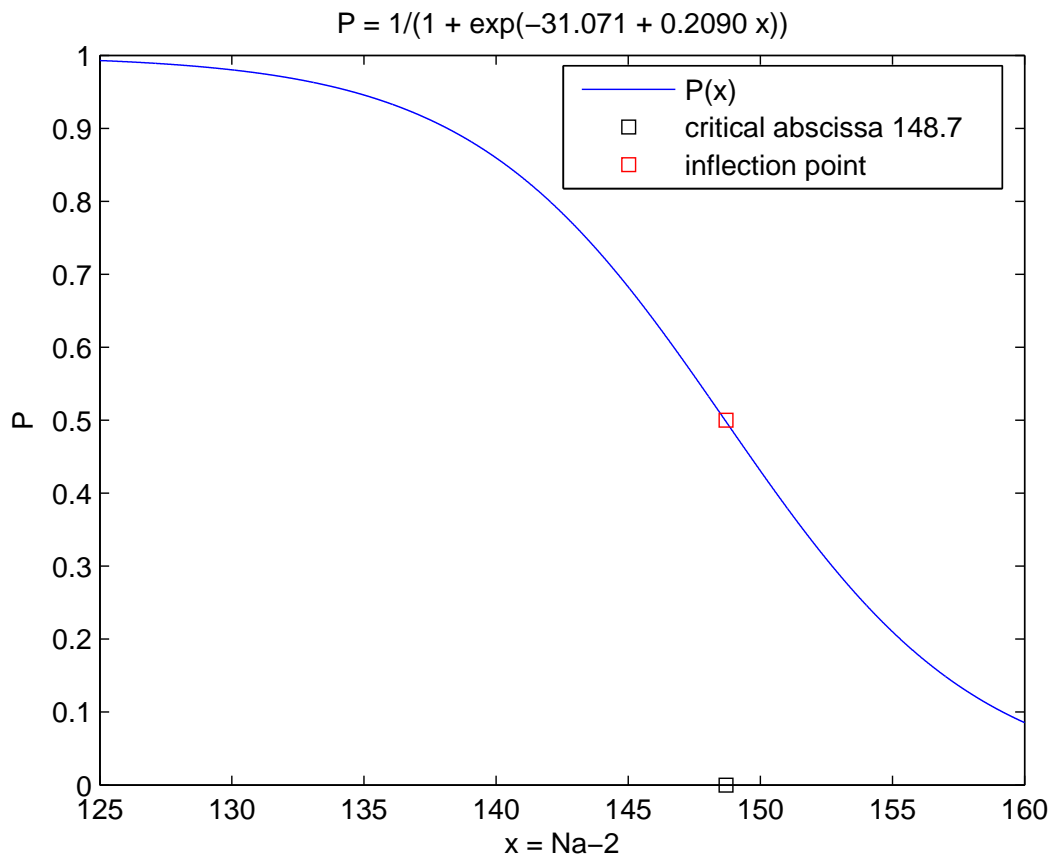
катор за неблагоприятна прогноза, а не ниските му нива в РПОП. Сравнение на получените прогнозни данни е представено в табл. 21. От нея се вижда, че построеният модел прогнозира надеждно 81,5% от всички случаи. Сред изследваните болни благоприятният изход е предсказан коректно в 95,2%, а леталният изход - в 33,3%. От табл. 21 за отношението на шансове и за процента на коректните прогнози получаваме

$$\text{odds ratio} = \frac{2 \times 20}{1 \times 4} = 10,0, \quad \text{per} = \frac{2 + 20}{2 + 4 + 1 + 20} = 81,48\%$$

В табл. 22 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ за индикативност на фактора ниво на серумен натрий на 5 ПОД по отношение на изхода в РПОП.

Тук p -стойността е много под 0.05 и показва още по-високо ниво на значимост на резултата. Сравнение на получените прогнозни данни е представено в табл. 23. Вижда се, че построеният модел прогнозира надеждно 88,5% от всички случаи. Сред изследваните болни благоприятният изход е предсказан коректно в 95,2%, а леталният изход - в 60%. От табл. 23 за отношението на шансове и за процента на коректните прогнози получаваме

$$\text{odds ratio} = \frac{3 \times 20}{2 \times 1} = 30, \quad \text{per} = \frac{3 + 20}{3 + 2 + 1 + 20} = 88,46\%$$



Фигура 7: Логистична крива фактор Натрий 2 ПОД

Това ясно показва, че колкото са по-високи стойностите на натрия, толкова е по-висока смъртността в РПОП. Това се наблюдава и в двата проследявани дни – 2 и 5 ПОД.

Направихме логистичен модел с цел да проследим има ли влияние *нивото на серумния натрий върху появата на инфекциозни усложнения*. Не намерихме основания за потвърждаване на тази хипотеза и в двата проследявани дни нямаше значимост на резултатите: $p > 0,05$ ($p = 0,64$ на 2 ПОД, $p = 0,19$ на 5 ПОД). При 5 ПОД се отбеляза някаква тенденция – с по-високите нива на натрия се увеличава вероятността да се развие инфекциозно усложнение, но категорична статистическа значимост няма. В бъдеще, при увеличаване броя на пациентите, смятаме, че трябва отново да се проследи има ли такава връзка.

