

Софийски университет „Св. Климент Охридски“
Медицински факултет

Катедра „Хирургически болести акушерство и гинекология“

КРИТЕРИИ
ЗА ОЦЕНКА НА КАНДИДАТИТЕ ЗА ЖИВИ ДОНОРИ
ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НА ДЕЦА

АВТОРЕФЕРАТ
На
Д-р Вили Вилев Пъшев

За присъждане на образователна и научна степен „доктор“

София , 2017г.

Посвещава се:

На всички, които дариха част от себе си, за да дадат втори шанс на своите деца и близки.

На проф. д-р Любомир Спасов, дм, без когото настоящата дисертация никога нямаше да бъде написана.

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Медицински факултет

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

Д-р Вили Вилев Пъшев

КРИТЕРИИ

**ЗА ОЦЕНКА НА КАНДИДАТИТЕ ЗА ЖИВИ ДОНОРИ
ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НА ДЕЦА**

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

представен за присъждане на образователната и научна степен

„доктор“

Професионално направление: 7.1 Медицина (03.01.37)

„Обща хирургия“

Научно жури:

Председател: проф. д-р Любомир Димитров Спасов, дм

Доц. д-р Здравко Йорданов Лазаров, дм

Проф. д-р Никола Николов Владов, дмн

Проф. д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн

Проф. д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

Доц. д-р Радосвет Петров Горнев, дм

Проф. д-р Кирил Василев Драганов, дмн

София, 2017

Дисертационният труд е представен на 225 стандартни машинописни страници и е онагледен с 66 таблици, 123 фигури и 3 приложения.

Библиографията включва 374 заглавия, като 5 са на кирилица и 369 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрата по „Хирургически болести акушерство и гинекология” към Медицински факултет - Софийски университет „Св. Климент Охридски”.

Публичната защита ще се състои на 14.07.2017 г. от 14.00 в аудиторията на УБ „Лозенец”.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на УБ”Лозенец”.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

1 РО - първи следоперативен ден.

2 РО – втори следоперативен ден.

3 РО – трети следоперативен ден.

4 РО – четвърти следоперативен ден.

5 РО – пети следоперативен ден.

10 РО – десети следоперативен ден.

A2ALL - трансплантация от жив донор - от възрастен на възрастен.

АРТТ – активирано парциално тромбoplastиново време

АLКР (АФ) – алкална фосфатаза

AST / SGOT (СГОТ) – Аспартат трансминаза (аминотрансфераза) / серумна глутамат оксалоацетат трансминаза

ALT / SGPT (СГПТ) – Аланин – аминотрансфераза / серумна глутамат – пируват трансминаза

AMYL – амилаза

БМИ – индекс на телесно тегло.

BSA – телесна повърхност

CRP (ЦРП) – це реактивен протеин

CHOL – холестерол

CI - конфиденционен интервал

ДМ – донори мъже

ДЖ – донори жени

EGF - епителния растежен фактор

GRWR – съотношение между теглото на графта и теглата на реципиента

GGT (ГГТП) – гама глутамил трансептидаза

ЖД – живи донори

HGF - човешки растежен фактор

IL6 - Интерлевкин 6

INR – INTERNATIONAL NORMALISED RATIO

KM – кандидати мъже

КЖ – кандидати жени

LFSS - large for size syndrome

ЧТЖД – чернодробни трансплантации от живи донори

ЧТ – чернодробна трансплантация

PH – парциална хепатектомия

PHLF – постхепатектомична чернодробна недостатъчност
PT – протромбиново време
SFSS - small for size syndrome
SLV – стандартен чернодробен обем
SD – Стандартно отклонение
split liver – разделяне на черния дроб на две части за двама реципиенти
TNF – туморен некротичен фактор
TLV – тотален чернодробен обем
TRIGL – триглицериди
TGF α - туморния растежен фактор алфа
TGF β 1 – туморен растежен фактор β 1
uPA – урокиназен плазминоген активатор

Съдържание

1 ВЪВЕДЕНИЕ.....	10
-------------------------	-----------

2 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	12
2.1 История на чернодробната трансплантация.....	12
2.2 Предимства и недостатъци на живото донорство.....	13
2.2.1 Предимства на живото донорство.....	13
2.2.2 Недостатъци на живото донорство.....	14
2.3 Усложнения при живото донорство.....	14
2.3.1 Основни принципи живото донорство.....	16
2.4 Усложнения при донорите.....	16
2.4.1 Смъртност.....	16
2.4.2 Морбидност.....	18
2.4.3 Статистически анализ на рисковите фактори.....	29
2.4.4 Динамика на усложненията с натрупване на опит.....	30
2.4.5 Дълготрайни усложнения и качество на живот.....	31
2.5 Европейска директива.....	34
2.6 Донорски адвокат.....	36
2.7 История и състояние на чернодробните трансплантации в България.....	37
3 ЦЕЛ.....	39
4 ЗАДАЧИ.....	39
5 МАТЕРИАЛИ.....	40
5.1 Кандидати за донорство.....	40
5.1.1 Възрастови и антропометрични данни на кандидатите.....	40
5.1.2 Лабораторни показатели на кандидатите.....	41
6 МЕТОДИКА.....	41
6.1 Протокол за оценка на кандидатите за живи донори.....	41
6.1.1 Необходимост от протокол.....	41
6.1.2 Структура на протокола.....	42
6.1.3 Основни фази в структурата на протокола.....	43
6.2 Анатомични критерии на черния дроб.....	46
6.3 Образни изследвания.....	46
6.4 Обработка на резултатите.....	48
7 РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОЦЕДУРАТА ЗА ДОНОРИ.....	49

7.1 Резултати от отпадането по фази на кандидат донорите.....	49
7.1.1 Фаза 1 – Статистически анализ на получените данни.....	49
7.1.2 Фаза 2 – Лабораторен анализ.....	52
7.1.3 Фаза 3 - Статистически анализ при образната диагностика.....	54
7.1.4 Състояние на чернодробния паренхим.....	54
7.1.5 Артериални съдови варианти.....	55
7.1.6 Анатомични варианти на вена порте.....	56
7.1.7 Анатомични варианти на чернодробните вени.....	58
7.1.8 Билиарна анатомия.....	59
7.1.9 Обеми на чернодробните дялове.....	60
7.1.10 Причини за отпадане по анатомични вариации.....	65
8 ОПЕРАТИВНА ПРОЦЕДУРА.....	65
8.1 Оперативен протокол за лява и лява латерална резекция на	
черен дроб от жив донор.....	65
8.2 Данни от оперативната интервенция.....	67
9 СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕГИСТРИРАНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ.....	68
9.1 Регистрирани усложнения.....	68
9.2 Регистрирани оплаквания на донорите в ранния следоперативен	
период.....	68
9.3 Регистрирани усложнения на донорите в ранния следоперативен	
период.....	68
10 ЛАБОРАТОРНИ РЕЗУЛТАТИ.....	70
10.1 Референтни стойности от Клинична лаборатория в УБ“Лозенец“.....	70
10.2 Статистически анализ на лабораторните изследвания.....	70
10.3 Корелационен анализ между биохимичните показатели.....	82
10.4 Мултивариационен анализ между биохимичните показатели.....	83
11 БОЛНИЧЕН И РЕАНИМАЦИОНЕН ПРЕСТОЙ.....	91
12 ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ДОНОРИТЕ СЛЕД ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ.....	91
12.1 Лабораторно проследяване.....	92
12.2 Чернодробна „регенерация“ при нашия опит.....	93
13 СРАВНЕНИЕ НА НАШИТЕ РЕЗУЛТАТИ СЪС СВЕТОВНАТА	

ПРАКТИКА.....	94
14 ОБСЪЖДАНЕ.....	95
15 ИЗВОДИ.....	99
16 ПРИНОСИ.....	100
17 ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА.....	101

1. ВЪВЕДЕНИЕ

С утвърждаване на трансплантациите на черен дроб, като основен метод за лечение на терминалната чернодробна недостатъчност, се появиха нови предизвикателства в медицинската практика, породени от обстоятелството за несъответствие на броя на пациентите регистрирани в листата на чакащите и броя на донорите.

С въвеждането на живото донорство има частично решаване на този проблем, но отново възникват нови изисквания свързани със сложността и морбидността на тези процедури. Това налага, приемането на редица законови и нормативни актове на национално и европейско ниво, максимално гарантиращи качество, което свежда до минимум негативните ефекти на този род трансплантации. В България чернодробните трансплантации от живи донори на деца под 10 годишна възраст, на практика са единственият метод за лечение, независимо, че има две успешни трансплантации от трупни донори – една т.н. “split liver“ и една - орган редуцираща.

Извършването на този вид процедури трябва да става чрез стриктно спазване на Закона за трансплантации на клетки, тъкани и органи, както и Наредбата на Националната Агенция по трансплантации, които са задължителна рамка за извършване на тази дейност. Изискването на единен протокол, който да определя логическата последователност и етапите при извършване на преценка за това, дали един кандидат е подходящ за донор или не, е необходим за всеки трансплантационен център в световен мащаб. Това дава възможност да се определи известна последователност при извършване на процедурите, от по-малко инвазивни и изискващи време, към по-големи такива. Така в процеса на изследване неподходящите кандидати се изключват възможно най-бързо, което дава шанс на други такива и евентуални по-големи възможности за реципиента. Счита се, че процесът на подбор е критичен за успеха на процедурата и особено за запазване здравето и живота на донора.

По отношение на трансплантациите от живи донори, в рамките на Европейският Съюз, нещата отдавна са излезли от национално и се решават на европейско ниво, като решенията са задължителни за държавите членки.

Пример за това са подобни наднационални законодателни инициативи:

- Доклад от
КОМИСИЯ НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ
Брюксел, 30.5.2007 СОМ(2007) 275 окончателен
- ❖ **СЪОБЩЕНИЕ ОТ КОМИСИЯТА**
„ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ: ПОЛИТИЧЕСКИ ДЕЙСТВИЯ НА
НИВО ЕС“ [SEC(2007) 704] [SEC(2007) 705]

.....2.2. Дефицит на органи

Острият дефицит от донори на органи си остава основното предизвикателство, пред което държавите-членки на ЕС са изправени по отношение на трансплантацията на органи.

Всеки ден, докато чакат за орган, в европейските общества умират приблизително десет пациенти. Списъците с чакащи стават все по-дълги във всички страни на ЕС. Дори в случаите, когато има устойчиво увеличение на броя на донорите, е много трудно да се намали броят на пациентите и времето, прекарано в списъците с чакащи. Търсенето на трансплантанти расте по-бързо от броя на донорите на органи. Увеличаването на броя на наличните донори обаче ще помогне да се намали несъответствието между предлагане и търсене, дори ако не се постигне абсолютно намаляване на списъка на чакащите.

Оценката на потенциалните донори преди трансплантацията е съществена част от една сериозна трансплантация на органи. Тази оценка трябва да предостави достатъчно информация за извършването на

адекватен анализ „риск — полза“ от трансплантационния екип. Рисковете и характеристиките на органа трябва да бъдат установени и документирани, за да може да се избере подходящ реципиент.

За да се увеличи резервът от донори, важна роля може да изиграе насърчаването на алтруистичното донорство от живи донори, на базата на подходящи предпазни мерки по отношение на защитата на живите донори и превенцията на трафика на донори.

Донорството от живи донори в Европа обхваща 17% от трансплантациите на бъбреци и 5% от трансплантацията на черен дроб. Въпреки че живите донори винаги са били свързани с висок риск при трансплантация, даряването от тяхна страна се увеличи драматично през последните години. По-честото използване на органи от живи донори може да се дължи на многобройни фактори, включително на натиска поради дефицит на починали донори, напредъка на хирургията и убедителните доказателства за благоприятен изход от трансплантацията и малък риск за донора. Степента, до която живи донори се ангажират с даряване, е различна в различните части на Европа.

- **Директива**

--L 207/14 Официален вестник на Европейския съюз 6.8.2010 г.

ДИРЕКТИВА 2010/45/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА от 7 юли 2010 година, относно стандартите за качество и безопасност на човешките

.....(12) Оценката на потенциалните донори преди трансплантацията е съществена част от трансплантацията на органи. Тази оценка следва да предоставя достатъчно информация, за да може центърът по трансплантация да предприеме надлежен анализ на рисковете и ползите. Необходима е идентификация и документиране на рисковете и характеристиките на органа, за да може да се избере подходящ реципиент. Следва да бъде набавена и информация от медицинската история, физически прегледи и допълнителни изследвания на потенциалния донор, за точното характеризиране на органа и донора. С цел получаване на точна, надеждна и обективна медицинска история, медицинския екип следва да разговаря с живия донор или, когато е необходимо и подходящо, с роднините на починалия донор като по време на разговора медицинският екип следва да ги информира надлежно за потенциалните рискове и последици от донорството и трансплантацията. Такъв разговор е особено важен, тъй като времевите ограничения на процеса на донорство на органи от починал донор намаляват възможността за изключване на потенциално сериозни трансмисивни заболявания

През годините донорството на органи от жив донор се разви до степен, при която могат да бъдат получени добри резултати дори в случай че не съществува генетична връзка между донора и реципиента. Живите донори следва да се подлагат на адекватна оценка, за да се определи доколко са подходящи за донори, с цел да се намали рискът от предаването на болести на реципиента. Освен това живите донори на органи се изправят пред рискове, свързани както с извършването на изследванията за доказване доколко са подходящи за донори, така и с процедурата по вземането на органа. Усложненията могат да бъдат от медицинско, хирургическо, социално, финансово или психологично естество. Степента на риска зависи по-специално от вида на донорския орган. Следователно е необходимо вземането на органи от живи донори да се извършва по начин, намаляващ физическите, психологическите и социалните рискове за индивидуалния донор и за реципиента и не застрашаващ общественото доверие в здравната общност. Потенциалният жив донор следва да може да вземе независимо решение въз основа на цялата значима информация и следва да бъде уведомен предварително за целта и естеството на донорството, последиците и рисковете от него. В този контекст, както и за да се гарантира спазването на принципите, уреждащи донорството, следва да бъде осигурено възможно най-високото ниво на защита на живите донори. Следва да бъде отбелязано също така, че някои държави-членки са подписали Конвенцията за правата на човека и биомедицината на Съвета на Европа и допълнителния протокол относно трансплантацията на човешки органи и тъкани. Пълна информация, надлежна оценка и подходящи последващи действия са международно признати мерки, целящи защита на живите донори и допринасящи също така за гарантиране на качеството и безопасността на органите.

Член 15

Аспекти, свързани с качеството и безопасността при донорство на органи от живи донори

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят възможно най-високото ниво на защита на живите донори, за да гарантират в пълна степен качеството и безопасността на органите за трансплантация.
2. Държавите-членки гарантират, че подборът на живи донори се извършва от подходящо квалифицирани или обучени и компетентни специалисти въз основа на здравното състояние и медицинската история на донорите. Такива оценки могат да спомогнат за изключването на лицата, при които донорството на орган би могло да представлява неприемлив риск за здравето.
3. Държавите-членки гарантират, че се води регистър или се документират живите донори в съответствие с разпоредбите на Съюза и националните разпоредби за защитата на личните данни и за опазване на статистическата тайна.
4. Държавите-членки полагат усилия за проследяване на състоянието на живите донори и създават система, в съответствие с националните разпоредби, с цел идентифициране, докладване и управление на всеки инцидент, който потенциално е свързан с качеството и безопасността на донорския орган, и следователно с безопасността на реципиента, както и на всяка сериозна нежелана реакция при живия донор, която може да е породена от донорството....

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. История на чернодробната трансплантация

Първите опити за трансплантация на черен дроб започват през 1955 с експериментите на C. Stuart Welch върхо кучета. Той извършва трансплантация на “auxiliary liver” в десния паравертебрален квадрант без имunosупресия. През 1958 Francis Мооге описва стандартната техника на чернодробна ортотопна трансплантация на кучета.

Първата ортотопна чернодробна трансплантация на човек е извършена от Thomas Starzl на 1 март 1963 година в болницата на Университета в Колорадо. Тя е неуспешна. Пациентът е 3 годишно момиче с билиарна атрезия, което почива на операционната маса преди операцията да е завършила. Историята на тази операция е описана в биографичната книга на Thomas Starzl – Puzzle People. Starzl работи по подобен на описания от Мооге модел и е извършил повече от 200 трансплантации на кучета преди неговия първи опит на човек.