4.4.7 Кръвна захар след трансплантация

Добрият гликемичен контрол е признак за добре функциониращ графт. Постепенната хипергликемия след ЧТ е често наблюдавано явление и се свързва със

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	43,111	-0.2960
стандартна грешка	19,125	0.1350
χ^2 -критерий на Валд	5,0810	4,8010
p -стойност	0,0240	0,0280
отношение на шансове		0,7440
-95% CL	38,064	0,5630
+95% CL		0,9830

Таблица 22: Характеристики фактор Натрий 5 ПОД

наблюдавани	предсказани починали	предсказани преживели	% коректно предсказани в групата
починали	3	2	60,000
преживели	1	20	95,238

Таблица 23: Предсказани случаи фактор Натрий 5 ПОД

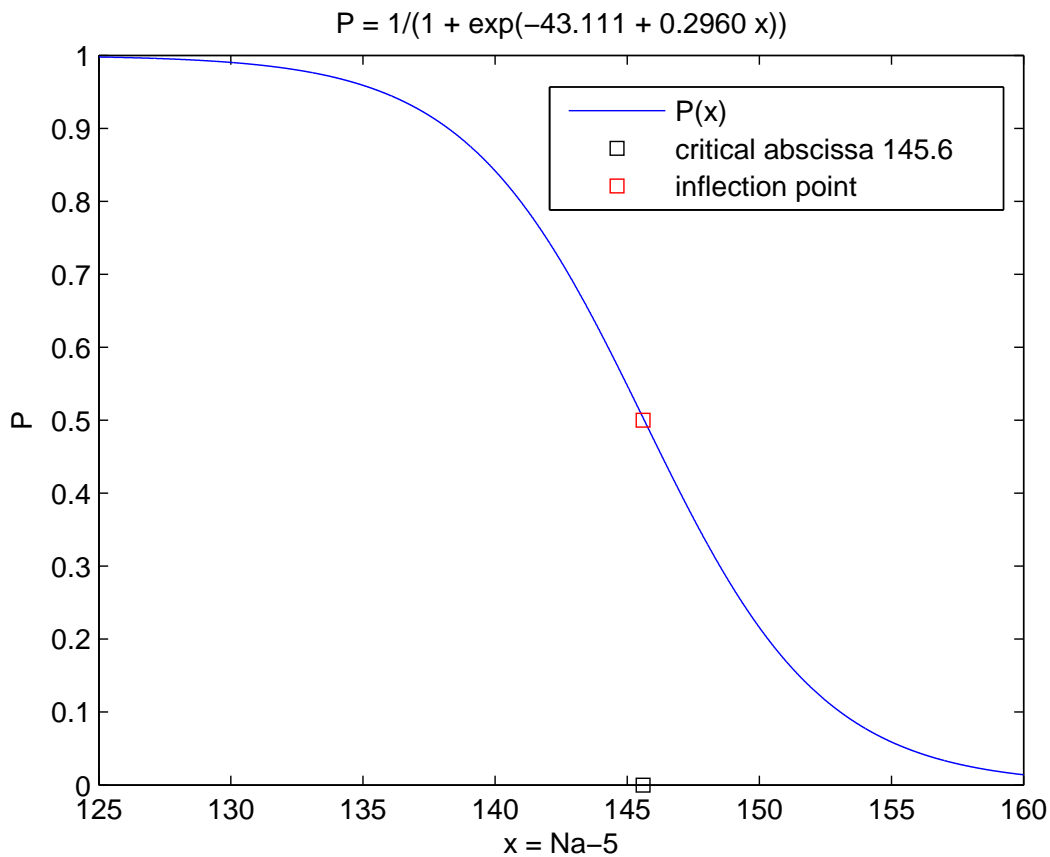
стрес от хирургичната процедура, високите дози на прилаганите кортикостероидите, калциневриновите инхибитори и увеличената чернодробна продукция на глюкоза. Хипогликемията може да бъде белег на дисфункция на графта. Асоциира се от някои автори с повишен риск от усложнения в РПОП.

Данните за стойностите на кръвната захар на 5 и 10 ПОД при нашите пациенти са групирани в табл. 24. С логистичен регресионен модел анализирахме нивото на кръвната захар във взаимовръзка с развитие или липса на инфекциозни усложнения в РПОП. При резултатите от 5 ПОД се отбеляза строга корелация: при по-ниските стойности на кръвна захар се увеличава вероятността за развитие на инфекциозно усложнение, като се отчита категорична статистическа значимост $p = 0.02 < 0,05$.

В табл. 25 са представени статистическите характеристики на изследвания фак-

ПОД	Мин (mmol/L)	Макс (mmol/L)	Средна (mmol/L)	SD (mmol/L)
5	3,0	12,0	6,6	2,2
10	4,1	14,7	6,57	2,3

Таблица 24: Кръвна захар на 2 и 5 ПОД



Фигура 8: Логистична крива фактор Натрий 5 ПОД

тор. Графиката на логистичната регресия за фактор кръвна захар 5 ПОД е показана на фиг. 9. Прогнозни данни са представени в табл. 26. От нея се вижда, че построеният модел прогнозира надеждно 73% от всички случаи. При изследваните болни инфекциозните усложнения са предсказани коректно в 77%, а липсата на такива - в 69%. От табл. 26 за отношението на шансове и за процента на коректните прогнози получаваме

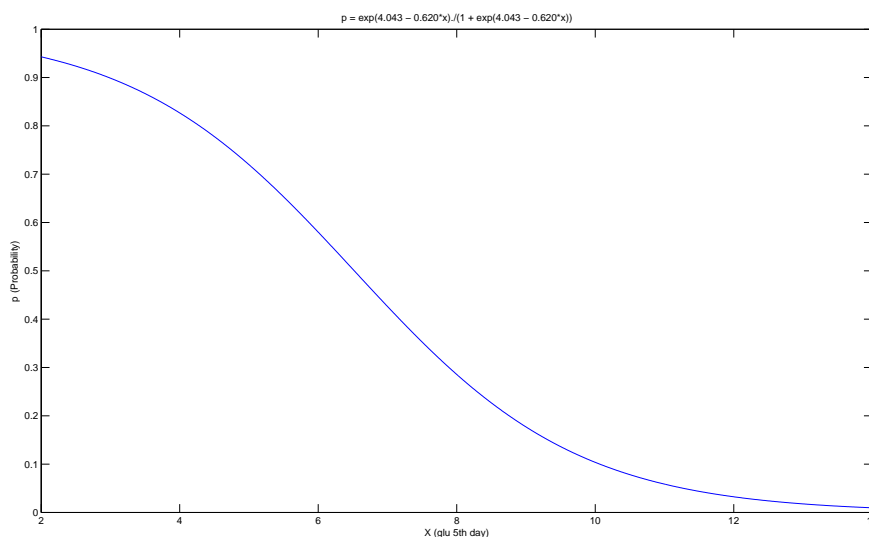
$$\text{odds ratio} = \frac{9 \times 10}{4 \times 3} = 7,5, \quad \text{per} = \frac{9 + 10}{9 + 4 + 3 + 10} = 73,08\%$$

Направихме същия логистичен анализ и на резултатите от 10 ПОД. Целта беше да проследим дали във времето се увеличава влиянието на кръвната захар върху появата на инфекциозни усложнения в РПОП. Не намерихме основания за потвърждаване на тази хипотеза ($p > 0,05$). Статистически значим рисков фактор за развитие на инфекции се оказа само хипогликемията в ранен период след хирургичната интервенция, а и именно в 5 ПОД.

Допълнително тествахме възможността кръвната захар, измерена на 5 ПОД, да влияе върху изхода в РПОП. За целите на нашето проучване построихме модел,

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	4,0430	-0.6189
стандартна грешка	1,7430	0.2640
χ^2 -критерий на Валд	5,3830	5,5110
p -стойност	0,0200	0,0190
отношение на шансове	57,020	0,5380
-95% CL	1,5630	0,3120
+95% CL	2080,5	0,9280

Таблица 25: Характеристики фактор Кръвна захар 5 ПОД-инфекции



Фигура 9: Логистична крива фактор Кръвна захар 5 ПОД инфекции

който да оцени зависимостта между изхода за пациента в РПОП и кръвната захар на 5 ПОД и извършихме едномерен анализ.

Тази хипотеза бе отхвърлена поради недостатъчна статистическа значимост на резултатите ($p = 0.08 > 0,05$). Въпреки това има основание да се очаква известна индикативност на фактора кръвна захар 5 ПОД по отношение на изхода (летален/благоприятен), поради това че стойността 0.08 на p само малко надвишава общоприетия праг за статистическа значимост от 0.05.

4.4.8 Постоперативна хипербилирубинемия

Не са много проучванията, намерени в литературата, върху клиничното значение на нивото на серумния билирубин в първите дни след ЧТ. Постоперативната хи-

наблюдавани	предсказани с инфекция	предсказани без инфекция	% коректно предсказани в групата
без инфекция	9	4	69,23
с инфекция	3	10	76,92

Таблица 26: Предсказани случаи фактор Кръвна захар 5 ПОД-инфекции

	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$
оценка	3,6593	-0,0096
стандартна грешка	1,2941	0,0038
χ^2 -критерий на Валд	7,9956	6,2398
p -стойност	0,0047	0,0125
отношение на шансове	38,834	0,9904
-95% CL	2,6869	0,9826
+95% CL	561,28	0,9983

Таблица 27: Характеристики фактор Билирубин 7 ПОД

пербилирубинемия може да се дължи на различни причини, като например: ОКО, хирургични усложнения, лекарствена токсичност и други. Автори докладват за връзка между пролонгирана хипербилирубинемия след ЧТ и лош преоперативен клиничен статус и субоптимален по размери графт. Интерес за нас представлява постоперативната хипербилирубинемия като предиктор за изхода от ЧТ в РПОП. Поставихме си за цел да установим има ли корелация между нивото на серумния билирубин на 7 ПОД и загубата на графта/реципиента в РПОП. При проследяваната група от 26 деца най-ниската регистрирана стойност на общ билирубин е 17,8 $\mu\text{mol/l}$, а най-високата – 566 $\mu\text{mol/l}$. Средната стойност е 195,8 $\mu\text{mol/l}$, като SD е 172,9 $\mu\text{mol/l}$.

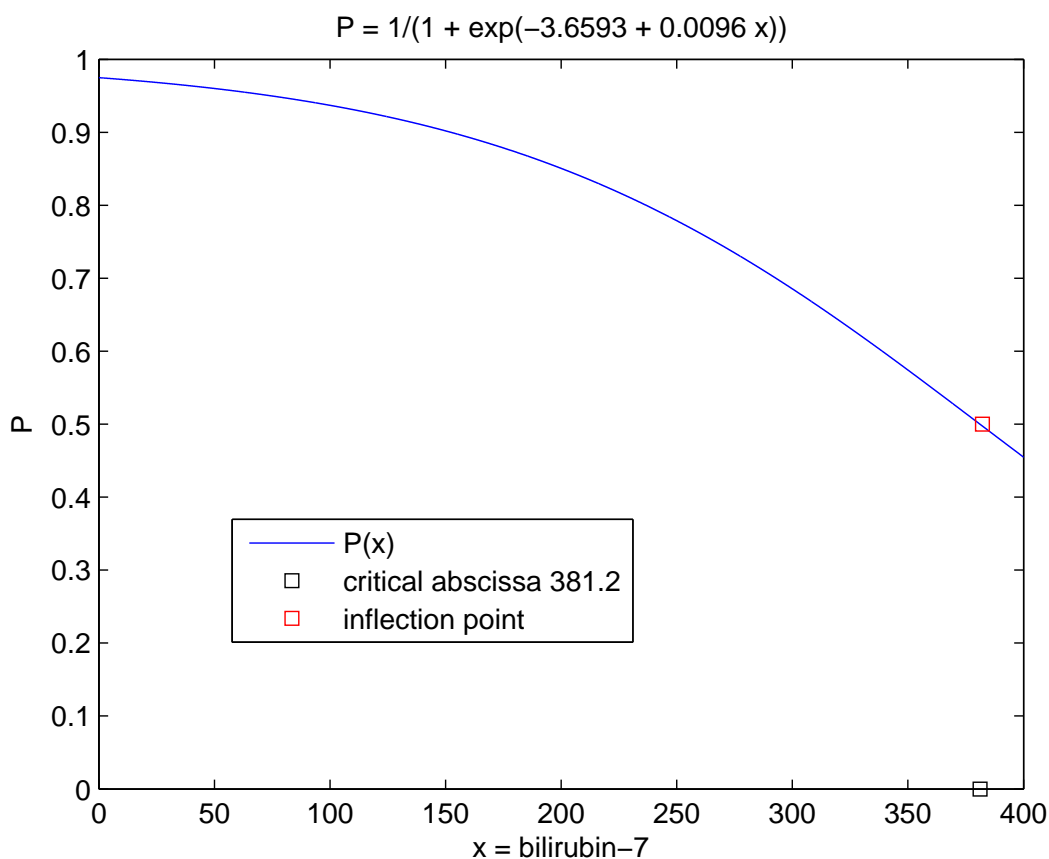
С логистичен регресионен модел анализирахме стойностите на общия билирубин на 7 ПОД във взаимовръзка с изхода (благоприятен или летален) за пациента в РПОП. Анализът на тези резултати показва, че шансът за летален изход нараства с увеличаване на стойностите на билирубина, като този извод има категорична статистическа значимост $p < 0,05$. В табл. 27 са представени резултатите за индикативност на фактора. Тук p -стойността е 0.01 и показва съществена статистическа значимост на резултата. Това наше изследване определя нивото на серумния билирубин като самостоятелен рисков фактор за неблагоприятна прогноза.