Успехът не идва бързо – следващите двама пациенти умират след 7, 5 и 22 дни, а първите седем са неуспешни. През следващите 10 години в света са извършени само около 200 чернодробни трансплантации, като близо половината са направени от T. Starzl, но те са с много висока смъртност.

Първата успешна клинична трансплантация е докладвана от Starzl and colleagues в University of Colorado през 1967г.

Следващото ключово събитие е през 1962 година, когато за първи път е изпозвана имunosупресия от Calne and Williams от University Hospital в Cambridge и King’s College, London.

През 1976г е въведена за първи път техниката за протекция на органите чрез промиване с електролитен разтвор (Collins) със състав близък до вьтреклетъчния, позволяваща многократно да се увеличи времето на студена исхемия.

В Европа първата чернодробна трансплантация е направена от Roy Calne в Cambridge, UK, 1978.

В периода 1963–1979 едногодишната преживяемост при чернодробните трансплантации е едва 30% до 50% преди откриването на cyclosporine-A, дори се води оживена дискусия дали изобщо е оправдано те да се извършват. Първата съществена промяна настъпва през 1979 с въвеждането на циклоспорина. Това рязко повишава едногодишната преживяемост до 70%. За първи път е използван за целите на трансплантологията от Calne и сътрудници, като при първите два случая в монотерапия, а след това съчетан с кортикостероиди. След въвеждането му 1 и 3 годишната преживяемост достига 74% и 67% при първите 1000 реципиенти на циклоспоринова терапия в University of Pittsburgh през раните 1980г.

През 1983 – 20 години след извършването на първата чернодробна трансплантация – National Institutes of Health (NIH) анализира резултатите от 531 чернодробни трансплантации, извършени в САЩ, Англия, Германия и Холандия, въз основа на което е публикуван консенсус, чието заключение гласи:

Крайната степен на чернодробната недостатъчност се лекува успешно с чернодробна трансплантация. Това я превръща от експериментална във валидна терапия.

През 1981 година се въвежда и моноклоналната имunosупресия срещу реакцията на остро отхвърляне при стероидна резистентност от Cosimi, възприета в следствие от много центрове.

През 1984 е въведена техниката за портокавалния шънт за по-голяма хемодинамична стабилност от Shaw в Pittsburg University. През същата година е въведена и техниката на обеморедуциране големината на графта (**Reduced-sized liver transplantation - RLT**) от Bismuth при чернодробна трансплантация от възрастен на дете - техника, която рядко се използва в днешно време.

През 1988 Pichlmayer в Германия и Bismuth във Франция едновременно и независимо един от друг извършват първите split liver transplantation (SLT), ex-vivo, при които черният дроб се разделя на две за двама реципиенти – възрастен и дете. Първоначалните резултати не са толкова добри в сравнение с цялостните графтове - с 67% успеваемост при деца и 20% при възрастни и 37% налагащи ретрансплантация. По късно, с подобряване на техниката и извършването ѝ in vivo, резултатите стават съизмерими с тези от трупни цялостни органи.

Следващата голяма стъпка в развитието на чернодробната трансплантология, е първата трансплантация на черен дроб от жив донор, извършена от Silvano Raia от Universidade de Sao Paulo (USP) Medical School през 1986 година. Тя, завършва фатално, но първият успех в тази област следва 3 години по-късно с трансплантацията, извършена от Strony през 1989г. През същата година е извършена и първата успешна серия от чернодробни трансплантации от жив донор (Broelsh, Чикаго) със 75% преживяемост на графта и 85% преживяемост на реципиента за една година. Той е и първият, който извършва проспективен етичен анализ на такава радикална процедура преди да я извърши.

През 1993 е направена първата чернодробна трансплантация от жив донор на възрастен, като е използван ляв лоб (Hashikura, 02.11.1993), а първата успешна – от Shinshu. През 1996 е извършена първата успешна трансплантация от жив донор на възрастен, при която е използван целия десен дял от Lo и сътрудници. През 2002 е направена първата лапароскопска лява латерална лобектомия на жив донор, при която е осъществена успешна трансплантация на дете от Cherqui et al.

В началото преживяемостта на графта е 47% между 1988-1999г (върху извадка от 156 пациенти), но след това се покачва до 61% през 2001 (върху извадка от 285 пациенти).

2.2. Предимства и недостатъци на живото донорство

2.2.1 Предимства на живото донорство:

- Планов порядък на процедурата, което намалява престоя и смъртността в листата на чакащите.
- Графта е в отлична кондиция
- Кратко исхемично време
- Възможността да се извърши трансплантация на реципиенти с разширени индикации и малка вероятност да получат орган от трупен донор

- Особено предимство при деца -изключително малък брой трупни донори в тази възраст
- Възможност за увеличение постъплението на органи, поради растящото несъответствие между листата на чакащи и наличието на трупни донори – на практика се увеличава броят на донорите
- В определени култури трупното донорство се смята за неприемливо.Пример за това са държавите от азиатскотихоокеанския регион
- Свежда до минимум възможността за трансмисивни инфекции между донора и реципиента
- По-добра 5 годишна преживяемост.

2.2.2 Недостатъци на живото донорство:

- Извършва се изключително сложна хирургична интервенция върху напълно здрав човек (не е коректно да бъде наричан пациент), който сам по себе си, няма абсолютно никаква нужда от нея
- Сигурността на донора - морбидност и смъртност.
- По-голяма техническа трудност
- Увеличен риск от усложнения
- По-висок процент рехоспитализации при реципиентите.
- Възможността от развитие на small for size syndrome както при реципиента, така и при донора при чернодробни трансплантации от възрастен на възрастен в много случаи води до прекратяване на процедурата
- Съотношението полза-риск е формулирано по принципно различен начин
- Дълготрайните ефекти и последствия все още не са известни.
- Нужда от доживотно проследяване на живите донори.
- В определени случаи, все пак, има приемливи алтернативи – split liver, особено при деца

2.3. Усложнения при живото донорство

Билиарните усложнения са ахилесова пета на живото донорство, като може да достигнат до 30% при реципиентите в началото (първите 20 случая), но с натрупване на опит спадат до 11%. Според други автори процентът на билиарните усложнения варира между 15%-60%.

Въпреки, че се прилага и при фулминантна чернодробна недостатъчност и при пациенти с MELD над 30 преживяемостта е по-ниска при тази група - 57%, сравнена с тази от трупни донори - 82% за една година.

При направения анализ за вероятността от остро клетъчно отхвърляне на графта при реципиентите се оказва, че рискови фактори са: възрастта, хронична HBV инфекция, трансплантация от жив донор, и използването на interleukin-2 рецепторни антагонисти.

Според кохортното проучване A2ALL Samstein et al, при което са сравнени резултатите от 565 трансплантации от живи донори с 471 – от трупни, най-малко едно усложнение се регистрира при реципиентите, като процентите са 70% при трупните и 73 % при живите (86% при GRWR <0.8%) От подолната таблица 1 прави впечатление, че реципиентите при трупните донори са с много по висок MELD. От реципиентите при живите донори 85% имат MELD score<21, докато при трупните той е само 57%. Разликите между реципиентите на трупни и живи донори са дадени в Табл. 1.

Табл.1 Разлика между реципиентите на трупни и живи донори.

	Трупни донори 471		Жив донори 565		P
	средна	SD или %	Средна	SD или %	
MELD	20.3	8.9 SD	15.2	5.7 SD	<0.0001
6–15	159	34 %	320	57 %	
16–20	107	23 %	160	28 %	
21–30	120	25 %	68	12 %	

	Трупни донори 471		Жив донори 565		P
	средна	SD или %	Средна	SD или %	
31–40	70	15 %	10	2 %	
НСС	103	22 %	70	12 %	<0.0001
Състояние преди трансплантацията					0.0001
В реанимация	50	11 %	8	1 %	
Хоспитализирани	70	15 %	34	6 %	
Нехоспитализирани	344	73 %	522	92 %	
Липсват данни	7	1 %	1	<1 %	
Апаратна вентилация	28	6 %	8	1 %	0.0001
Асцит	282	60 %	255	45 %	<0.0001
Диализа	25	5 %	4	1 %	<0.0001
Студена исхемия	446	181 SD	66	138 SD	<0.0001
Оперативно време	369	133 SD	476	121 SD	<0.0001

В същото време исхемичното време при трупните донори е много по-голямо, което директно влияе на резултатите при реципиентите. Усложнения, като пролонгиран илеус, пневмоторакс, невропраксия, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на вена порте, дехисценция, тромбоза на вена кава инфериор, инфекциозни усложнения от страна на ЦНС, белодробна емболия са с еднаква честота при реципиентите (<5%) и нямат статистическа достоверна разлика между двете групи.

Няма статистическа достоверна разлика в инфекциозните усложнения като цяло – 43% при реципиентите от живи донори и 45% от трупни. Усложненията, при които има статистически значима разлика при реципиентите от живите и трупните донори от същото проучване са дадени в Таблица 2

Табл. 2 - Статистически значима разлика при реципиентите спрямо вида на донора.

		Живи донори	Трупни донори	Log-rank p-value
Усложнения, по-чести при живите донори	Билиарен ликидж / билом	26 %	9 %	<0.0001
	Билиарна стриктура	32 %	21 %	0.0002
	Холангит	14 %	6 %	0.0062
	Кръвна инфекция	26 %	13 %	0.0091
	Тромбоза на а. хепатика	6 %	4 %	0.0378
	Интра-абдоминален абцес	6 %	3 %	0.02
Усложнения, по-чести при трупните донори	Белодробен оток	10 %	36 %	<0.0001
	Асцит	21 %	25 %	0.0151
	Интра-абдоминално кървене	5 %	8 %	0.0190
	Сърдечни усложнения	2 %	6 %	0.0008

Вероятността, да се случат всичките тези усложнения е по-голяма през първата година. Рискът от развитие на усложнения от 4 степен по скалата на Клавиев при реципиентите не показва статистически значима разлика между реципиентите на различните видове донори, но при сравнението са изключени усложненията при първите 20 случая на живи донори в съответния център (времето за което се трупна опит – learning curve), както и трупните донори със сърдечна смърт.

2.3.1. Основни принципи на живото дарство :

Основни принципи, приети на международната конференция за живо дарство във Ванкувър, Канада:

1. Чернодробна трансплантация от жив дартор трябва да се извършва само ако рискът за дартора се оправдава от очаквания благоприятен изход на процедурата за реципиента.
2. Преживяемостта на реципиенти и графта трябва да е съизмерима с преживяемостта на реципиенти със същата етиология, получил ЧД от трупен дартор.

По отношение на педиатричните реципиенти - преживяемостта им трябва да е по-голяма от тази на реципиенти със същата етиология получили графт от трупен дартор.

3 Индикациите за чернодробна трансплантация от жив и трупен дартор са еднакви, но трябва да има институционално одобрен протокол, който да определи предпочитанията, при които ЧТ от жив дартор е оправдана спрямо ЧТ от трупен дартор.

4 Чернодробната трансплантация от жив дартор трябва при всички случаи да дава на реципиента по-големи шансове, отколкото престоят му в листата на чакащите, докато се намери подходящ трупен дартор.

2.4. Усложнения при Дарторите

2.4.1. Смъртност

Според форума във Ванкувър смъртността е 0.1% за дарторите на ляв лоб или лява латерална (2-3с.) и 0.5% при дясна хепатектомия, като това е и първият опит да се даде мултицентрична и мултинационална статистическа оценка на този показател на базата на извършените до тогава 12000 процедури. Съществува 1/1000 риск от настъпване на смърт при лява латерална резекция срещу 5/1000 при дясна, а риска от катастрофален изход налагащ евентуална трансплантация от трупен дартор е 4-6/1000.

Според голямо многоцентрово проучване (148 центъра, провеждащи чернодробни трансплантации от жив дартор), проведено от Cheah et al, дарторската смъртност е 0,2% (23 от 11,553). От известни на авторите 23 смъртни случая, 18 са обявени от самите центрове, а 5 – от допълнителни доклади на European Liver Transplant Registry. От тях, 4 случая не са свързани директно с хирургическата интервенция. Ако те бъдат изключени, смъртността от процедурата възлиза на 0,16%. Смъртността от процедурата е рамките на 60 дни. Интересното е, че смъртността няма връзка с вида чернодробна резекция – дясна или лява за разлика от морбидността 3:1. На участниците в това проучване са известни още 11 случая с летален край по литературни данни, но те не са включени в това изследване поради неучастие на съответните центрове. Докладваните случаи за смърт на жив дартор при ЧТ са от всички точки на света и от центрове с голям и много голям обем на работа. Центровете с малък обем на трансплантации нямат нито един докладван случай на дарторска смърт. Едно възможно обяснение на този факт е, че това събитие е наистина случайно, независимо от спазването на всички протоколи и процедури и трябва да се натрупа критична маса от брой живи дартори, преди то да се случи.

След широко публикуваната смърт на жив дартор през 2002г, се подбужда огромен медиен отзвук и последвали промени в организацията. Програмата на центъра по отношение на ЧТ от ЖД на възрастни временно е спряна. Променят се и темповете на нарастване и броя на извършените трансплантации от живи дартори в САЩ, като броят от 2002г. никога повече не е достигнат.

В табл. 3 са резюмирани случаите на дарторска смърт, публикувани до момента.

Табл. 3 - Случаи на дарторска смърт.

№	Страна, регион	Причина за смъртта	Срок
1	САЩ	Газова гангрена на стомаха от <i>Chlostridium perfringens</i>	3 дни
2	САЩ	Свръхдоза наркотици	23 месеца

№	Страна, регион	Причина за смъртта	Срок
3	САЩ	Панкреатит, сепсис, полиорганна недостатъчност	3 седмици
4	САЩ	Анафилактичен шок	3 дни
5	Германия	Прогресираща чернодробна недостатъчност поради неразпознатата липодистрофия на черния дроб; опит за трансплантация от трупен донор, остра сърдечна недостатъчност; Berardinelli-Seip syndrome	32 дни
6	Германия	Масивна белодробна емболия	2 дни
7	Япония	Прогресираща чернодробна недостатъчност поради малък резидуален обем, направена трансплантация на 5-ти месец след даряването	9 месеца
8	Франция	Сепсис, полиорганна недостатъчност	11 дни
9	Бразилия	Субарахноиден кръвоизлив	7 дни
10	Япония	Внезапна смърт по време на физическо натоварване	3 години
11	Китай	Въздушна емболия в следствие на дуоденокавална фистула поради пенетрираща язва на дуоденума	10 седмици
12	Индия	Неясна кома на 48-мия час	18 дни
13	Европа	Сепсис, полиорганна недостатъчност	21 дни
14	САЩ	Огнестрелна рана от самоубийство, биполярно разстройство	22 месеца
15	Германия	ЛАС, появила се на 3-тата година след даряването	11 години
16	Египет	Билиарен теч, сепсис	1 месец
17	САЩ	Блъснат от влак, не е самоубийство	2 години
18	Сингапур	Остър миокарден инфаркт	4 дни
19	Индия	Неясна	10 дни
20	Европа	Синдром на Бъд-Киари	Късно
21	Германия	Полиорганна недостатъчност, последвала чернодробна трансплантация	32 дни
22	Франция	Усложнения от мултиплен миелом	56 дни
23	САЩ	Белодробна емболия	неясен
24	Япония	След несвързана с даряването хирургична интервенция	10 години
25	Азия	Остър миокарден инфаркт	10 дни
26	Южна Америка	Фатална аритмия	2 дни
27	Европа	Масивно кървене	4 дни
28	Северна Америка	Сърдечен арест	4 дни
29	Азия	"Падане у дома"	28 дни
30	Азия	Субарахноиден кръвоизлив	42 дни
31	Северна Америка	Масивно кървене	0 дни
32	САЩ	Свръхдоза наркотици	57 дни
33	Европа	Полиорганна недостатъчност	49 дни
34	Европа	"Множество постоперативни усложнения"	
35	Азия	Белодробен рак	22 месеца
36	Азия	Белодробен рак	3.4 години
37	Южна Америка	Самоубийство	4 години
38	Южна Америка	Самоубийство	5 години
39	Азия	Астма	5 години
40	Азия	Миокарден инфаркт	6 години
41	Индия		10 дни
42	Бразилия	Кървене	
43	Бразилия		

№	Страна, регион	Причина за смъртта	Срок
44	Бразилия		
45	Аржентина		
46	Корея	Чернодробна недостатъчност, стеатоза	
47	Корея		
48	Япония		10 дни
49	Турция	Белодробна емболия	
50	Египет	Чернодробна недостатъчност, тромбоза на v portae, кървене	12 дни
51	САЩ	Чернодробна недостатъчност	неясен

В световен мащаб, много са дискутабилни случаите на самоубийство и дали трябва да се включват към смъртността години след извършване на процедурата.