С така разработения модел можем да пресметнем и съответните прогнозни ве-

роятности по формулата (4). Вероятността за благоприятен изход се дава от

$$P(x) = \frac{1}{1 + \exp(-3,6593 + 0,0096 x)} \quad (4)$$

където x е нивото на билирубина. В частност получаваме, че при най-високата измерена от нас стойност на билирубин 566 $\mu\text{mol/l}$ шансът за благоприятен изход е едва 15%, докато при билирубин 17,8 $\mu\text{mol/l}$ този шанс е 97%. При ниво на билирубина, например $x = 300 \mu\text{mol/l}$, вероятността е $P(300) = 69\%$. Критичната стойност на общия билирубин, отговаряща на 50-процентна вероятност, е $x_{\text{inp}} = 3.6593/0.0096 = 381$. На фиг. 10 е дадена графиката на вероятността, определена от зависимостта (4).



Фигура 10: Логистична крива фактор Билирубин 7 ПОД

Сравнение на получените прогнозни данни е представено в табл. 28. От нея се вижда, че построеният модел прогнозира надеждно 85% от всички случаи. Сред изследваните болни благоприятният изход е предсказан коректно в 83%, а леталният изход – в 75% от случаите. От табл. 28 за отношението на шансове и за процента

наблюдавани	предсказани починали	предсказани живи	% коректно предсказани в групата
починали	4	1	75,00
живи	3	18	83,33

Таблица 28: Предсказани случаи фактор Билирубин 7 ПОД

на коректните прогнози получаваме

$$\text{odds ratio} = \frac{4 \times 18}{1 \times 3} = 24, \quad \text{per} = \frac{4 + 18}{4 + 1 + 3 + 18} = 84,62\%$$

4.4.9 Сравняване на показателите

Извършено е сравнение на изследвани по-горе 13 показателя, като резултатите са представени в табл.29. Показателите са наредени по намаляване на p -стойностите, т.е. по нарастване на статистическата достоверност.

Показател	<i>p</i>	отношение на шансове	% верни прогнози	Критична абсциса	Прогностична стойност
рMELD–1 ПОД / изход	0,56				Няма
Топла исхемия / изход	0,50				Няма
Ахепат. фаза / изход	0,25				Няма
Ахепат. фаза / инфекции	0,17				Няма
Механична вентилация / изход	0,12				Слаба
Кръвна захар–5 ПОД / изход	0,08				Средна
Студ. исхемия / изход	0,05	12,0	81,4	528	Добра
рMELD–5 ПОД / изход	0,05	5	80,8	25,2	Добра
Натрий–2 ПОД / изход	0,05	10	81,5	149	Добра
рMELD–10 ПОД изход	0,04	13,5	84,0	27,2	Отлична
Натрий–5 ПОД / изход	0,03	30	88,5	149	Отлична
Кръвна захар–5 ПОД / инфекции	0,02	7,5	73,1	6,53	Отлична
Билирубин–7 ПОД изход	0,01	15	84,6	381	Отлична

Таблица 29: Сравняване на показатели

5 ОБСЪЖДАНЕ

Общият брой на осъществените трансплантации при нас е в пъти по-малък от тези в големите центрове. Преобладаващият брой трансплантирани пациенти е във възрастовата група под 1 година (17 пациенти). Най-нисък е процентът на децата във възрастовия диапазон между 11 и 18 години, наблюдавано и в други трансплантационни центрове. Вероятно това е резултат на различната честотата на индикациите за ЧТ в отделните групи. В първата година от живота наблюдаваният пик се дължи основно на вродени заболявания, изискващи ЧТ като единствен лечебен метод.

Съотношението мъже : жени при нашите пациенти е 1:1,5 и то е подобно на публикуваните резултати в литературата. Доминирането на женския пол може да се обясни с по-голямата честота на билиарната атрезия сред момичетата.

По отношение на връзката *кръвна група/изход* от ЧТ, прави впечатление по-високата честота на летален изход при кръвна група О и при кръвна група А, и добър изход при кръвните групи В и АВ.

В етиологичен аспект, групата на трансплантираните деца с БА е най-голяма – 16. Подобно на данните в литературата, в нашия център 92% от случаите са с вродени заболявания, докато само в два случая причината за ЧТ е придобита (хепатит В инфекция и VCS). Приемаме, че наблюдаваният от нас VCS е придобит, поради внезапната му изява при голямо дете (2г 8мес). Хепатит В вирусна инфекция при двумесечно кърмаче (довела до чернодробна кома) е втория наш случай на придобита причина за ЧТ. Този случай (кома, причинена от хепатит В в много малка възраст) би могъл да се обясни с липса на превенция на тази инфекция при бременни жени вирусносители и при новородените им деца. Прави силно впечатление, че в групата на децата с ОЧН няма починали.