Едновременно с това вече се налага схващането, че за да се определят дълготрайните последици - здравословни, качество на живот, психично здраве, донорите трябва да се следят до живот чрез вкарването им в национален или наднационален електронен регистър. Това поставя смъртта от самоубийство към дълготрайните психични усложнения или още по-лошо: грешна психологическа оценка довела до този фатален край.

2.4.2. Морбидност

Чернодробната трансплантация от жив донор е уникална хирургическа процедура с много голям обем и сложност както за донора, така и за реципиента, като в същото време тя няма никакъв терапевтичен смисъл по отношение на донора. Това е причината, безопасността на донора да бъде основна парадигма за успеха на програмите за трансплантации от живи донори. Задължително е трансплантолозите напълно да разбират и познават потенциалните усложнения при живите донори, за да може рискът от процедурата да бъде акуратно представен на кандидатите за живо донорство, с цел оптимална информираност при вземане на решение за даряване от тяхна страна.

Първоначалните резултати от процедурата са съпроводени с усложнения от порядъка на 10-20%, но от съвременна гледна точка, докладите от онова време са непълни поради:

1. Непълни данни
2. Необявени усложнения
3. Непознаване и неразпознаване на всички възможни усложнения особено за по-дълъг период от време
4. Относително малък брой на донори и липсата на продължително проследяване
5. Липса на единна класификация на настъпилите усложнения и поради тази причина невъзможност за единно мултицентрично изследване и сравняване на резултатите.
6. Възможните усложнения след 10-20 години или разликата в средната продължителност и качество на живот в началото не са били известни, поради необходимостта от натрупване на данни през следващите години със съответната статистическа представителност и са обект на бъдещи проучвания.
7. Прекъснатите процедури (хепатектомии) рядко се обявяват, както и near miss events (ситуации, при които здравето и живота на донора може да са били в опасност, но след овладяването им да няма дълготрайни последици) почти не се отразяват.

Нито една хирургична процедура не е напълно безопасна и всяка интервенция може да е летална. Евентуалният летален изход при живото донорство може да доведе до отказ, както от страна на кандидатите за живи донори, така и от страна на самите реципиенти. Това довежда до негативна публичност на самата процедура и съответно на трансплантационния център, който я е извършил.

Самото даване на информирано съгласие в такъв случай е дискутабилно. По-коректно е да се говори за „информирано решение.“

Морбидността, свързана с донорството може достигне 33%, а реалният риск може да е по-голям, поради непълно докладваните данни и желанието да се публикуват фаворизиращи резултати. От друга страна, резултатите на базата на едноцентрични проучвания са лимитирани и от относително малкия брой случаи. Липсата на регистри за живите донори в много страни в началото води до изключване на данните за морбидност и смърт на базата на вербални комуникации и даже прикриване на такива.

В докладите за чернодробните трансплантации от жив донор преди 2004г., морбидността варира от 0 до 67%, в зависимост от индивидуалните разбирания за морбидност. Тези данни са представени на табл. 4.

Има случаи на прекратяване на процедурата по време на оперативната интервенция поради неочаквани трудности, но тъй като липсва даряване, тези данни не се отразяват.

Табл.4 Данни за морбидността при живите донори на черен дроб

Автор	Година	Град	n	Морбидност (%)
Lee et al.	2002	Сеул, Южна Корея	331	2
Ito et al.	2003	Киото, Япония	200	35
Fan et al.	2003	Хонконг, Китай	93	26
Tan et al.	2003	Реочестър, Ню Йорк, САЩ	95	8
Malago et al.	2003	Есен, Германия	74	41
Shackleton et al.	2005	Лос Анджелис, Калифорния, САЩ	42	31
Bak et al.	2001	Денвър, Колорадо, САЩ	41	17
Marcos et al.	1999	Ричмънд, Вирджиния, САЩ	25	16
Ghobrial et al.	2002	Лос Анджелис, Калифорния, САЩ	20	20
Pomfret et al.	2001	Бостън, Масачузетс, САЩ	15	67
Beavers et al.	2001	Чапел Хил, Ню Йорк, САЩ	14	64
de Carlis et al.	2003	Милано, Италия	7	43
Yi NJ et al.	2007	China	421	78.3
Yuan D et al	2011	Singapore	132	71.2

Причините за големите разлики се дължат основно на:

- Липсата на възприет единен официален стандарт за усложненията от всички центрове сериозно лимитира анализа на морбидността.
- Малка статистическа представителност на някои публикации
- Практиката да се докладват само тежките усложнения, а не всяко отклонение от нормалния терапевтичен курс.

Belghiti et al. са сравнили 32 пациенти, при които е направена чернодробна резекция с доброкачествени образувания, спрямо 32 живи донора. Те са установили, че чернодробната хепатектомия при живите донори води до по-голямо отнемане на чернодробен обем спрямо останалите. Това индуцира по-акцелерирана чернодробна регенерация, която може да доведе до по-голям процент постхепатектомична чернодробна дисфункция.

Процентът на всички усложнения при живите донори е бил 46% спрямо 21% при чернодробна резекция поради бенингнени лезии. Изказва се становището, че ускорената регенерация може да доведе до присъщо ограничаване в здравословното състояние на донорите и да ги направи по-податливи за следоперативни усложнения.

Както и при ретроспективни проучвания на 137 живи донори с дясна хепатектомия са показали 42% усложнения при остатъчен обем <30% срещу 31% при >30%.

Всъщност, класификациите на хирургичните усложнения при реципиентите на черен дроб са въведени от Clavien et al през 1992г. и 1994г. По-късно тези класификации служат като основа за оценка на изхода при живите донори, но те по всяка вероятност подценяват степента на усложненията. По тази причина през 2004г, Broering et al модифицират класификацията на усложненията, въведена от Clavien et al, така, че да може да се приложи към живите донори. Междувременно, Dindo et al допълнително модифицират системата на усложненията от „Класификацията на Клавиен“ така, че да намалят възможността за обръкване при различните видове усложнения. Този вариант е даден в таблица 5.

Табл. 5 - Класификация на усложненията според модифицираната система на Clavien - Dindo

<p>1 Всякакви отклонения от нормалното постоперативно възстановяване, при които не е необходима интервенция или медикаментозна терапия, освен антипиретици, аналгетици, противовъзпалителни или антиеметични медикаменти</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Повърхностни раневи инфекции, неналагащи антибиотично лечение -Постоперативно кървене, неналагащо хемотрансфузия -Транзиторен „bile leak” (тоталният билирубин от дренажите е два пъти по висок от серумното ниво), който е третиран консервативно и намалява в рамките на една седмица или хипербилирубинемия (тотален билирубин – 3мг/дл за повече от 3 дена или повече от 1.3мг/дл на 7ми ден след операцията) -Плеврални изливи или асцитна течност, третирани консервативно или асимптоматични, но изявяващи се при образната диагностика -Постоперативни гастроинтестинални проблеми, неналагащи хоспитализация -Постоперативна преходна промяна на гласа
<p>2 Всякакви усложнения, които са потенциално животозастрашаващи изискващи медикаментозна терапия или 1 единица кръвопреливане, но неналагащи терапевтична инвазивна интервенция и неприявяващи остатъчен дискомфорт</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Бактериална, вирусна или гъбична инфекция, изискваща антибиотична, антивирусна или антигъбична терапия -Постоперативно кървене без релапаротомия, но налагащо кръвопреливане -Преходни постоперативни психологически проблеми -Илеус, изискващ рехоспитализация след изписването -Свърхчувствителност към храни или медикаменти -„bile leak”, изискващ репозициониране на дренажите, но неналагащ ендоскопска или хирургическа интервенция
<p>3 Всякакви усложнения, които са потенциално животозастрашаващи и налагат терапевтична интервенция и/или рехоспитализация в интензивно отделение, но не причиняват остатъчни трайни усложнения</p>	<ul style="list-style-type: none"> -„bile leak”, налагащ терапевтични ендоскопски или хирургически процедури -следоперативно кървене, налагащо релапаротомия -Дълбока инфекция, изискваща релапаротомия или интервенционално дрениране и антибиотична терапия -Усложнена венозна тромбоза с пулмонална емболия -Гастроинтестинално кървене, третирано ендоскопски или хирургично

4 Всякакви усложнения с остатъчни увреждания	-Прогресивна чернодробна недостатъчност, налагаща трансплатация Бъбречна недостатъчност, изискваща постоянна хемодиализа или бъбречна трансплатация -De novo –HIV, хепатит В или С
5 Смърт на донора	-Всякакви усложнения или заболявания водещи до смърт на донора

Модифицираната класификация на Клавиен е препоръчана за оценка на изхода при живите донори, тъй като нейната обективност е оценена върху голяма група пациенти и нейната приемливост и възпроизводимост са потвърдени от международно проучване, проведено на всички континенти. В допълнение, обновената класификация на Клавиен за оценка на живите донори, е подкрепена и на Ванкувърския Международен Форум през 2006г. Според критериите, приети на Форума във Ванкувър за усложнения се смятат:

- Всички неочаквани резултати от процедурата извършена върху донора.
- Всяко отклонение от идеалния курс
- Всичко предизвикващо отклонение от стандартните процедури (диагностични, терапевтични)
- Всяко неблагоприятно събитие по време на хирургичната процедура и възстановителния период след нея.

Класификация на Клавиен се смята за стандарт при оценката на усложненията при живи донори на черен дроб, но наличието на различни нейни варианти е проблем, тъй като това затруднява сравнимостта на резултатите от различните проучвания.

Процентът и тежестта на усложненията при чернодробната трансплатация от жив донор през последните години са вече добре дефинирани, но интересното е, че не се променят с времето на проучванията.

Това може да се обясни с:

- По точно регистриране на всички отклонения от „нормалния следоперативен период“, включително и по леките, след широкото възприемане на вариантите на класификацията на Клавиен.
- Разпознаване и добавяне на нови такива както „функционално чернодробно увреждане“, които не фигурират в първите проучвания. Така, въпреки че с натрупването на опит, процентът на общоприетите в началото усложнения намалява, се наблюдава регистриране на нови такива.
- Въвеждане на електронни регистри в държавите с електронно здравеопазване, които ограничават фаворизирането на резултатите на отделни центрове.

Прави впечатление, че въпросът за смъртността измества на много места въпросите за процента усложнения като второстепен. Ако в първия случай е не дали, а кога, то при усложненията, винаги е колко. Процентите на усложнения и особено дългосрочните неизвестни по-рядко се коментират.

В голямото клинично проучване в САЩ на Gobrial at al. с данни от 9 центъра и още 75 трансплантационни програми в листата на OPTN, са изнесени подробни данни за настъпилите усложнения при донори на черен дроб - 62% от донорите нямат усложнения, 21% - имат 1, 17% имат - 2 или повече, общо от донорите 37.7% имат усложнения.

По скалата на Клавиен се оценяват, както следва:

- 1 степен (минимални) = 27%
- 2 степен (потенциално застрашаващи живота) = 26%
- 3 степен (застрашаващи живота) = 2%
- 4 степен (водещи до смърт) = 0.8%

Най-чести усложнения са:

- билиарен ликидж (до 7 следоперативен ден) – 36.9%
- бактериална инфекция – 49.12%,
- евентрация – 22.6%,
- плеврални изливи налагащи интервенция – 21.5%,
- невропраксия – 16.4%,
- реексплорация – 12.3%,
- ранева инфекция – 12.3%,
- интраабдоминален абцес – 9.2%,
- рехоспитализация: 1 една – 13%, от 2 до 5 - 4%.

В по-нови мултицентрични проучвания и приемане от повечето центрове единна класификация на степените на увреждане, процентните усложнения значително нарастват 38%, като 2% имат степен 3 водеща до трайна инвалидизация и 0.8 % - смърт. Рутинни клинични лабораторни тестове се извършват регулярно след хепатектомия, за да се определи възстановяване здравето на донорите и наличието на усложнения.

Според Cheah et al в голямо проучване обхващащо 148 програми (центрове) за чернодробни трансплантации от живи донори са отговорили напълно едва 71 (48%) извършили 11 553 трансплантации в 21 страни: 38 – САЩ, 13 – Азия, 13 – Европа, 4 – Латинска Америка, 1 – Средния Изток, 1 – Нова Зеландия. От тях 5 извършват само чернодробни трансплантации от живи донори на деца и 5 – само на възрастни.

Общата морбидност при това проучване е 24% с 5 (0,04%) донора, на които се е наложило самите те да бъдат трансплантирани (не е известен резултатът от всички 5 трансплантации, но има документирана само една успешна и 2 екзитуса). Донорската смъртност е 0,2% (23 от 11,553). Прекратените хепатектомии са 1,1%, а near miss events са 1,2%.

Интересното в случая е, че обемът и опитът на центрoвете не променя морбидността и смъртността, но броят на прекратените процедури и състоянията, при които е имало опасност за живота на донора, без трайни последици и усложнения, са повече в центрoвете извършващи по-малко на брой процедури.

Прекратена хепатектомия се счита всяка процедура, която е спряна след влизането на донора в операционната. Докладвани са 136 (1,2%) от 44 (62%) центъра отговорили на проучването. По-голямата част са след извършване на инцизията, но преди да се разделят жлъчните пътища 98 или 72%. Усложнения са имали 13% като херния или ранева инфекция.

По причина на донора са прекратени 106 или 77,9%, а 30 или 22,1% са свързани със състоянието на реципиента. Най-честата причина от страна на донора са неочаквани васкуларни или билиарни аномалии или неочаквана патология, а от страна на реципиента са били: хемодинамична нестабилност или напреднал повече от очакването злокачествен процес.

Честотата на прекратените процедури пряко корелира с обема на работа и опита на съответния център. При центрoвете с голям обем на работа тя е 0.7%, със среден 1.54%, а при тези с малък обем на работа 3.84%, при общ процент от 1.16%. Анализът на причините разкрива, че много от тези случаи могат да бъдат избегнати при стриктното спазване на строг и вискателен протокол. В случаите, при които чернодробната биопсия е била използвана рутинно няма прекратена процедура по причина на неочаквана чернодробна патология.

В някои центрове, за да се избегне прекратяването на процедурата от страна на реципиента, първо се започва с неговата експлорация, когато е високо рисков, особено при злокачествени заболявания.

Според проучване, обхващащо 9 центъра за период от 11 г в САЩ, при което са изследвани 1870 кандидати, до процедура са стигнали 760 –интраоперативно, а 20 процедури са били прекратени. От осъществените 740 – 2 графта в последствие не са трансплантирани на съответните реципиенти. Броят и процента са съответно 20/760 (2.6%).

При друго проучване от Торонто обхващащо 252 процедури, 12 са прекратени след влизане в операционната (4.9%), което е и най-високият процент в публикациите по този въпрос.

Подобна ситуация е описана и от Nadalin et al: 4 случая на здрави донори изпаднали в ситуация на “hepar divisum” поради интраоперативната смърт на реципиентите, след като чернодробният паренхим е бил разделен и жлъчните пътища са били разделени, но без да са прекъснати кръвоносните съдове, за да се намали исхемичното време. При тази ситуация има два варианта:

- да се довърши резекцията и да се получи орфан графт “Orphan Graft” за трансплантиране на друг неродствен реципиент (нещо което не е разрешено от германското законодателство, защото няма информирано съгласие от страна на донора за такава възможност).
- да се възстанови жлъчния дренаж, както е процедирано в случая.