Състоянието на пациентите преди трансплантацията е обективизирано с критерия PELD/MELD, като той е между 20 и 30 (увредено) при 4 пациенти и над 30 (крайно тежко) при 9 пациенти, което показва, че почти половината от обследваната група е с висока стойност на PELD/MELD. Логично обяснение е късното представяне на децата в трансплантационния център и липсата на донори, което удължава престоя в листата на чакащите. Интересен факт е, че в групата с крайно тежко състояние преди трансплантацията (PELD > 30), смъртността е по-ниска от групата с тежко състояние (PELD 20 – 30) с близо 28%. Като констатация може да се добави, че повечето наши пациенти са с изразена степен на малнутриция, което също затруднява, както е известно, постоперативния период.

По отношение типа на ЧТ се констатира, че трансплантациите от жив донор са в преобладаващ процент – 85.2%. Главната причина е неразвитата система на трупно донорство в България. В различните европейски страни броят на трупните донори варира. Испания заема челно място с над 30 донори на милион население,

следвана от повечето европейски страни с около 20 – 25 донори на милион население. България е сред страните с най-малко донори, като през 2014 достига своя максимум с 22 трупни донори, или 3 донори на 1 милион население.

Във връзка с имunosупресивния режим се отбелязва фактът, че в първите шест години от трансплантационната програма имunosупресията се провежда с циклоспорин и КС, а след това с такролимус и КС. Този факт корелира със световните тенденции в областта на имunosупресивното лечение, от които ние се ръководим. Не са отчетени значими разлики по отношение на усложненията при двата имunosупресивни режима.

Черният дроб е орган, който е в тясна и активна връзка с всички системи в човешкия организъм, от което следва, че реципиентът се изправя пред огромен брой физиологични промени. Непосредствено след трансплантацията, графтът е подложен на множество, потенциално увреждащи фактори: хипотензия, хипоксия, исхемия и хепатотоксични медикаменти. Най-важните усложнения в този период са свързани с функцията на графта, хирургичните техники, инфекциите и системното засягане (белодробни, бъбречни, неврологични прояви). При проучването на усложненията след ЧТ в РПОП в нашата серия установихме, че най-висока е честотата на инфекциозните усложнения – в близо 45%, следвани от постоперативното кървене.

Инфекциозните усложнения и изходът за реципиента в РПОП са основния предмет на това проучване, а също така са изследвани и различни фактори, свързани с тяхната поява. Пациентите, преживели ЧТ, са с висок риск от развитие на инфекции в първите 30 дни след операцията. Разработени са различни стратегии за профилактика на инфекциозните усложнения – от деконтаминация на гастроинтестиналния тракт, през задължителна антибиотична профилактика, до отказ от трансплантация. В нашия център се прави профилактика в периоперативния период с ampicillin/амохасилин и cefotaxim/цефтриаксон. Наблюдаваните от нас признаци на инфекция варират от промяна в лабораторните резултати без клинична изява до необратим фулминантен септичен шок. Правено е микробиологично изследване на материали, взети от различни места, с цел търсене фокуса на инфекцията и уточняване на етиологичния агент. Своевременно е започвано антибактериално лечение.

Настоящата научна разработка установява, че абдоминалните инфекции са с най-висока честота – близо 45%, следвани от инфекциите на белия дроб и плеврата. Това се дължи най-вероятно на областта в която се осъществява операцията. Прави впечатление, че доминират в голям процент грам–отрицателните бактерии – 83,3%. Този резултат се обяснява в голяма степен от антибиотичната профилактика в хода и непосредствено след трансплантацията, насочена основно към грам–положителни бактерии. *Klebsiella pneumoniae* е изолирана в най-голям процент от случаите. Чес-

тотата на инфекции с *K. pneumoniae* нарастват в много страни (Giannella 2014, Lubert 2014). Patel и сътрудници още през 2008 определят трансплантацията като рисков фактор за развитие на тези инфекции.

На второ място по честота усложнения в РПОП са постоперативните хеморагии. Много са факторите преди, по време и след трансплантацията, описани в литературата, които могат да доведат до постоперативно кървене, като порталната хипертония, наличието на колатерали, кървенето след хепатектомията, а също така кървенето от срезната повърхност на графта и от съдовите анастомози. За профилактиката на тези усложнения огромно значение има правилната корекция на хемостазата на реципиента периоперативно. Постоперативните хеморагии, според много автори, могат да са предпоставка за други усложнения. Със статистически модел изследвахме връзката между честотата на хеморагии с инфекциозните усложнения в РПОП, наблюдавани от нас. Въз основа на получените резултати в настоящото проучване стигнахме до извода, че наличието на постоперативно кървене не е статистически значима предпоставка за появата на инфекции в РПОП.

Дисфункцията на графта в РПОП може да има драматична изява, напр. кома и шок, но може да се презантира с неспецифични клинични симптоми. Независимо от начина на изява и причините за нарушената чернодробна функция, тя е сериозен проблем след ЧТ. Различни фактори влияят на изхода след ЧТ. Много оперативни и постоперативни усложнения допринасят за дисфункция на графта, която би могла да прогресира до загубата му. През последните години преживяемостта след ЧТ в детската възраст се е повишила значително. Най-критичен е РПОП.

Преживяемостта на нашите пациенти в РПОП е 78%, като за женския пол достига до 87%. Статистическите методи не можаха да докажат значима разлика в преживяемостта при отделните нозологични единици, поради малкия обем на извадката. Важно е да се отбележи, че в групата на децата с ОЧН и с кома няма смъртност, което отчитаме като успех. Преживяемостта на графт и на реципиент са еднакви – ретрансплантация за проучвания период не е осъществявана. Основната причина за летален край при нашите пациенти е първичната афункция на графта. Представените резултати за преживяемост в РПОП в нашия център са съизмерими с публикуваните резултати на други трансплантационни центрове с подобен обем на трансплантации.

Много научни доклади анализират рисковите фактори за загуба на графта. Като такива се посочват възрастта на донора, преоперативния статус на реципиента, MELD/PELD резултата, кръвозагубата по време на операцията, времето на топла исхемия. В настоящата научна разработка се търсят различни показатели в първите дни след трансплантацията, които да помогнат при прогнозиране изхода за реципиента в РПОП (до 1 месец след ЧТ).