И четирите случая са при чернодробна трансплантация от жив донор, от възрастен на възрастен. Двама от реципиентите са починали при мобилизацията на черния дроб преди ахепаталната фаза от неизяснен васкуларен колапс, а двама – по време на ахепаталната фаза от белодробен емболизъм и инфаркт на миокарда. Двете операции са започнали едновременно от два екипа, като първо е направена експлорация на реципиентите, след което по време на леталния изход черният дроб и жлъчните пътища на донорите са били разделени. При двама донори с единичен десен дуктус възстановяването е станало край в край и Т-дрен, а при другите двама поради наличието на мултипли жлъчни пътища е използвана Roux-en-Y хепатикоеноанастомоза. Един от донорите с директна анастомоза е направил стеноза на 6-ти ден и се е наложило поставянето на стент ендоскопски, който е махнат на 6-та седмица. На двамата донори с чревна анастомоза се е наложило ревизия и реанастомозиране на 6-ти ден поради билиарен ликидж, като 44-я и 51-я месец след процедурата е имал клиника на холангит, наложила перкутанна дилатация на анастомозата на 53-тия месец, а на другия поради билиарен ликидж от срезната повърхност и оформяне на билиома, се е наложил перкутатен дренаж. При проследяването всички донори са били напълно физически и психически възстановени в рамките от 14-я до 54-я месец.

Тази ситуация трябва да се счита за голямо усложнение.

В описаната ситуация разделянето на хепаталния дуктус в резекционата линия на паренхима, паренхимът максимално запазва васкуларизацията и на двете части – към донора и реципиента, предотвратява дистални увреждания на частта към донора и рязко намалява честотата на билиарните усложнения и на донора и на реципиента. Както и че няма единни критерии за това, какво точно е компликация след донорска хепатектомия.

Near Miss Events - ситуации, при които здравето и живота на донора може да са били в опасност, но след овладяването им да няма дълготрайни последствия. Според Cheah YL. et al, регистрираните Near Miss Events са 1.1%, като най-често са следните:

- Хеморагия
- Тромбоемболизъм
- Билиарна реконструкция
- Животозастрашаващ сепсис
- Ятрогенно увреждане на други органи и съдове.
- Временна чернодробна недостатъчност.

Табл. 6 Near Miss Events

Near Miss Events	Центрове	Случаи
Реоперация по повод на кървене	20	39
Билиарна реконструкция	11	17
Тромбоза на в.порте	10	10+
Тромбоза на долната празна вена и /или хепаталните вени	4	5 1 и двете
Белодробна емболия	7	9

Near Miss Events	Центрове	Случаи
Реоперация по повод интраабдоминален сепсис	6	7
Временна чернодробна недостатъчност	5	6
Временна нестабилна хемодинамика	1	1
Васкуларна реконструкция по повод на ятрогенно увреждане	4	4
Реоперация по повод на ятрогенно интерстиционално увреждане	3	3
Инфаркт на миокарда	3	3
Масивно интраоперативно кървене (+)	5	5
Анафилаксия	2	2
Дихателна недостатъчност налагаща апаратна вентилация	3	3
Сърдечен арест	1	1
Временно нарушение на мозъчното кръвообръщение	1	1
Стомашен волволус (++)	2	2
Реоперация по повод перфорирала язва на стомаха	1	1
Ендокардит	1	1

+ Всичките случаи са по повод на изпуснала съдова клампа

++ Всичките случаи са при лява латерална резекция

Според Ghobrail et al при проучване, при което са обхванати 9 центъра, като за всичките е използвана адаптираната и унифицирана система на Clavien et al. Периодът, обхваща 01.01.1998 – 28.02.2003г, през който са изследвани 1011 кандидати за живи донори и са одобрени 405, при което са осъществени 392, а прекратени след влизане в операционната и започване на процедурата 13 (3%). В един от случаите процедурата е завършена, но има смърт на реципиента. В един случай има разделяне на паренхима без прекъсване на съдове и жлъчни пътища, но реципиентът е изпаднал в хемодинамично нестабилно състояние и процедурата е прекратена. В 10 случая е направена лапаротомия, но в 4 е преценено, че черния дроб не е подходящ заради стеатоза, грануломатоза, 2-ма с неочаквано несъответствие, 3-ма с плътни сраствания в един от тях малък аберантен жлъчен път, 3-а че реципиентът е контраиндициран за трансплантация. Не е открита статистически значима разлика в БМИ между донорите с прекратени и тези с извършени процедури (28.5 срещу 26.2: P=.09) Морбидността при 12 прекратени процедури е 2 усложнения от първа степен, 1 Near Miss Events - интраоперативно систолно налягане под 100мм и 1 (едно) от 2 степен, там където е бил разделен паренхимът с билиарен ликвидж, бактериална инфекция и локализиран интраабдоминален абсцес. Всичките усложнения са отзвучали без остатъчен ефект.

Една от трансплантациите е направена на друг реципиент, поради смърт на първия реципиент по време на експлантация и вече осъществена дясна хепатектомия на донора. Същият е развил билиарен ликич с 1 степен по тежест, но това поставя друга дилема за така наречения „orphan” graft и възможността за предоставянето му на неродствено свързан и непланиран реципиент. Поставя се въпросът, тази възможност да влезе в протокола за информизирано съгласие.

След направения мултивариационен анализ с логистична регресия между характеристиката на донорите (възраст, пол, етнос, раса, БМИ, връзка с реципиента, година на процедурата, обема и опита на трансплантационния център и мястото му, билирубин, остатъчен обем и обем на графта, хипотензия по време на процедурата и оперативно време) с вида и процента на следоперативните усложнения се доказва, **че само интраоперативната хемотрансфузия корелира със статистическа сигнификантност за развитието на едно или повече усложнения. Сравнени с донорите, при които няма кръвопреливане, тези които са получили повече от 1 ед. имат 2.7 пъти по-голяма вероятност за усложнения. Вероятността нараства на 4.5 при две и повече единици Ер. Маса.**

При билиарните усложнения, съчетаването на хемотрансфузията с нива на алкалната фосфатаза между 86–197 увеличава 3 пъти (37.5%) вероятността от билиарни усложнения, а 3 от 8 донора с нива по-големи от 150 IU/L са развили билиарни усложнения. **Интересното е, че без хемотрансфузия не се наблюдава статистически значима корелация между стойностите на АФ и билиарните усложнения.**

Интересен е и фактът, че не се наблюдава статистическа зависимост между броя на извършените процедури от всеки център и вероятността от развитие на каквото и да е усложнение, общия брой на усложненията и тези на билиарните усложнения.

Сравнението с други изследвания, по същото време от отделни центрове показват съществени разлики в процентите, както следва:

- От Hong Kong на базата на 100 живи донори, общия процент на големи усложнения 2-4 степен са 14%, като при вторите 50 процедури процентът спада на 6%. Броят на усложненията от 1-2 степен са респективно 26% и 8 %.
- От Taiwan само 10 от 205 ЖД (4.9%) са с докладвани усложнения.
- От Kyoto от 43 десни хепатектомии само 9 са имали усложнения.

Обяснението едва ли се дължи на факта за разлика в обема и опита на отделните центрове, както беше отбелязано в последното мултицентрично изследване и последвалите след това докладвани случаи на донорска смърт в едни от най-големите центрове с най-голям опит.

Друга възможност е използването на различни варианти (по-ранни и по-късни) на класификацията на Clavien при различните проучвания.

В резултат на многото и различни публикации по темата се опитахме да систематизираме нещата в табличен вид по времева хронология като опит за сравнение на резултатите на отделните автори. За съжаление има много незаети полета поради липса на данни, но те от своя страна отразяват не само липсата на такива усложнения, но и разликите при отчитането, защото никъде в посочените публикации не е казано, че такива усложнения липсват. На табл. 7 са представени докладваните усложнения според вида и степента си.

В някои публикации усложненията са разделени по степени, но не и по вид или се дава приоритет на по-тежките усложнения от 3ст. и по-големи. Усложнения, регистрирани при някои автори въобще не са отразени при други, както и наличието на процент чернодробни функционални увреждания изцяло липсват при по-ранните проучвания.

Табл. 7 Морбидност - според вида и степента на усложненията.

Година Автор	2004г.R udow et al.	2006г. Tamura et al.	2007г. Patel et al.	2007г. Yi et al.	2007г Morioka et al.	2008г. Ghobrial et al.	2009г.El- Meteni et al.
Брой ЖД	(137)	(243)	(443)	(83)	(335)	(405)	(207)
Усложнения		28%	29.1%	78.3%	39.7%	38%	28.5%
Ст.1:		15%	13.39%	57.9%	22.0%	27%	
Ст.2:		4%		19.2%	17.9%	26%	
Ст.3:		5%	3.5%	1.2%	15.5%	2%	
Ст.4:		4%			2.0%	0.8%(3)	0.4%(1)
Интраоперативни усложнения(хемо рагия и други)			0.46				
Инфекциозни	15.%		4.15%			12.5%	
Билиарни	4.3%	5%		20.4%		9.2%	13.04%

Година Автор	2004г.R udow et al.	2006г. Tamura et al.	2007г. Patel et al.	2007г. Yi et al.	2007г Morioka et al.	2008г. Ghobrial et al.	2009г.El- Meteni et al.
Брои ЖД	(137)	(243)	(443)	(83)	(335)	(405)	(207)
Билиарен ликидж	Ст.1:2.9 % Ст.2:1.4 % Ст.3: 0% Ст.4 :0%	Ст.1: 1% Ст.2: 1.6% Ст.3: 2.4%. Ст.4:	0.92%	13.8%	11.6%	3.1% 5.2% 0.4%	37.6% 7.5% 51.4% 0.4% +
Билиарна стеноза				4.2% 8.4% 1.2%	5.4% 6.2%	0.5%	3.1% +
Интраабдоминално кървене			0.23%		2.0%		
Васкуларни	1.4%						
Тромбоза на вена порте	1.4%	0.4%(1)				0.5%	
Дълбока венозна тромбоза			0.23%		0.2%		
Пулмонални	7.1%						
Плеврални изливи	5.7%	2.8%	6.23%			5.3%	
Пневмония	1.4%	0.8%	1.62%	37.4%	5.3%	1.3%	
Пневмоторакс			0.46%	2.4%	6.8%	0.8%	
Пулмонална емболия					0.2%		
Раневи	31.4%				1.4%		
Ранева инфекция	10%	0.4%(1)				3%	
Евентрация	20%		2.38%	8.4%	23.9%	5.6%	
Цикатрикс или келоид	1.4%						
Пролонгиран илеус	4.3%	2.0%	3.69%			2.0%	
Интраабдоминален абцес	2%	1.6%		2.4%	2.1% %	2.3%	
Асцит		2.8%		1.2%			
Уроинфекция	4.3%		1.39%	20.5%			
Транзиторно увреждане на брахиалния плексус	2.9%		0.23			4.1%	
Релапаротомия			0.23			3.1%	
Рехоспитализация					2.1%	13%	
Прекратени процедури				4.8%		3.2%	
Психологически трудности		1.2%		2.4%	0.6%		

Табл. 7 Морбидност - според вида и степента на усложненията. (продължение)

Година № на Реф.	2011г.Ко usoulas et al.	2011г. Lee et al.	2011г.Fac ciuto et al.	2012г. Abecassis et al	2013г. Lei et al. (300)	2015г. Sun et al.	2015Ca ndido et al.
Брои ЖД	(87)	(258)	(166)	(740)		(152)	(688)
Усложнения	21%	71.2%	30.4%	40%	26.25%	40.1%	28%
Ст.1:	32.1% +	34.1%	21%	19.2%	13.5%	25%	6.5%
Ст.2:	61% +	29.5%	17%	18.6%	6.25%	7.2%	15.2%
Ст.3: а	6.9% +	7.6%	17%	1.1%	6.0%	СТ.3а-	0.7%
в			37%		0.3%	5.9%	4.7%
Ст.4:			8%	1.1%		Ст.3в-	
						2.0%	
Интраоперативни усложнения(хеморагия и други)				2.0%		0.6%(1)	
Инфекциозни	6.7%	40.2% СТ.1:30.3 % Ст.2:9.84 %		15.1%	7.3%	5.9%	
Билиарни	4.6%	8.3%	37%	8.9%	9.7%	3.2%	6.6%
Билиарен ликидж	2.2% 2.2% 1.1%	2.3%	29%	3.4% 5.9%	4.85% 2.7% 2.15%	1.3% 1.9%	8.1%
Билиарна стеноза	-	Ст.1: Ст.2: 1.5% Ст.3: 0.8%. Ст.4:	8% 4%	0.6%			0.7% 5.0% 2.3%
Интраабдоминално кървене			17%	1.2%	1.35%	1.3%	
Васкуларни			2%	0.8%			0.1%
Тромбоза на вена порте	1.1%			0.5%	0.3%	0.6%	
Дълбока венозна тромбоза		0.7%	2%	0.8%			0.1%
Пулмонални				14.9%			0.5%
Плеврални изливи				11.2%	2.0%	20.4%	3.1%
Пневмония	1.1%	34.8%		2%		1.8%	1.3%
Пневмоторакс		5.3%		0.8%		0.6%	1.4%
Пулмонална емболия				0.9%			0.4%
Раневи	11.3% %		2%				0.1%
Ранева инфекция	5.7%		6.3%			2.6%	3.1%
Евентрация	4.6%	1.5%	1.2%	7.2%		0.6%	0.9%
Цикатрикс или келоид			5.1%				0.7%
Пролонгиран илеус				3.3%			

Година № на Реф.	2011г. Koussoulas et al.	2011г. Lee et al.	2011г. Faciuto et al.	2012г. Abecassis et al	2013г. Lei et al. (300)	2015г. Sun et al.	2015г. Candido et al.
Брои ЖД	(87)	(258)	(166)	(740)		(152)	(688)
Интраабдоминален абцес		0.7%		1.2%			
Асцит		1.4%		2.8%		1.8%	1.8%
Уроинфекция		2.27%				0.6%	0.5%
Транзиторно увреждане на брахиалния плексус				3.0%		-	
Релапаротомия	4.4%			2.7%		1.3%	
Рехоспитализация	10.3%	2.2%	6.3%				
Прекратени процедури				2.6%			
Психологически трудности				6.8%			

Видът и процентът на усложнения спрямо типа на чернодробната резекция според Candido et al на базата на 492 лява латерална, 109 лява и 87 дясна хепатектомия са дадени в таблица 8.

Табл. 8 Усложнения, според типа на чернодробната резекция

Усложнения	Лява латерална 2-3 сегмент 492 Бр.(%)	Лява лобектомия 109 Бр.(%)	Дясна хепатектомия 87 Бр.(%)
Билиарен ликидж	33 (6.7%)	10 (9.2%)	13 (14.9%)
Инфекциозни усложнения	30 (6.1%)	9 (8.3%)	7 (8.0%)
Чернодробна некроза	17 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (3.4%)
Раневи	12 (2.4%)	2 (1.8%)	8 (9.8%)
Дълбока венозна тромбоза	2 (0.4%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)
Гастроинтестинални	24 (4.9%)	10 (9.2%)	6 (6.9%)
Кардиологични	3 (0.6%)	0	1 (1.1%)
Белодробни	10 (2.0%)	3 (2.8%)	9 10.3%)
Други	12 (2.4%)	8 (7.3%)	6 (6.9%)
Реоперации	10 (2.0%)	4 3.7%)	7 8.0%)
Рехоспитализации	30 (6.1%)	8 7.5%)	13 15.3%)
Степени според скалата на Клавиен			
1	35 (7.1%)	7 (6.4%)	3 (3.4%)
2	60 (12.2%)	24 (22%)	21 24.1%)
3 а	1 (0.2%)	2 (2.8%)	2 (2.3%)
3 б	19 (3.9%)	4 (3.7%)	10 (11.5%)
4	3 (0.6%)	0	2 (2.3%)
ОБЩО	118 (24.0%)	37 (33.9%)	38(43.7%)

Според даните на Candido et al най-много са усложненията от 2 ст. (52.8%), като най-честото усложнение е билиарен ликидж – 23.1%, но в 71.4% от тези случаи не се е налагало допълнителна интервенция. Най-сериозните усложнения от 4-а степен са 5: белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, ендокардит, предсърдно мъждене и рабдомиолиза.

От същите данни е видно, че билиарният ликидж, раневите и белодробните усложнения са статистически значимо по-чести при дясна хепатектомия. Донорите, които са имали поне едно усложнение са по често при дясна, отколкото при лява и лява латерална хепатектомия (23.9% LLS спрямо 33.9% LL спрямо 43.6% RL).

Един донор на десен лоб, след 6 месеца, е получил тромбоза на вена порте, а двама донори на ляв латерален сегмент са извършили суицидиум, 5 години след процедурата.

Мултивариационният анализ показва, че видът на резекцията (ДД - OR: 2.81, 95% CI: 1.32 до 3.01; $p = 0.008$), пушачите (OR: 3.2, 95% CI: 1.35 до 7.56), както и нуждата от кръвопреливане по време на процедурата (OR: 3.15, 95% CI: 1.45 до 6.84) са основни рискови фактори свързани с по-голяма морбидност.

По отношение на смъртността, оперативната ревизия, рехоспитализациите, билиарния ликидж, общия брой ранни и късни усложнения, плевралните изливи и ателектазите, не е намерена статистически значима разлика между различните видове резекции.

2.4.3. Статистически анализ на рисковите фактори.

Според Broeving DC at al, значителен спад в морбидността се наблюдава с натрупване на опит при процедурите от центровете, като цяло на всеки етап. Морбидността може да спадне значително от 53.8% до 9.2%, но на практика пълната превенция на усложненията е невъзможна.

В проучване обхващащо 17 годишен период Iida et al на базата на 1262 чернодробни резекции (500 десни и 762 леви), усложненията при дясна са 44.2% срещу 18.8% при лява $p=0.05$. Те намират възрастта на донора, продължителността и вида на процедурата, като независими рискови фактори. Направени са следните корелационни и мултикорелационни анализи, спрямо вида и честотата на усложненията и евентуалните рискови фактори:

Хемотрансфузията се асоциира със статистически значим по-голям риск от билиарен ликидж и инфекция, като всяка единица трансфузирана кръв (Ег-маса) се асоциира от 38% до 55% по-голям риск от тези усложнения. Заедно с това интраоперативната хипотензия (систолично налягане под 100мм Hg) е асоциирано с по-висок риск от усложнения, независимо дали се е наложило хемотрансфузия или не.

При проучване направено в Киото възрастта и удълженото оперативно време корелират с билиарните и всички останали усложнения, но полът, БМИ и кръвозагубата не са статистически значими рискови фактори. Донорите с по-голяма или наднормена телесна маса имат по-голям риск от билиарен ликидж, като за всеки добавени 10 кг рискът се увеличава с 22%. При БМИ по-голям от 30 и наличието на макроваскуларна стеатоза са рискови фактори за 4-та степен усложнения. Рисков фактор за евентрация са възрастта, мъжкия пол, и по-високия БМИ, така както са и в популацията на пациентите на общата хирургия. Донорите, които са пушачи по-често развиват следоперативни усложнения, независимо от типа на резекцията (49% спрямо 26.7%), както и по-голям процент от тежки усложнения от 3 ст (16.3% спрямо 5.5%).

В последните години започна да се регистрира като усложнение и функционалното нарушение на чернодробната функция. Следоперативното чернодробно функционално увреждане включва хипербилирубинемията и/или удължаване на протромбиновото време и се разглежда като усложнение при здравите донори. Според стойностите на тоталния билирубин и протромбиновото време се градира на:

1 степен: Хипербилирубинемия 51-85ммол/л повече от 3 дни или 34-51 ммол/л на 7 РО и /или РТ удължено с 6-8сек. повече от 3 дни или 4-6 сек на 7 РО.

2 степен: Хипербилирубинемия > 85ммол/л повече от 3 дни или >51 ммол/л на 7 РО и /или РТ удължено с 8сек. Повече от 3 дни или 6 >сек на 7 РО.

Според Yuan at al следоперативното чернодробно функционално увреждане е най-честото усложнение след донорската хепатектомия - 40.2%. (1ст - 30.30%; 2ст - 9.84%)

Обикновено функцията на ЧД се възстановява спонтанно, но на 3-ма от 13 донора от 2 степен се е наложило хепатопротективна терапия. При направената логистична регресия, 6 фактора корелират с усложненията.

1. Възраст
2. БМИ
3. Предоперативни стойности на креатинина
4. Типа на графта
5. Оперативното време
6. Отношението на обема на графта към стандартния обем на черния дроб на донора

При следоперативно чернодробно функционално увреждане, корелация има с предоперативните стойности на тоталния билирубин (в рамките на нормалните стойности) и следоперативното ниво на серумния фосфор, които са независимо свързани с това увреждане. Ако ТВ >18.0 μ mol/L и следоперативното ниво на серумният фосфор <1 mg/dL водят до много по-тежка чернодробна дисфункция.

Следоперативно чернодробно функционално увреждане най-често се диагностицира по данните от биохимията и т.н. чернодробен панел от нея.

2.4.4. Динамика на усложненията с натрупване на опит

Едно от проучванията обхващащо 886 донора за период от 13 години в един център (Department of Surgery, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, South Korea), който е един от водещите центрове в Азия е дадена и динамиката на усложненията, като са разделени на три периода. Много добре се вижда, как с натрупването на опит броят и процента на определени усложнения намаляват, но също така и факта, че се добавят нови данни, като например нарушаване на чернодробната функция. Също така с въвеждане на нови техники (дясна хепатектомия+средна чернодробна вена) определени усложнения (хеморагия налагаща релапаротомия) се наблюдават през 2-ри период в по-голяма степен от колкото в началото, но през третия период отново броят и процентът им намаляват. Данните от това проучване са резюмирани на таб. 9.

Таб. 9 Усложнения по видове

	1999-2004 239	2005-2010 422	2011-2012 225
Усложнения	63 (26.4%)	56 (13.3%)	16 (5.8%)
Ст.1:	46 (19.2%)	42 (10.0%)	11 (4.9%)
Ст.2:	17 (7.1%)	12 (2.8%)	4 (1.8%)
Ст.3: а	4 (1.7%)	2 (0.5%)	1 (0.4%)
Ст.3: в	0	6 (1.4%)	1 (0.4%)
Ст.4:	0	0	
Инфекциозни	19 (7.9%)	20 (4.7%)	4 (1.6%)
Билиарни	19 (7.9%)	21 (5.0%)	2 (0.9%)
билиарен ликидж	Ст.1: 9 (3.8%) Ст.2: 7 (2.9%) Ст.3а: 3 (1.3%) Ст.4 :	14 (3.3%) 5 (1.2%) 1 (0.2%)	1 (0.4%) 0 0
билиарна стеноза	0	Ст 3а- 1 (0.2%)	Ст 3а- 1 (0.4%)
Интраабдоминално кървене	2 (0.8%)	6 (1.4%)	1 (0.4%)
Плеврални изливи	18 (7.5%)	2 (0.5%)	6 (2.7%)
Пневмония	0	2 (0.5%)	1 (0.4%)
Пневмоторакс	1 (0.4%)	0	0
Пулмонална емболия	0	0	1 (0.4%)
Ранева инфекция	9 (3.8%)	12 (2.8%)	0
Пролонгиран илеус	7 (2.9%)	4 (0.9%)	4 (1.8%)

Асцит	5 (2.1%)	2 (0.5%)	0
Релапаротомия	0	6 (1.4%)	1 (0.4%)
Рехоспитализация	0	6 (1.4%)	1 (0.4%)
Психологически трудности	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)

Независимо от натрупания опит в процеса на преценка и подбор, хирургически техники и практики, опита на центровете като цяло, няма значително намаление в процента на донорските усложнения през последните години. Това се обяснява с включването на нови усложнения неотчетени до сега в по-ранните доклади, като например следоперативно чернодробно функционално увреждане и нарушения в качеството на живот и дълготрайни увреждания.

Получава се една динамична ситуация, при която познатата ни морбидност от въвеждането на процедурата силно корелира с опита на медицинския център и Broering et al. показват значително спадане с натрупване на опит от 53.8% до 9.2%. Едновременно с това, в други програми, се описват нови усложнения и съответно процентът се запазва (около 40%). На практика пълната превенция на усложненията е нереалистична.

2.4.5. Дълготрайни усложнения и качество на живот

Основно ограничение при този род проучвания е ниският процент на отговорилите, като голяма част от тези, които не са дали отговор са донори, чиито реципиенти са починали. Това може да се дължи на разочарование, но също така и на защитна реакция и нежелание за припомняне на тези извънредно трудни моменти от техния живот. В същото време, точно при тях може да се очаква по-голям процент психологически усложнения, а това поставя под въпрос статистическата достоверност на проучванията, защото процентът на неотговорили между тези, при които трансплантацията е била успешна и тези, при които е имало фатален изход е непропорционален в полза на първите. От посочените таблици се вижда, че най-големият брой участвали е 251, което е само 47% от общия брой на донорите в съответния център.

Основната методика, по която се осъществява преценката на кандидатите е SF-36 или SF-12, които не са адаптирани за нуждите и психологическата оценка на донорите, а на общата популация в съответните страни. Отделно, в повечето изследвания не са прилагани стандартни психометрични и психосоматични тестове или са използвани други одобрени от бордовете им въпросници за интервю, което води до невъзможност за сравнение.

Също така липсват мултицентрични изследвания, както е и при анализа на морбидността. Даже там, където е използвана единна методика, от обзорните таблици се вижда, че има много разминаване и бели петна в отделните полета за различните видове усложнения.

При SF-36, един от най-често използваните методи, качеството на живот е разделено на физическа скала (физическо функциониране, физическа роля, телесна болка и общото здравословно състояние) и психическа скала (жизненост, социално функциониране, емоционална роля и психическо здраве). На свой ред, тези скали могат да се комбинират в обобщени комбиниран физически скор (PCS) и комбиниран психически скор (MCS). По същия начин, PCS и MCS могат да бъдат получени от по-късата кратка форма 12 (SF-12) за изследване качеството на живот. При нормирано изследване на цялото население, средният брой точки при комбинирания скор е 50, със стандартно отклонение 10.

В повечето изследвания липсват данни (SF-36) преди даряването, т.е. не са известни изходните данни. От друга страна, остава силно дискусиябилният въпрос за референтната кохорта, която не е редно да бъде общата популация. Само в едно проучване се сравняват параметрите на живите донори с тези, които са кандидати, но са отпаднали по други причини като референтна субпопулация. За съжаление причините за отпадане не са отдиференцирани и не са подбрани случаите на напълно здравите, но отпаднали само по анатомични критерии кандидат донори. В проучванията, в които има данни за състоянието преди процедурата се вижда, че физическият и ментален скор на кандидатите и донорите е по-висок от този на общата популация и след 6 м до една година в голям процент от случаите отново е такъв.

Изследванията обхващат различни периоди за участниците, което прави невъзможна оценката през равни интервали или един и същ период от време за всички участници. Изследванията не са слепи (анонимни) и са извършвани от самите центрове осъществили процедурата. Това може фалшиво да доведе до положителни, социално желателни отговори от страна на отговорилите участници.

Parikh et al. обобщават 19 проучвания, описващи общо 768 отделни донори. Тринадесет от 17 проучвания (76%), използващи стандартен инструмент, използват SF-36 или SF-12.

Медианата на броя донори, включени във всяко от проучванията е 30 (между 10 и 143). Преспективните проучвания последват донорите за средно 9 месеца след даряването (между 3 и 12 месеца), а моментните проучвания оценяват качеството на живот в момент, отдалечен на средно 13,7 месеца след даряването (между 6 и 51.3 месец). Тринадесет от проучванията (68%) правят изрично сравнение с контролна група. Те сравняват или с общата норма на SF-36 скоровете за населението на страната или с данни, специално събирани от кохорта здрави възрастни.

Качеството на живот при донорите преди даряването е еднакво или по-добро от тази на референтните групи, извлечени от общата популация. В годината след даряване нивото на физическо благосъстояние намалява веднага след процедурата, но се връща към нива, сравними с нормата в рамките на една година, докато нивата на психично благополучие остават относително стабилни по време на целия трансплантационен процес. Въпреки, че цялостното психологическо качество на живот (MCS) е сравнително стабилно, при донорите преди и след даряването, то е понижено при донори, които даряват в спешни ситуации, като например остра чернодробна недостатъчност или при реципиенти с хепатоцелуларен карцином. И най-сетне, данните при моментни проучвания показват, че качеството на живот след даряване е понижено, ако донорите имат психиатрични съпътстващи заболявания, ако са с по-високо ниво на образование, или ако имат притеснения по повод собственото си благосъстояние преди даряването.

Три месеца след даряването, приблизително 33% от донорите са в състояние да работят, а в рамките на 12 месеца - 91% от донорите са в състояние да се върнат към пълен работен ден. По отношение на финансовото бреме, средният директен финансов разход във връзка с чернодробната трансплантация за живите донори се оценява от 3660 до 5305 щатски долари.

В действителност, 7 до 12% от донорите са с понижено качество на живот след даряването в сравнение с преди това или със стойностите, намерени при контролната група. Въпреки това, проблемът с късните последствия остава все още недоизяснен.

Недостатък на съществуващата литература, също и малкият брой на извадката - 11 от 19-те проучвания (58%) включват не повече от 30 донори. Шест от тези 11 проучвания не намират разлика между донорите и контролите. Но поради малкият размер на извадката, не е ясно дали това се дължи на статистически артефакт (II тип грешка) или на истинско сходство.

В допълнение, не всички дарители, на които е предложено участие в моментните проучвания са отговорили. В 5 от проучванията степента на отговор варира от 59% до 83%. Това е важно, тъй като съществуват доказателства за отказ от участие при донори, чиито реципиенти са починали. Например, Miyagi et al. съобщават 40% отговори при донори, чиито реципиенти са починали.

Качеството на живот при донорите, преди даряване, е еднакво или значимо по-високо от това при нормалното възрастно население по отношение на всички измервани характеристики. Например, Verbees et al. докладват физическо и психическо функциониране при 47 донора преди даряването, което е с почти половин стандартно отклонение по-високо от нормата.

В същото време, според нашия обзор, са налице противоположни резултати от различни проучвания дали летален изход при реципиенти и тежки усложнения при донорите (3ст.), които оказват влияние на физическото и психическо здраве, както и на декларираната от участниците готовност да дарят отново (при положение, че всички знаят, че това е невъзможно).

Проблемна е и сравнимостта на резултатите при наличието на различните трансплантационни програми между държавите с развито трупно донорство и такива, където единствената реална възможност е живото донорство, което може да доведе до примирение със страничните ефекти и дълготрайните усложнения.

Прави впечатление и фактът, че в повечето проучвания е отчетено и наличието на допълнителен финансов товар, който остава непокрит от съответните здравноосигурителни системи.

Най-честите следоперативни симптоми след изписването за по-дълъг период от време са дискомфорт в областта на инцизията, понижена толерантност към мазни храни, диария, промяна в хранителните навици, сърцебиене и флатуленция. В тази връзка, гастроинтестиналните симптоми наподобяват тези на постхолецистектомичния синдром, като част от операцията при трансплантация от възрастен на възрастен. Други често срещани оплаквания са болка във врата и гърба, инсомния, наддаване или отслабване на тегло и промяна във външния вид, както и транзиторни замъгления на съзнанието.

Обобщението на всички тези данни от няколко публикации, които са дали подробни резултати са дадени в таблица 10 и таблица 11.

Таблица 10 - Регистрирани дълготрайни усложнения при живите донори.