По време на ахепаталната фаза внезапно се елиминира чернодробния метабо-

лизъм на реципиента, който страда и от хемодинамичните промени, свързани с прекъсването на порталната венозна система. В тази фаза се натрупват цитокини, метаболити и други токсини в спланхниковата област. Всичко това ни накарва да търсим негативен ефект на пролонгирана ахепатална фаза върху функцията на графта. Въпреки теоретичните мотиви за влияние на АФ върху изхода за графта, в настоящия дисертационен труд не се установи такава зависимост. Нашите резултати показват, че този фактор (продължителност на АФ) не е значим предиктор за летален изход в РПОП. Този извод се различава от резултатите на други автори (Ijsma и съавтори 2009). Дискриминантният анализ показва, че продължителността на АФ не е статистически значим прогностичен показател и за появата на инфекциозни усложнения за същия период.

Времето на студена исхемия (СИ) е добър предиктор за преживяемостта на графта и реципиента. Увредата на графта по време на продължителна студена исхемия се дължи най-вероятно на увреда на синусоидалните епителни клетки, което от своя страна води до каскада от процеси, свързани с микроциркулацията и освобождаване на различни цитотоксични субстанции. Резултатът от тези процеси е увреда на хепатоцита и различна по степен дисфункция на графта. Всичко това може да се ускори и от други фактори, като например времето на топла исхемия. Поставихме си за цел да проучим функционалната връзка между времето на СИ и изхода за пациента в РПОП и установихме, че времето на СИ е рисков фактор за неблагоприятен изход в РПОП. Чрез логистична регресия изградихме модел за прогноза на изхода за трансплантираните пациенти, използвайки времето на СИ. Прогнозирани коректно са 81% от случаите. Потърсихме и връзка между времето на СИ и появата на инфекции в РПОП, но не получихме статистически достоверен резултат.

Въпреки че, първоначалната атака срещу графта започва по времето на студена исхемия, последни проучвания показват, че увреда на графта се осъществява и по време на топлата исхемия (ТИ). Поставихме си задача да определим дали продължителната топлата исхемия е отговорна за постоперативната дисфункция на графта в първите 30 дни. Средната продължителност на времето на ТИ в нашата група е близо 50 мин. Scarlatescu и съавтори (2009) публикуват резултати за корелация между времето на ТИ > 60 минути и ранна дисфункция на графта ($p < 0,0001$). Нашето изследване показва, че удължаването на времето на ТИ не се асоциира с неблагоприятен изход в РПОП няма (статистическа значимост, $p > 0,05$)

След 1997 повечето центрове (Kelly 2013, Ramsay 2013) практикуват ранна екстубация на пациента след ЧТ – още в операционната зала. Много проучвания показват, че ранната екстубация не увеличава честотата на реинтубация, намалява престоя в интензивните отделения и свързаните с механичната вентилацията заболявания, намалява цената на постоперативните грижи. Fullington N. и съавтори

правят анализ на ранната екстубация на деца след ЧТ. Проучването обхваща 86 деца и изводите са: ръстът на ранната екстубация е нарастнал от 0% преди 2005 до близо 65% през 2011 и това е безопасно за повечето от пациентите и не излага на риск изхода от трансплантацията. Анализът на зависимостта – продължителност на механична вентилация / изход в РПОП не показва статистически значима тенденция за настъпване на неблагоприятен изход с увеличаване продължителността на механичната вентилация. Настоящото научно изследване не установява зависимост и между наличието на инфекциозни усложнения и времето на механична вентилация, въпреки очакваната такава.

Общоприет начин за разпределяне на донорските органи между пациентите в листата за чакащи за ЧТ е според MELD / PELD резултата. PELD се изчисляват при деца под 12 години и е на базата на възраст, тегло, ръст, общ билирубин, албумин, INR. MELD се изчислява с математическа формула, включваща стойностите на общия билирубин, креатинина и INR. Скалата MELD / PELD се оказва надежден параметър за прогнозиране смъртността в листата на чакащите. Тя се използва изключително предоперативно. Малко се знае за нейното значение при изследване следоперативно.

Дисфункцията на графта има мултифакторна етиология. Загубата на графта може да се дължи на лошо качество на графта, придружаващи заболявания на реципиента, хирургически проблеми, постоперативни усложнения, като сепсис и бъбречна недостатъчност. MELD скалата има уникалната способност да обедини голяма част от тези проблеми. Смъртността в РПОП се дължи основно на недостатъчност на графта и на инфекциозни усложнения (също влошаващи функцията на графта), което и ние установихме в нашето проучване. Чернодробната недостатъчност е системно заболяване и пациентите обикновено загиват с картината на мултиорганна недостатъчност или инфекция, като винаги се засяга и функцията на бъбрека. Във връзка с горепосоченото, ние си поставихме въпроса дали MELD скалата е предиктивна само по отношение на смъртността предоперативно или може да бъде надежден предиктор за дисфункция на графта в РПОП. За нашето проучване калкулирахме постоперативен MELD (на 1, 5, 10 ПОД). Спряхме се на MELD, защото общият билирубин и INR отразяват нарушенията, съответно в метаболитната и синтетичната функция на черния дроб, а креатининът – екстрахепаталните прояви на чернодробно страдание. Като недостатък на формулата на PELD преценихме липсата на маркер за функцията на бъбреците и наличието на серумен албумин (в първите дни след операцията има заместителен парентерален внос по протокол).