Автор		Lei et al.	Chan et al.	Trotter at al.	Erim et al.
Брой		252 (84%)	30	24 (80%)	42
Сегашно състояние	Отлично Много добро Добро По лошо	89.3% 2.4% 8.3%	86.7% 13.3%	21 (87%) 3 (13%)	42 (100%)
Сравнение със състоянието преди процедурата	По-добро Същото По-лошо	88.3% 11.7% %	75%	18 (75%) 6 (25%)	38 (86%) 6 (14%)
Нови здравни проблеми свързани с даряването	Да Не		14 (46%) 16(54%)	7 (29%) 17 (71%)	4 (9.5%) 38 (91.5%)
Болка свързана с нормалната работа	Не Малка Умерена	21 (8.3%) 78 (17%)	13 (43.3%)	6 (25%)	
Бихте ли дарили отново	Да Не	99.2% 0.8%	26 (82.7%) 4 (13.3%)	24 (100%)	31 (73.8%) 8 (19.2%)
Психологическо състояние – пълно възстановяване	Да Не	78 (17%) 21 (8.3%)	12 (40%) 18 (60%)	82% 18%	38 (86%) 6 (14%)
Връщане на предишната работа	Да Не	248 (98.4%) 4 (1.6%)	21 (77.8%) 6 (22.2%)	23 (96%) 1 (4%)	42 (100%)
Среден период за връщане на работа или възстановяване			2.5месеца	2.4месеца	3.4месеца
Социална активност сравнена с предхождаща даряването	Същата Понижена	248 (98.4%) 4 (1.6%)	27 (91%) 3 (9%)	15 (63%) 9 (37%)	7
Задоволство от даряването	Да Не	223 (89.3%) 29 (10.7%)	22 (73.3%) 8 (26.7%)	23 (96%) 1 (4%)	38 (86%) 6 (14%)
Промяна във външния вид	Да Не		8 (26.7%) 22 (73.3%)	10 (42%) 14 (58%)	
Проблеми със здравето осигуряване	Да Не		1 (3%)	2 (8%)	21 (50%)

Таблица 11 - Регистрирани дълготрайни усложнения при живите донори -продължение.

Автор		Humphreville et al.	Kroencke et al.	Miyagi et al.
Брой		62 (49%)	36 (51%)	48 (71%)
Сегашно състояние	Отлично Много добро Добро По лошо	11 (10.3%) 84 (78.5%) 12 (11.2%)	4 (11%) 18 (50%) 10 (28%) 4 (11%)	44 (92%) 3 (6%) 1 (3%)
Сравнение със състоянието преди процедурата	По-добро Същото По-лошо	33 (30.8%) 70 (65.4%) 4 (3.7%)	32 (89%) 4 (11%)	47 (98%) 1 (2%)
Нови здравни проблеми свързани с даряването	Да Не	38 (35.5%) 69 (64.5%)	8 (22%) 28 (78%)	
Нови здравни проблеми несвързани с даряването	Да Не	7 (6.5%) 100 (93.5%)		
Болка свързана с нормалната работа	Не Малка Умерена	37 (34.6%) 48 (44.9%) 22 (20.6%)	29 (81%) 7 (19%)	
Бихте ли дарили отново	Да Не	104 (97.2%) 3 (2.8%)	36 (100%)	46 (96%) 2 (4%)
Психологическо състояние – пълно възстановяване	Да Не	83 (77.6%) 24 (22.4%)	32 (61%) 14 (39%)	
Връщане на предишната работа	Да Не	97 (90.7%) 10 (9.3%)	31 (85%) 5 (15%)	
Среден период за връщане на работа или възстановяване			4.5 месеца 9% - 12 м.	48 (100%) до 12 месеца
Социална активност сравнена с предхождаща даряването	Същата Понижена			48 (100%)
Задоволство от даряването	Да Не	108 (91.6%) 9 (8.4%)		46 (96%) 2 (4%)
Промяна във външния вид	Да Не		5 (14%) 31 (86%)	1 (3%) 47 (97%)
Проблеми със здравето осигуряване	Да Не			

2.5. Европейска директива

Докато при трупното донорство се проследява единствено състоянието на реципиента, в случаите на живо донорство е необходимо и допълнително проследяване състоянието на донора. Дългосрочната безопасност и възможните здравни рискове при донора, са проблеми, които в най-голяма степен се нуждаят от допълнително проучване.

Освен рисковете, свързани с извършването на изследванията за доказване доколко са подходящи за донори и с процедурата по вземането на органа, усложненията могат да бъдат от медицинско, хирургическо, социално, финансово или психологично естество. В този контекст, следва да бъде осигурено възможно най-високото ниво на защита на живите донори, част от което е тяхното дългосрочно и щателно проследяване.

Възможните следоперативни усложнения, психологически проблеми (депресия, безпокойство, постравматичен стрес синдром), промени в здравословния статус и качеството на живот в дългосрочен план, които са пряко свързани с донорството, са обект на изследване в повечето развити страни в последните години.

Това би било невъзможно без наличието на базата данни, която да се обработва със статистически методи за разкриване на съответните достоверни резултати, които да изяснят цялостната картина на живото донорство. Така възниква необходимостта от въвеждане на национален регистър на живите донори, с цел тяхното доживотно проследяване, което да позволи цялостно изучаване на всяка нововъзникнала ситуация на национално, регионално и световно равнище.

Необходимостта от последователно и дългосрочно проследяване на донорите е осъзната и залегнала и в нормативната база на Европейския Съюз. Директива 2010/53EU отнасяща се до правните уредби на страните от Европейския Съюз по отношение трансплантациите на човешки органи, изрично постановява: „Държавите-членки гарантират, че се води регистър или се документират живите донори в съответствие с разпоредбите на Съюза и националните разпоредби за защитата на личните данни и за опазване на статистическата тайна.“ (чл. 15.3) А следващата, ал.4, посочва директно: „Държавите-членки полагат усилия за проследяване на състоянието на живите донори и създават система, в съответствие с националните разпоредби, с цел идентифициране, докладване и управление на всеки инцидент, който потенциално е свързан с качеството и безопасността на донорския орган, и следователно с безопасността на реципиента, както и на всяка сериозна нежелана реакция при живия донор, която може да е породена от донорството.“

Последствие от изискванията на горната директива е създаването и изграждането на европейската програма ACCORD (Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation), чиято цел е да предложи подкрепа на страните, които все още не използват електронни бази данни или регистри, в които да се събират данните след живо донорство (бъбрек, черен или бял дроб), така че да се изгради единен, наднационален европейски регистър, който да обедини данните по проследяването на живите донори в страните от Европейския Съюз.

Националният регистър на живите донори в страни, извършващи трансплантации от живи донори, е национална база данни на хората дарили орган или анатомично обособена и функционално пълноценна част от него за извършване на органна трансплантация. Целта е про- и ретроспективното проследяване на тяхното физиологично и психично здраве и качество на живот, както и разкриване на евентуалните дългосрочни последици и усложнения, независимо от това в кое лечебно заведение биха попаднали (много донори не се връщат никога в трансплантационния център, особено при негативни за реципиента резултати).

Що се отнася до България, никъде на официалния сайт на ИАТ няма изрична регистрация на живите донори по години. Няма данни и за броя на лицата, изследвани за потенциално живо донорство, причините за тяхното отхвърляне и броя на одобрените, но впоследствие отказали донорство. Също така, липсва статистика за случаите, при които процедурата е прекратена поради технически трудности след експлорацията или поради причини, като повишен риск за живота на донора (а такива случаи има). Подобни обстоятелства по закон трябвало да се докладват в 7 дневен срок, а цялата свързана с тях документация да бъде изпращана в ИАТ (чл. 15б от Закона за Трансплантация на Органи, Тъкани и Клетки)

В регистрите на ИАТ липсват официални данни, както за усложнения, така и за смърт при живите донори, въпреки че според сега съществуващата законово-нормативна уредба: „Лечебните заведения са длъжни да съобщят на Изпълнителната агенция по трансплантация в 7-дневен срок от установяването на всички сериозни нежелани реакции или сериозни инциденти, когато те са резултат от вземане, присаждане, осигуряване, експертиза, характеризирание, обработка, преработка, съхраняване предоставяне и/или транспортиране на органи, тъкани и клетки, предназначени за трансплантация, наблюдавани по време на трансплантацията и след нея при донора и реципиента, и са свързани с тяхното качество и безопасност.“. (Закон за Трансплантация на Органи, Тъкани и Клетки, Чл. 15б). А информацията за състоянието на

живите донори следва да бъде съхранявана от самите лечебни заведения (чл. 15д, *ibid.*) Това е крайно недостатъчно за изчерпателното проследяване на живите донори.

На база на изложените факти и съгласно европейските изисквания, се налага създаването и въвеждането на национален електронен регистър на всички живи донори в Република България. Той трябва да се обслужва и да бъде задължение на ИАТ. В досега действащата нормативна уредба на агенцията, проследяването на донорите е задължение на трансплантационните центрове на 3, 6, 12 месеца; след това веднъж годишно, като никъде не се споменава кой контролира спазването на това изискване. На практика, ИАТ не разполага с организирана и изчерпателна информация за състоянието на живите донори до момента, както и с евентуалните случаи на смърт и усложнения при тях. Докато във всички държави, в които е застъпено живото донорство, се извършват регулярни мултицентрични проучвания, с които да се установят процентите морбидност и, евентуално, смъртност, при донорите на бъбрек и дял от черен дроб, в България такива изследвания никога не са извършвани.

2.6. Донорски адвокат

След широкото огласяване на донорска смърт през 2002 в New York една от препоръките направени от UNOS (Comitte on Living Donor Liver Trnsplantation), ACOT (Secretsry of Health and Human Survices Advisory Committee of Organ Transplantation) и New York State Health Boards е наличие на донорски застъпник за всеки кандидат-донор на черен дроб.

Първоначално ролята му е формулирана като: „ да представлява и съветва донорът, както и да е сигурен, че се прилагат и спазват приетите етични принципи на практика при осъществяването на трансплантация от жив донор“. Негово основно задължение е да помогне на донора да разбере процеса, процедурата, риска и ползата от живото донорство и да защитава интересите и благоденствието на донора (ACOT).

В международен план първата стъпка е направена на форума в Амстердам – Amsterdam Forum on care of the live kidney donor където Ethics Committee of the Transplantation Society предлага няколко препоръки включително и наличието на донорски адвокат, който да защитава здравето и благополучието на донора и да е независим от екипите грижещи се за реципиента, за да се избегне конфликт на интереси.

Следващата крачка е направенана на форума във Ванкувър, където Ethics Group of the Vancouver Forum дефинира отговорностите на трансплантационния екип извършващ всички видове трансплантации от живи донори. Те трябва да въведат процедурни защиты, които да гарантират :

- Сигурността на донора
- Да гарантират разбираемостта му за процеса
- Да гарантират автономността му при вземане на решение.
- Един от основните компоненти е наличието на медицински професионалист, които е ангажиран само към донора, и няма директен контакт с реципиента „ie, donor advocacy“.

На форума в Инстанбул се приема Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism, където се казва, че всички донори трябва да минат през щателна психологическа оценка.Трябва да се изключват всякакви случаи на :

- Потенциална принуда
- Липса на респект към автономността на донора
- Некомпетентност за информирано съгласие
- Липса на достатъчна информираност.

Всичко това заляга в Европейска Директива 210/45 на ЕС и последвалия Action Plan 2009-2015. В Английското ръководство UNITED KINGDOM GUIDELINES LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION (2015) е постановено:

- Всеки жив донор в светлината на добрата медицинска практика, всеки кандидат за жив донор трябва да има подходящо квалифициран независим съветник или защитник (адвокат).

- Той не трябва да е свързан с медицинския екип на реципиента, а да защитава единствено и само интересите на донора:
- Да помогне на донора да вземе наистина информирано и автономно решение.
- Да отговаря на всички негови въпроси относно процедурата.
- Да наблюдава и помага за преодоляване на усещането за безпокойство или депресивни състояния.

Отделно от донорския защитник се назначава и донорски адвокатски екип от :

- Независим медицински консултант – лекар
- Опитен трансплантационен координатор – лекар или сестра.
- Психиатър
- Социален работник

Ролята на донорския адвокатски екип е :

- Да защитава и поддържа добро физическо състояние, здраве и благополучие на донора.
- Да гарантира, че донорът е напълно, адекватно и обективно информиран, за да може да вземе информирано решение.
- Да е сигурно, че процесът на оценка на донора следва всички стъпки на приетия протокол и съответства на добрата медицинска практика.

Специалистите от екипа трябва да са наясно с особеностите на чернодробните заболявания, както и с естеството на трансплантационния процес, но да са независима част от екипа извършващ, както трансплантацията на реципиента, така и експлантацията при донора.

Всеки един от посочените специалисти трябва да напише писмен доклад до екипа извършващ преценката и евентуалната процедура при донора, когато са на лице следните изисквания:

- Донорът е максимално, обективно и конкретно спрямо опита на центъра информиран за естеството на заболяването на реципиента, възможностите за лечение и успеваемостта на трансплантацията като такава, рисковете за него от морбидност и смъртност, рисковете за реципиента, процентът усложнения, времето за възстановяване.
- Донора не е обект на насилие, изнудване и дарява доброволно без да преследва материален интерес.
- Донора има достатъчно психичен и емоционален потенциал да преодолее негативните ефекти от процедурата, както и възможен неблагоприятен изход при реципиента.
- Само при наличието на пълен консенсус на всички членове, че горните изисквания са налице, процедурата може да продължи.

При психологическата оценка най-важните моменти са:

- Да се идентифицират потенциалните донори, които трябва да се изключат от процеса по чисто психологически причини.
- Да се идентифицират тези кандидати, които след това ще се нуждаят от по-голяма подкрепа.
- Да се потвърди капацитета им за взимане на информирано решение.
- Да се изясни мотивацията им за донорство

2.7. История и състояние на чернодробните трансплантации в България

Първата чернодробна трансплантация в България е направена на 18.11.2004г. в УБ“Лозенец“ от екип на болницата – проф. Л. Спасов, д-р В. Пъшев, д-р П. Михайловски, д-р В. Маринов, м.с. С. Василева и с участие на проф. М. Малаго, от жив донор - от възрастен на дете. Следващите три трансплантации са също от жив донор, като последната е извършена само от екип на болница „Лозенец“. В това отношение България е една от малкото държави и единствена в Европа, която стартира трансплантационната си

програма от жив донор. Причините и обяснението на този факт са много, но не са обект на анализ от настоящия труд.

През 2005 г. е направена първата чернодробна трансплантация от трупен донор от проф.д-р В. Димитрова в УМБАЛ „Александровска болница“, а след две седмици и от проф.д-р Л. Спасов в УБ“Лозенец“.

Първата чернодробна трансплантация от трупен донор по така наречената Split-liver техника с разделяне на черния дроб на две и трансплантиране едновременно на възрастен и на дете е направена от проф.д-р Л. Спасов в УБ“ Лозенец“ през 2006г.

Първата чернодробна трансплантация от жив донор - от възрастен на възрастен е направена от проф. Н. Владов във ВМА през 2009г.

Първата ретрансплантация е направена от проф. Н. Владов във ВМА през 2012г.

На таблицата и графиката са представени данни за извършените в България чернодробни трансплантации по данни на ИАТ (Изпълнителна Агенция по Трансплантации).

Таб. 12 Чернодробни трансплантации в България по години.

Данни по години	Чернодробни трансплантации от трупен донор	Чернодробни трансплантации от жив донор
2004		1
2005	3	5
2006	9	1
2007	6	1
2008	5	4
2009	9	4
2010	13	2
2011	3	3
2012	2	2
2013	7	
2014	18	1
2015	15	1
2016	10	2
До 09.05.2017	4	1
Общо до момента	104	28

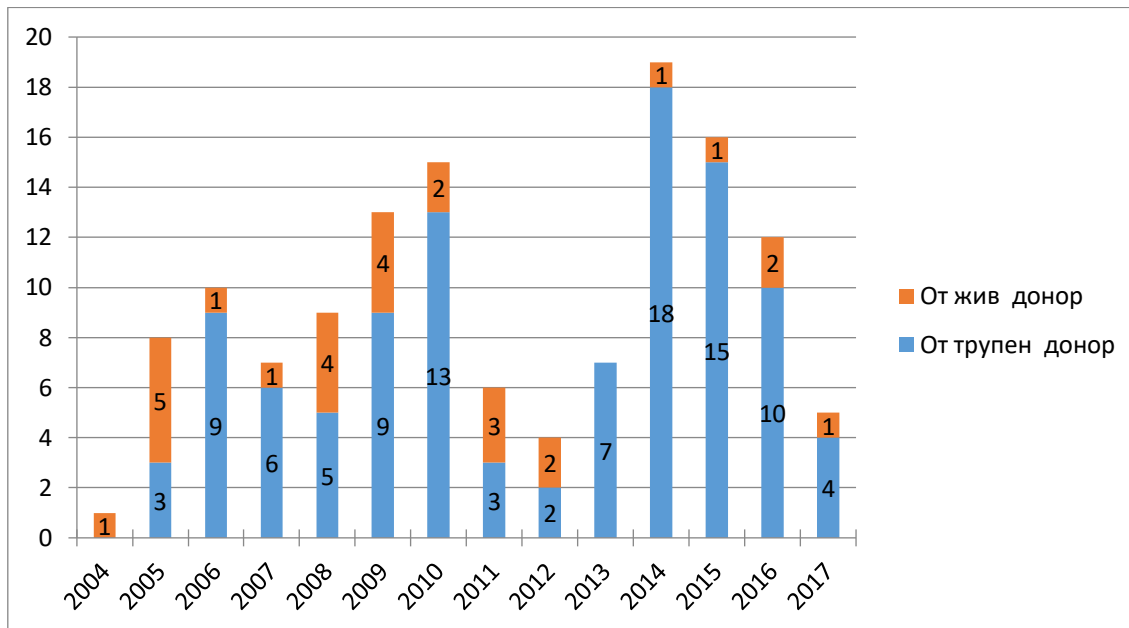
Интересна е графиката на чернодробните трансплантации от жив и трупен донор през същият период от 2004г. до 2017г. Наблюдават се няколко интересни факта:

Рязък спад в броя на трупните донори през 2011г, 2012г.и изравняването им със живите донори при положение, че вече 5 години системата работи и би трябвало да е изградена.

Прогресивно намалява както бройката, така и процентът на живите донори през всичките години, като достига 4-5% какъвто е и в Европа.

Всички трансплантации от жив донор, с изключение на 2 са извършени на пациенти под 18 годишна възраст, като общият брой педиатрични пациенти е 30, тъй като в четири случая е извършена трансплантация от трупен донор на пациент под 18 годишна възраст. Един случай е по техниката split liver, един – трансплантация на графт с редуциран обем и при два от случаите се касае за пациенти на възраст близка до навършване на пълнолетие и е присаден цял орган. Две трансплантации от жив донор са извършени на възрастни реципиенти.

Фиг. 1 Чернодробни трансплантации 2004 – 09.05.2017г.



Към 09.05.2017 от 132 трансплантации - 28 са извършени от живи донори, което представлява 21% от трансплантациите.

3. ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е:

Да се разработи единен протокол за оценка на кандидатите за живи донори при чернодробни трансплантации на деца, основаващ се на базата на сега действащите правови и нормативни изисквания, даващи възможност за извършване на тази дейност в лечебните заведения в РБ.

Основни приоритети са:

- сигурността на донора.
- осигуряване на оптимално подходящ графт за реципиента.
- да се спести време и ресурси на програмата.
- да се определи последователността при извършване на процедурите, от по-малко инвазивни и изискващи време процедури към по-големи такива.

4. ЗАДАЧИ

За постигане на тази цел си поставихме следните основни задачи:

1. Разработване на методика за здравно-медицинска оценка на кандидат донора.
2. Разработване на методика за анатомична и функционална оценка при избор на КД
3. Анализ на резултатите от психологическата, медицинската, анатомичната и функционалната оценка на кандидат донорите.
4. Да се установят изследванията и процедурите, при които се разкрива най-голям процент неподходящи кандидат донори – основна причина за отпадане от процедурата.
5. Документиране резултатите от процедурата за избор на донор – процент усложнения, време на възстановяване и извършване на статистически анализ на получените данни.
6. Сравнителен анализ на получените резултати с данните от международната практика.

5.МАТЕРИАЛИ

5.1 Кандидати за донорство

За извършването на 23 трансплантации от жив донор са изследвани 89 потенциални кандидати за живи донори на средна възраст 29,1г (SD=5.75), минимална 17г (по време на извършването на скрининга, при самата процедура, имат навършени 18г.), максимална 56г.

От тях 88 са в кръвна родствена връзка, 46 от жените са биологични майки, една е осиновителка и една – баба (42 годишна), 34 от мъжете са бащи, 5 – вуйчовци, 2 – първи братовчеди. При извършените 23 трансплантации, 4 донори са бащи, 15 – майки (включително в единия случай на осиновяване), 2 – вуйчовци, 1 – братовчед и 1 – баба. Одобрените са 23-ма, всички от които са станали донори. От тях 11 са мъже и 12 са жени в следните родствени връзки: 8 бащи, 11 майки, 1 братовчед, 1 чичо, 1 вуйчо и 1 баба.

Реално кандидатите са повече от 89, но една част от тях отпадат още по време на предварителните разговори, при които е установено по анамнестични данни, че има несъответствие в кръвните групи или други фактори (психологични или неформален отказ). За съжаление, не разполагаме с никакъв доказателствен материал за тези случаи, освен вербална информация. По тази причина, тези случаи са изключени от изследването. За съжаление, това е и една от причините да няма нито един отпаднал кандидат по кръвнорупово несъответствие в хода на статистическата обработка, каквито реално има по време на предварителните разговори, но данните са само анамнестични и не са документирани.

По отношение на кръвните групи на донорите, те съвпадат с тези на реципиентите. Това е императивен фактор, който на практика се определя от реципиент. Така разпределението на донорите по кръвна група съвпада с това на реципиентите. От тях кръвна група А – 11 (40,7%), група В – 6(22,2%), група О – 5 (18,6%) и група АВ – 1 (3,7%).

Двама родители веднага са заявили предварително преболедуван хепатит В, като те са включени в тази група поради наличие на епикризи от други лечебни заведения.

5.1.1. Възрастови и антропометрични данни на кандидатите

Възрастовите и антропометрични данни на кандидатите са представени в табл. 13.

Табл. 13 – Възрастови и антропометрични данни

		Кандидати Жени -48	Кандидати Мъже -41
Възраст (г)	Средна	28.2	30,1
	Минимална	17	22
	Максимална	46	56
	Стандартно отклонение	5,86	5,50
	95% CI	26,00 – 29,25	28,38 - 31,85
Ръст (см)	Мин.	163	175
	Макс.	175	188
	Средно.	170	180,9
	95% CI	169-171	179,7 – 182
	Стандартно отклонение	3,04	3,5068
Тегло (кг)	Мин.	56	78
	Макс.	78	101
	Средно.	68,15	88,45
	95% CI	66,2 – 70,0	86,9 – 90,0
	Стандартно отклонение	5,89	4,85
BMI	Мин.	20,7	24,6
	Макс.	25,6	30,8
	Средно.	23,5	27,01

	95% CI	23,0 – 23,98	26,47 – 27,54
	Стандартно отклонение	1,53	1,67

5.1.2. Лабораторни показатели на кандидатите

Данните от кръвната картина и биохимията на всички кандидати са представени в табл. 14

Таблица 14 - Лабораторни показатели на кандидатите

Показатели	Кандидати			
	Мин.	Макс.	Средна	SD
Хемоглобин	119	146	129,61	8,66
Хематокрит	0,319	0,456	0,3808	0,039
Еритроцити	3,34	5,45	4,33	0,519
Левкоцити	4,97	13,2	8,2886	2,477
Тромбоцити	166	398	313,347	57,72
INR	0,92	1,30	1,0955	0,105
ABC / АРТТ	31,4	38,7	34,6091	2,179
Фибриноген	3,38	4,22	3,6325	0,228
Общ белтък	59	73	65,1	4,357
Албумин	41	54	47,75	4,13
Билирубин -Т	4,0	17,7	8,4456	3,218
Билирубин -Д	1,7	5,6	3,0955	1,181
SGOT	11	48	20,6825	9,483
SGPT	4	60	20,6190	13,77
GGT	17	93	40,6522	24,12
ALKP	29	122	61,875	26,43
AMYL	41	90	55,2973	12,01
CHOL	2,9	8,2	4,5822	1,131
MG	0,7	0,97	0,858	0,077
PHOS	0,88	1,2	0,9844	0,077
TRIGL	0,81	2,2	1,1978	0,133
CRP	0,5	28	3,8934	4,63
Уреа	3	8,2	4,44	1,176
Креатинин	42	90	64,144	11,29

6. МЕТОДИКА

В основата на всяка методика за оценка и подбор на подходящите за донори от всички кандидати е наличието на единен протокол включващ в себе си няколко фази. Отделно от това има специализирани протоколи за някои от изследванията или инвазивните манипулации, необходими за мултидисциплинарната комплексна оценка на кандидатите за донори.

6.1. Протокол за оценка на кандидатите за живи донори

6.1.1 Необходимост от протокол

В Европейския съюз този въпрос е решен с Европейска директива **DIRECTIVE 2010/45/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation**. Тя задължава всички страни членки да приведат своите практики със стандартите определени от нея и гласувани в съвета на Европа.

Новите стандарти изискват всички центрове да имат протоколи по отношение на всички фази на донорския процес и веднъж приети те трябва стриктно да се съблюдават. Стандартите изискват и всички трансплантационни програми включващи живи донори да имат напълно запознат и добре осведомен професионалист, който е независим от медицинския персонал, непосредствено ангажиран с потенциалния реципиент, който да защитава единствено интересите и нуждите на донора.

Изисква се и писмена информация за естеството, рисковете, ползите, възможните усложнения и преживяемостта след процедурата, както за донора така и за реципиента. Последната информация трябва да бъде налична и прочетена, разбрана от потенциалните донори с цел вземане на решение от тяхна страна.

Не съществува универсално приет протокол за изследването на донора, нито универсални критерии за оценка на това дали един донор е подходящ или не. Няма и универсална оценка на баланса между риска на донора спрямо ползата за реципиента. Съществува консенсус за това, че оценката трябва да докаже физическото и психично здраве на донора, възможността да разбере естеството на процедурата, мотивацията (да не е обект на принуда или комерсиални интереси), и донорският черен дроб да е здрав, с подходящ обем и анатомия.

Консенсус има и за факта, че изследването на донора е една от най-критичните части за успеха на процедурата, както и че здравето и безопасността на донора са на първо място. Не се допускат никакви изключения от това правило, независимо какви ще са последиците за реципиента дори и неговата смърт.

За да изпълни тези изисквания, всеки трансплантационен център изработва и утвърждава необходимите общ и отделни, специфични протоколи, съобразени с добрите практики и националното законодателство на отделните държави.

6.1.2 Структура на протокола:

Както подчертахме, не съществува универсално приет протокол за изследването на донора, както и универсални критерии за оценка на това дали един донор е подходящ или не. Като следствие на този факт, различните протоколи на различните трансплантационни програми имат различна структура, брой фази и задължителни или препоръчителни, при определени обстоятелства, изследвания и процедури (HLA - типизиране, чернодробна биопсия и др). Пример за такива различия е представен на табл. 15.

Отделно, разликите във възможностите на апаратурата за образна диагностика и в характеристиките между магнитно-томографското и компютърно-томографското изследване прави възможно използването на различни методики от отделните центрове при изключително важната образна диагностика. Това може да се види на представената сравнителна таблица за различните протоколи на няколко отделни центрове. В процеса на самата работа, протоколите също търпят промени.

Табл. 15 – Разлика в броя на фазите и вида на изследванията в различните фази при различните протоколи.

Автор	Brandhagen et al.	Valentin-Gamazo et al.	Nadalin et al.	Marcos et al.	Nadalin et al.	Trotter et al.	Tamura et al.	El-Metini et al.
Фази	3	5	5	4	5	3	3	3
СТ	По избор фаза 2	Фаза 2	Фаза 2	Не	Фаза 2	Не	Фаза 2	Фаза 3
MRI	По избор фаза 2; Фаза 3	Не	Не	Фаза 2	Не	Фаза 2	Не	Фаза 3
Биопсии	Фаза 3	Фаза 2	Фаза 4	Фаза 2	Фаза 2	По избор фаза 3	По избор фаза 3	Фаза 3
НВс	Неясно	Фаза 1	Фаза 1	Фаза 1	Фаза 1	Не	Неясно	Фаза 2
HLA	Неясно	Фаза 5	Не	Фаза 2	Фаза 5	Не	Фаза 3	Не
Хепатит В ваксина	Неясно	Фаза 5	Не	Не	Не	Не	Не	Не

Автор	Brandhagen et al.	Valentin-Gamazo et al.	Nadalin et al.	Marcos et al.	Nadalin et al.	Trotter et al.	Tamura et al.	El-Metini et al.
Автохемотрансфузия	Неясно	Фази 3, 4	Фази 3, 4	Фаза 4	Фази 3, 4	Не	Не	Не

Тъй като, основна задача е изработването на единен протокол за изследване на кандидатите за живи донори, ние сме се ръководили от световния опит и от конкретните възможности, с които разполагаме като база и човешки фактор. Последните два фактора са ограничаващи, което ни е наложило възприемането на по-консервативен и рестриктивен подход по отношение на две или повече относителни противопоказания.

За подбора на „идеалния донор“ във всяка ситуация, в тази дисертация е разработен Протокол за оценка на потенциални живи донори, който включва три фази със задължителен набор от изследвания.

При част от кандидатите се налага да се правят и допълнителни изследвания и консултации (няма ограничение във вида и броя на изследванията, които биха се наложили допълнително в процеса на одобряване на кандидат-донорите).

6.1.3. Основни фази в структурата на протокола:

6.1.3.1. Фаза 1 – Запознаване на семейството с естеството на заболяването и първоначална психологическа оценка на КД.

Тази фаза е подготвителна. Тя започва със запознаване на семейството с естеството на заболяването, прогнозата, възможностите за лечение, включващи и чернодробната трансплантация, като възможност. Дискутират се вариантите за трансплантация от жив родствен донор. Провежда се консултация с психолог за емоционален скрининг и емоционална връзка с реципиента. Прави се възрастов скрининг, като за подходящи се считат лица между 18 и 60г.

В хода на дискусиата се събират и анамнестични данни за АВО кръвногруппова принадлежност, информация за хепатитни и HIV – инфекции, както и за придружаващи и минали заболявания и оперативни интервенции.

В периода 2005-2016г. в Университетска болница „Лозенец“ е провеждана диагностична и консултативна работа с потенциални донори по критерии, базирани изцяло на клиничната практика.

Параметрите, по които изследваме и проследяваме случаите, са следните:

1. Реалистичност и критичност на представите и очакванията на потенциалния донор относно предстоящата трансплантация, равнище на информираност, отношение към болничната институция.
2. Реалистичност и критичност на представите и очакванията на потенциалния донор по отношение на неговата собствена операция. Капацитет да интегрира психически различните възможни изходи и перспективи, рисковете, темата за смъртта и проекциите на бъдещето.
3. Психично инвестиране на реципиента – в повечето случаи на детето, равнището на ценност и значимост, което носи за донора и за семейството.
4. История на взаимоотношенията в семейството - степен на близост, взаимност и взаимозависимост. Индивидуални различия и зони на конфликт, критични периоди, ниво на привързаност и др.
5. Минал психотравматичен опит - психотравматични събития в личната история на потенциалния донор, в историята на семейството и равнище на справяне с тях.
6. Личностни особености на потенциалния донор – невротичен потенциал (по психодинамичната парадигма), стабилност на идентитета, равнище на самооценката, комуникативни умения, адаптивни възможности, копинг-стратегии за справяне с дистреса, толеранс към фрустрация и тревога, устойчивост в трудни и критични ситуации, ефективност на подкрепящите системи и др.

7. Мотивация за донорство – рационални и емоционални, съзнавани и неосъзнавани мотиви, механизъм на вземане на решение и фактори, които влияят върху процеса на вземане на решението.

На какво равнище (етап) е взето решението за донорство:

- рационално
- емоционално
- интегрирано.

За извършване оценка на посочените параметри е разработен специален протокол от доц. Румяна Крумова-Пешева - психолог, който включва набор от тематични въпроси, заключение и препоръки.

Психологическата оценка съдържа характеристика на потенциалния донор по посочените критерии. Завършва със заключение, състоящо се от диагностична и прогностична част. Диагностичната част описва кандидата по отделните параметри. Прогнозата се отнася до евентуални емоционални реакции, поведения и рискове, които могат да се очакват.

6.1.3.2. Фаза 2 – Клинична и функционална оценка на КД

На този етап формално започва пълното медицинско изследване на кандидатите с приемането им в лечебното заведение и издаване на „история на заболяването“ или издаване на амбулаторна карта, ако изследванията се извършват амбулаторно.