Настоящото научно изследване не установява зависимост между стойностите на rMELD на 1 ПОД и изхода за реципиента в РПОП ($p > 0,05$), докато резултатите на 5 и 10 ПОД са различни. Постоперативните MELD на 5 и 10 ден показват

добра корелация с изхода за графта в РПОП. При нормална функция на графта, лабораторните показатели, отразяващи чернодробната и бъбречната функция се нормализират до няколко дни след трансплантацията. Високите нива на билирубина в първите три критични дни след операцията правят рMELD на 1 ПОД неефективен като прогностичен маркер. Изграденият от нас логистичен модел на базата рMELD на 5 и 10 ден показва статистическа значимост. Случаите са прогнозирани коректно в над 80%. Въз основа на получените резултати в настоящото проучване може да се стигне до извода, че шансът за настъпване на летален край расте с увеличаване числото на рMELD на 5 и 10 ПОД.

Естествено, изчисляването на рMELD резултата на този етап не бива да бъде единствената величина, която ще определи дали реципиентът да се включи отново в листата на чакащите с оглед ретрансплантация, но увеличаването на рMELD може да покаже на клиницистите в какъв процент графтът е под риск. Може би по-нататъшни многоцентрови проучвания биха потвърдили връзката между рMELD и изхода за реципиента и биха позволили рутинно му използване в клиничната практика.

Друга интересна находка в настоящето научно изследване е връзката между изхода за пациента в РПОП и посттрансплантационното ниво на серумния натрий. При едномерния логистичен анализ като статистически значима за изхода се определи стойността на серумния натрий и в двата проследявани дни ($p < 0,05$). Следователно ние можем да го разглеждаме като независим фактор (измежду периперативните променливи) за предсказване на ранната загуба на графта. Например, вероятността за благоприятен изход при стойност на Na , равна на 136 mmol/L на 5 ПОД, е 98%, докато при 150 mmol/L е едва 20%. Моделът предсказва точно в над 80% от случаите и в двата анализирани дни, като на 5 ПОД – в близо 90% от случаите. Потвърждаването на модела (in-sample verification) показва, че почти всички случаи на благоприятен изход са предсказани коректно. Следователно, изграденият логистичен модел може надеждно да прогнозира изхода за трансплантираните пациенти в РПОП.

Установи се, че измежду проследяваните фактори хипербилирубинемията е сигнификантно значима за ранна загуба на графта. Прилагайки логистична регресия, достигнахме до извода, че изследването на серумния билирубин една седмица след трансплантацията позволява да определим степента на дисфункция на графта и че хипербилирубинемията в този период е надежден предиктор за фатален изход в РПОП. Със създадения математически модел прогнозираме надеждно 85% от всички случаи. С други думи, независимо от причините за дисфункция на графта, в даден момент ние бихме могли да определим в какъв процент увреденият графт може да се възстанови и реципиентът да няма нужда от ретрансплантация. Това е изключително важно за страна като нашата, където живото донорство доминира

и намирането на донор за ретрансплантация е сериозен проблем.

Нормалният глюкозен метаболизъм е признак на добре функциониращ графт. Тежката хипогликемия може да бъде застрашаваща проява на компрометирана чернодробна функция. От друга страна, хипергликемията се среща често като последиствие от приложението на стероиди, калциневринови инхибитори и на оперативния стрес. Известно е, че хипогликемията често се съпровожда с епизоди на остра инфекция, а инфекциозните усложнения след трансплантация остават сред най-проблематичните, с висок риск за летален край. Кръвната захар трябва да бъде скринирана често след ЧТ, за да се идентифицират пациенти с повишен риск от инфекции.

Ние анализирахме взаимоотношението между инфекциозните усложнения в РПОП и стойностите на кръвната захар, измерени на 5 и 10 ПОД. Въз основа на получените резултати в настоящето проучване може да се стигне до извода, че появата на инфекциозни усложнения в РПОП се асоциира с хипогликемия на 5 ПОД. Такава връзка не се намери при изследването на кръвна захар на 10 ПОД. Използвайки логистична регресия установихме, че нивото на кръвната захар на 5 ПОД надеждно прогнозира (в 77%) появата на инфекциозни усложнения в РПОП.

В заключение, нашите резултати показват увеличаваща се честота на бактериални инфекции с намаляване нивото на кръвната захар. Измерването на кръвната захар в РПОП може да добави полезна клинична информация за настъпващо инфекциозно усложнение.

Тъй като ЧД има значима роля в поддържането на глюкозната хомеостаза, решихме да потърсим връзка между нивото на кръвната захар и загубата на графта/реципиента в РПОП. Нашата хипотеза беше, че е възможно кръвната захар да бъде предиктор за изхода в РПОП. С логистична регресия анализирахме стойностите на кръвната захар, измерени на 5 ПОД, по отношение леталния изход за пациента в РПОП и не намерихме статистически значима зависимост. Въпреки теоритичната възможност, нашата хипотеза бе отхвърлена.

6 ИЗВОДИ

1. Водещата етиологична причина за развитие на чернодробна недостатъчност, довела до чернодробна трансплантация, в нашата група е билиарната атрезия. Прави впечатление, че холестатичите заболявания съставляват около 78% от индикациите за ЧТ.
2. Една трета от пациентите са трансплантирани в крайно тежко състояние (MELD/PELD > 30). Най-вероятните причини са: забавяне при диагностицирането и/или късно превеждане в трансплантационния център.
3. Преобладават трансплантациите от жив донор – 85%, като за основна причина се смята неразвитата система на донорство в България.
4. Инфекциозните усложнения са с най-висока честота в РПОП при нашите пациенти. Те са с бактериална етиология, като доминират грам-отрицателните бактерии. Вирусни инфекциозни усложнения не са наблюдавани.
5. Не се установява повишен риск за поява на инфекциозни усложнения при пациенти с постоперативно кървене в РПОП.
6. Рисковите фактори, които не влияят върху честотата на инфекциозните усложнения в нашето проучване, са: продължителността на ахепаталната фаза; времето на студена исхемия; продължителността на механичната вентилация.
7. Показател, който е свързан с по-висока честота на инфекциозните усложнения в нашето проучване, е нивото на кръвната захар, измерена на 5 ПОД. Ниските стойности на кръвната захар увеличават вероятността за поява на инфекции. Моделът прогнозира точно появата на инфекциозни усложнения в 77% от случаите.
8. Процентът на преживяемост в първия месец след трансплантацията в нашия относително малък център е съпоставим със съобщавания процент от други трансплантационни центрове.
9. Потвърдихме при нашето изследване, че удължаването на времето на студена исхемия е рисков фактор за неблагоприятна прогноза в РПОП при трансплантираните деца.
10. Продължителността на ахепаталната фаза, времето на топла исхемия и продължителността на механичната вентилация не са рискови фактори за летален изход в РПОП след ЧТ при деца.

11. Нивото на серумния билирубин една седмица след трансплантацията е полезен предиктор за краткосрочния благоприятен или неблагоприятен изход за графта. Шансът за летален изход в едномерния анализ нараства с увеличаване на стойностите на билирубина. Моделът предсказва точно в 85% от случаите. Този показател може да се включи като фактор при обсъждане за ретрансплантация.
12. Серумният натрий, измерен на 2 и на 5 ПОД след чернодробна трансплантация в детската възраст, се идентифицира като предиктор за краткосрочната прогноза за изхода (летален или не) на графт и реципиент. Този модел прогнозира точно 95% от случаите с благоприятен изход. Не се установи корелация между инфекциозните усложнения в РПОП и нивото на серумния натрий, т.е. последният не би могъл да прогнозира развитие на инфекция в този период.
13. Изчисляването на рMELD на 5 и 10 ПОД увеличава шанса за правилно прогнозиране на изхода след ЧТ в ранния постоперативен период при деца, използвайки логистична регресия. Моделът прогнозира точно благоприятен изход в РПОП в 95% и 90% от случаите, съответно.

7 ПРИНОСИ

1. За първи път в България се представят и анализират резултатите от ранния постоперативен период при деца с чернодробна трансплантация.
2. Прави се проучване на влиянието на рискови фактори върху честотата на инфекциозните усложнения в РПОП след чернодробна трансплантация при деца.
3. Прави се анализ на значимостта на рискови фактори за неблагоприятна прогноза в РПОП при трансплантираните деца.
4. Разработен е математически модел на 6 рискови фактора, който позволява прогнозиране на летален изход в РПОП. Предложен е и модел за прогнозиране на риска от инфекциозни усложнения в РПОП.

8 ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИЯТА

Научни публикации в български издания

1. Аламурова Р. Узунова Й. Спасов Л. Митрова Р. Постоперативен период при чернодробни трансплантации. *Практическа педиатрия*, **3** (2012), стр. 20–23
2. Узунова Й. Аламурова Р. Стоева Т. Ганева М. Митрова Р. Индикации за чернодробна трансплантация в детската възраст. *Практическа педиатрия*, **6** (2014), стр. 14–28
3. Узунова Й. Митрова Р. Спешна чернодробна трансплантация - роля при лечението на остра чернодробна недостатъчност. *Спешна педиатрия*, 2015, стр. 71–79

Докладвани научни трудове в страната

1. Горнев Р. Узунова Й. Пъшев В. Спасов Л. Случай на ортотопна чернодробна трансплантация на кърмаче с билиарна атрезия, situs viscerum inversus и други вродени дефекти -- хирургично предизвикателство. *Втора национална научна конференция. Българско дружество по трансплантология*, 20–21 ноември 2015, София
2. Узунова Й. Спасов Л. Пъшев В. Митрова Р. Чернодробна трансплантация при деца: ретроспективно проучване на 11 годишен опит. *Втора национална научна конференция. Българско дружество по трансплантология*, 20–21 ноември 2015, София
3. Узунова Й. Спасов Л. Пъшев В. Чернодробна трансплантация на двумесечно кърмаче с фулминантна хепатит Б инфекция. *V Национална конференция по спешна педиатрия*, ноември 2015, Хисаря
4. Узунова Й. Митрова Р. Спасов Л. Пъшев В. Чернодробна трансплантация на кърмаче с билиарна атрезия, situs viscerum inversus и други вродени дефекти. *XVI Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие*, 9–11 октомври 2015, Правец
5. Узунова Й. Митрова Р. Стоева Т. Аламурова Р. Инфекции в ранния период след чернодробна трансплантация. *XIII Национален конгрес по педиатрия*, 2015, Несебър
6. Узунова Й. Чернодробни трансплантации при деца в България – 10 годишен опит. *X Научно-практична конференция „Горещи точки в педиатрията”*, октомври 2014, Русе

7. Митрова Р. Спасов Л. Аламурова Р. Узунова Й. Спешни индикации за чернодробна трансплантация. *12 Конгрес на Българската Педиатрична Асоциация и Първи Балкански конгрес*, 31.05–02.06.2013, Пловдив
8. Спасов Л. Митрова Р. Узунова Й. Аламурова Р. Успешна чернодробна трансплантация от жив донор при пациент с Budd-Chiari Syndrom. *Юбилейна научна конференция*, ноември 2013, Златни пясъци
9. Узунова Й. Индикации за спешна чернодробна трансплантация. *Курс “Спешни състояния в медицината”*, 27–29 юни 2012, УБ „Лозенец”, София
10. Митрова Р. Желев Х. Узунова Й. и др. Чернодробна трансплантация – 5 годишен опит. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*, октомври 2009, Пловдив

Докладвани научни трудове в чужбина

1. Spasov L. Mitrova R. Uzunova Y. Alamurova R. Mutafov G. Pashev V. *Seven Years Experience with Liver Transplantation in Pediatric Patients*. ILTS 18th Annual International Congress, May 12–15, 2012, San Francisco, USA
2. Spasov L. Mitrova R. Uzunova Y. Alamurova R. Mutafov G. Pashev V. *Successful Living Donor Liver Transplantation in a Patient with Budd -- Chiari Syndrome: Case Report*. ILTS 18th Annual International Congress, May 12–15, 2012, San Francisco, USA
3. Spasov L. Mitrova R. Uzunova Y. Alamurova R. *Infectious Complications in The Early Period after Living Donor Liver Transplantation in Paediatric Patients*. ILTS 18th Annual International Congress, May 12–15, 2012, San Francisco, USA