Задължително сме изисквали:

- Спиране на тютюнопушенето.
- Спиране на орални контрацептивни медикаменти.
- Спиране употребата на аспирин и други противовъзпалителни медикаменти.
- Спиране употребата на алкохол.

След попълването на паспортната част и подписване на информираното съгласие от страна на кандидатите се снима подробна анамнеза и статус, измерват се ръст и тегло, и се провежда пълен медицински преглед, който да изключи наличието на остри и хронични заболявания с повишен оперативен риск.

Във фаза 2 отново се провежда консултация с психолог или психиатър за оказване на психологическа подкрепа. Изключва се възможността за принуда или финансова облага. От този момент работата с психолога продължава през целия процес на изследване до извършване на процедурата и непосредствено след нея. Като в случая той се явява и донорски застъпник, чиято цел освен психологическата оценка и емоционалния статус на кандидатите за донорство, включва и следните задължения:

- Разясняване естеството на заболяването на реципиента с всички възможни алтернативи за лечение;
- Разясняване на естеството на процедурата за донора и всички възможни усложнения при изследването му и извършване на процедурата;
- Разясняване на успеваемостта, усложненията и смъртността при извършването на трансплантацията за реципиента;
- Разясняване на донора, че той по всяко време може да се откаже, както и че при наличие на подходящ трупен донор, процедурата се прекратява.

Работата на психолога включва и отговор на всички въпроси, поставени от донора, като при необходимост, той може да се консултира и с други специалисти. Психологът (или друг компетентен специалист, по желание на донора) защитава единствено и само интересите на донора, като следи за стриктното спазване на всички процедури и е независим от трансплантационните екипи, извършващи експлантацията и трансплантацията.

Негови основни задачи са :

- Да прецени дали кандидатите са способни да вземат самостоятелно решение

- Да прецени дали имат реалистична представа и достатъчна информация относно трансплантацията на реципиента и рисковете за донора.
- Да прецени основните мотиви за донорство (дали не е обект на принуда или финансова облага).
- Да прецени подкрепата, която получава от семейството и близките дали тя е достатъчна или напротив - има сериозни разногласия.

Той има право да спре процедурата, ако прецени, че има натиск върху донора, финансова облага или неразбиране естеството на процеса от страна на донора, което поставя под въпрос взимането на информирано решение (този термин в този случай се предпочита пред традиционното „информирано съгласие“).

За получаване на информирано решение има изработен специален протокол като информацията за процедурата се предоставя в устен и писмен вид (*приложение № 2*), което се подписва от кандидата, лицето, което го предоставя и свидетел.

Провежда се пълен медицински преглед, който да изключи наличието на остри и хронични заболявания с повишен оперативен риск.

Задължително е да се регистрират нормални показатели на:

- кръвна картина (хемоглобин, еритроцити, левкоцити, тромбоцити)
- чернодробна функция (SGOT /AST, SGPT/ ALT, GGT, AP, общ и директен билирубин, Fe и феритин)
- бъбречна функция (урея, креатинин, пикочна киселина електролити)
- хемостаза (APTT, PT, фибриноген, фактор V, VII, VIII, AT-3, Protein C и S)
- липиден профил (холестерол, LDL, HDL, триглицериди)
- ензими (LDH, CPK)
- туморни маркери (α FP, CEA, CA-19, CA-15-3, PSA)

Всеки положителен резултат на туморните маркери за нас е абсолютна контраиндикация за донорство и автоматично превръща кандидата в потенциален пациент.

- маркери на хуморалния имунитет (IgG, IgM, IgA) Lues, toxoplasmosis
- тиреоидни хормони (T3, T4, TSH)
- вирусология за HIV, HBV, HCV, CMV, EBV.

В нашите конкретни условия и възможности смятаме, че всички споменати вирусологични изследвания с положителен резултат са абсолютна контраиндикация за донорство.

- нормални показатели на кръвното налягане
- напълно контролирана медикаментозно хипертония с един или два медикамента, се счита за относително противопоказание ако няма данни за засягане на други органи и системи.
- ЕКГ, ехокардиография, ВЕТ, Ro-графия, ФИД, вело, ергометрия
- коронарография – при възраст над 45г, диабет, хипертония, тютюнопушене, хиперхолестеролемия, фамилна анамнеза или патологични данни от предходните изследвания.
- ехография на коремни органи и черен дроб.

Считаме ехографията за скрининг за чернодробна стеатоза. Получените данни, съпоставени с чернодробните функционални тестове са важен ориентир при следващата фаза на изследване.

- микробиологични изследвания – урокултура, копрокултура, гърлен и носен секрет.

Всякакво носителство или данни за инфекция са относителни противопоказания, които могат да прераснат в абсолютни.

- Провеждат се консултации със стоматолог, хирург, дерматолог, акушер-гинеколог (цитонамазка, влагалищен секрет, тест за бременност, въпреки отрицателната анамнеза).
- Правят се КАП и проба на Mantoux.

По принцип, няма ограничения във вида и броя изследвания в тази фаза. Ако обстоятелствата го налагат, извършват се и допълнителни изследвания. Такива могат да бъдат:

- При наличие на болест на Wilson се наложи пълен генетичен анализ на двама родители, като за донор се избира майката с нормален генотип.
- Друго подобно заболяване е болест на Argille, където при родителите може да има хетерозиготен генотип, който го прави неподходящ за донор.
- Alpha-1 Antitrypsin недостатъчност -генетично изследване за PIZZ фенотип, при който има вероятност за 30% развитие на чернодробна цироза в бъдеще.
- При увеличен серумен феритин и увеличена сатурация на трансферин се изследва HFF генотипа за хетерозиготност по C282Y и/илиH63D, като чернодробната биопсия е задължителна за чернодробно заболяване. При наличието на хемохроматоза изследването за донорство се прекратява.

6.1.3.3. Фаза 3 - Образна диагностика и други инвазивни изследвания.

Това е фазата на образните изследвания (СТ и/или MRI) с цел оценка на потенциалния графт. Изключва се наличието на лезии, документират се адекватен обем, както за донора, така и за реципиента; чернодробната съдова и билиарна анатомия, както и състоянието на чернодробния паренхим (стеатоза).

При необходимост, а също и при наследствени заболявания в съображение влиза и чернодробната биопсия (BMI>30, анамнеза за употреба на алкохол, HBs+, при HBs-; фамилна анамнеза за метаболитни заболявания).

6.2. Анатомични критерии на черния дроб

Сегментната анатомия на черния дроб е добре описана от Couinaud и се използва за създаването на функциониращ интактен графт. Според номенклатурата на Couinaud, черният дроб се разделя на 8 сегмента и 3 сектори, според хепаталните вени. Левият латерален лоб обхваща 2 и 3 сегмент и е около 15-20% от масата на черния дроб при възрастни, което го прави оптимален за трансплантации при деца. С добавянето на 4 сегмент – целия ляв лоб става около 40% от масата на черния дроб и става подходящ за по-голям реципиент. Целия десен лоб е с маса около 60% и е подходящ за възрастни, даже с по-голяма телесна маса от тази на донора.

Много изследвания показват възможността на черния дроб да регенерира, когато е поставен в „голям“ реципиент. Ако обаче големината на графта е прекалено малка може да се получи прогресивно увреждане водещо до остра слабост и смърт на реципиента - синдромът small for size. Счита се, че графт по-малък от 50% от големината на нормален за пациента черен дроб може да доведе до лоша функция и увеличен риск от усложнения.

6.3. Образни изследвания

В третата фаза на изследване на потенциалните живи донори се включва и образната диагностика от компютър-томографското изследване (СТ) и ядреномагнитния резонанс (МР). Чрез тях се изяснява състоянието на чернодробния паренхим, васкуларната и билиарна анатомия, обемите на потенциалния дял, които се оказват основна причина за отхвърляне на достигналите до този етап кандидати. Акуратното верифициране на съдовата анатомия, паренхимните лезии и билиарната система е основен фактор за намаляването на риска от процедурата и за плана на оперативната интервенция.

При всички е използвано трифазно мултидетекторно компютъртомографско изследване с йодоконтрастен материал за изобразяване на артериалната, порталната и хепаталната венозна система. Информирано съгласие е взето след подробно разясняване на естеството на изследването, възможните странични ефекти, степента на лъчелечението и получената доза лъчение. При нито един от тях не е наблюдавана странична реакция от алергичен тип към контрастната материя.

Времето на изследване не е засечено при всички кандидати (първите 11), но с развитието на протоколите за изследване на кандидати за живи донори, изследването при останалите е извършено в рамките на 22-35 минути (средно 28 ± 3.2).

Мануалното планиметрично измерване на обемите на слаидове през 1мм е едно от най-точните и е рутинно използвано всеки път, когато няма други видими противопоказания и аномалии, но времето за извършването му е между 2 и 4 часа. И в повечето случаи включва двама специалисти по образна диагностика.

Първоначалната преценка е извършвана от два отделни екипа от хирург и специалист по образна диагностика, като всеки един от тях е с дългогодишен опит по отношение на тази фаза от процедурата.

Окончателната оценка по отношение на данните от образната диагностика се взема от двата екипа с абсолютен консенсус на този етап от преценката.

За целта на изследването е изработен специален протокол съобразен с целта на изследването и възможностите на апаратурата, с която разполагаме.

Мултидетекторния СТ протокол е изготвен в Болница „Лозенец“, с апаратура на Дженерал Електрик – табл. 16.

Табл. 16 - Параметри на СТ протокола изготвен в УБ „Лозенец“

Параметър:	Four Detector	
Row Scanner		
Tube voltage (kVp)	120-140	
Tube current (mAs)	150 -180	
Matrix	512	
Pitch(mm)	6	
Rotation time(sec)	0.5	
Selection collimation (mm)	4	1
Reconstruction increment (mm)	1	
Effective section thickness (mm)	0.6	

За контраст е използван Ioroamiro 100-150ml в зависимост от телесното тегло, инжектиран посредством Medrad инжектор в кубиталната вена, непосредствено преди процедурата. За билиарната система сме използвали Biliscopin 50ml, инжектиран 1 час преди процедурата.

И при двата контрастни материала са направени алергични проби, като в 5 от случаите се наблюдават умерени вегетативни реакции, свързани с тахикардия, топли вълни и дискретно чувство на задух. В един от случаите се наложи прилагането на 250 mg Urbason. За оценка на чернодробния паренхим сме сравнявали плътността в Хеншелови единици. Приели сме в нашия протокол, суспекция за стеатоза при разлика по-голяма от **10HE** в плътността между черния дроб и слезката и плътност по-ниска от **50HE** за черния дроб, както и промяна в плътността на паренхима по-голяма от **10HE** в различните сегменти – данни за петниста стеатоза.

На 18 кандидат донори е направено допълнително ядреномагнитно изследване с цел визуализиране на билиарната система, наложило се поради технически проблеми с билиарния контраст за СТ, след подробно разяснение на процедурата, липса на противопоказания и получаване на информирано съгласие.

Билиарната анатомия е визуализирана с МР на фирмата Дженерал Електрик, по протокол със следните параметри: - табл 17.

Табл. 17 - Параметри на ЯМР протокола изготвен в УБ „Лозенец“

Parameter	Cholangiopancreatography
Imaging delay(min)	None
Repetition time	2800 – 3300
Echo time (msec)	900 – 1100
Flip time (degrees)	0
Field of view (mm)	400
Effective section thickness (mm)	60
Orientation Coronal	oblique
Matrix	160 - 256

При ЯМР, стеатозата се оценява с Dual Echo (in out phase).

Основните акценти на протокола за образна диагностика, включват:

1. Състояние на чернодробния паренхим и наличието или липсата на огнищни лезии. С оглед на предварителния ехографски скрининг, може да се каже, че локалните и дифузни промени на този етап са много малко и имаме само един случай на казуистика (калцифицирана ехинококова киста). Останалите находки, като малки чернодробни кисти, хемангиоми или възли, са били обект на изследване не само от гледна точка за донорство, но и диагностициране на заболяване при кандидатите.
2. Артериална анатомия – варианти.
3. Портална анатомия – варианти
4. Анатомия на хепаталните вени – варианти
5. Обеми:
 - Обем на частта за реципиента
 - Обем на частта за донора
6. Придружаващи находки и заболявания на други коремни органи

6.4. Обработка на резултатите

Статистическата обработка на резултатите е извършена с лицензиран софтуер за статистическа обработка за медицински изследвания Med.Calc версия 12.

При числените данни е използван вариационен анализ, като се определя максимална, минимална и средна стойност, стандартно отклонение и 95% CI. За сравнение на данните от една група е използван t-test, за сравнение на 2 групи pariet simple t – test или Wilcoxon signed ranks test, когато са свързани и Wilcoxon ranc sum test или independet simple t – test, когато двете групи са независими. За повече от 2 групи е използван ANOVA Kroskal-Wallis test.

За категорийните данни, е използван McNemar's test, когато имаме две свързани по между си групи от данни и Chi-squared test и Fisher s exact test, когато двете групи не са свързани по между си.

За определяне на зависимостите между отделните данни е използван корелационен анализ, а за 3 и повече е извършен мултикорелационен анализ.

За нормално разпределение на числените данни, е използван D'Agostino-Pearson test for Normal distribution и ако той доказва нормално разпределение, тези данни не са логаритмувани, с изключение на случаите, в които се налага сравнение с логаритмувани такива.

7. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОЦЕДУРАТА ЗА ДОНОРИ

7.1. Резултати от отпадането по фази на кандидат донорите:

7.1.1. Фаза 1

Във Фаза 1 отпадат 2-ма кандидати, поради анамнестични и документални данни (епикризи) за хепатитна инфекция.

7.1.1.1. Данни на кандидата и донора по възраст и пол.

Данните са дадени в табличен и графичен вид за по-голяма прегледност в табл. 18.

Табл. 18 - Данни по пол и възраст.

	Кандидати Жени -48	Кандидати Мъже -41	Донори Жени -12	Донори Мъже -11
Средна възраст г.	28,2	30,1	27,16	29,8
Минимална	17	22	18 (17+)	23
Максимална	46	56	46	35
SD	5,86	5,50	9,16	4,12
95% CI	26,00 – 29,25	28,38 - 31,85	20,17 – 30,82	25,46 – 31,77

От направения статистически анализ на съотношението между възрастта на кандидатите и донорите разделени по пол, чрез използване на Paired samples и Indipendant samples t тест се установиха следните резултати:

1 t-тест между Кандидати мъже / Донори мъже $P = 0.5326$

2 t-тест между Кандидати жени /Донори жени $P = 0.6209$

3 t-тест между Кандидати жени / Кандидати мъже $P = 0.1223$

4 t-тест между Донори жени / Донори мъже $P = 0.5493$

Тези стойности показват, че няма статистически достоверна разлика във възрастта между кандидатите и донорите, както и между мъже и жени, което означава, че възрастта не е статистически значим фактор при оценката. Това отчасти се дължи и на факта, че при чернодробни трансплантации на деца от живи донори самите кандидати са в много по-малък възрастов диапазон (95% CI при мъжете е 25,46 – 31,77 а при жените 20,17 – 30,82).

Интересен обаче е факта, че при жените най-младият (17г. при изследването и 18г. при процедурата), както и най-възрастният - 46г., са станали донори, като самите трансплантации са успешни за реципиентите. Единият от тях, който получава графт от своята баба на 46г, вече е момиче на 18г. и има успешна бременност и ражда напълно здраво момиче.

По отношение на разликата между броя на изследваните кандидати мъже и жени и донорите мъже и жени дадени в табл 19 се направи Chi-squared тест.

Табл. 19 -Брой кандидати и донори мъже и жени

	Мъже	Жени
Кандидати	41	48
Донори	11	12
Процент %	27%	25%

Така извършения анализ не показва статистическа достоверност ($P = 0,8527$), по пол, но ние не отчитаме още един фактор, а той е самият избор на екипа извършващ процедурата, и дали все пак не се избира по-подходящия донор с по-ниска телесна маса и по-добри анатомични показатели от двама по принцип подходящи донори.

7.1.1.2. Данни на кандидати и донори по ръст и тегло

Данните на кандидатите и донорите по ръст и тегло са дадени в табличен вид са по добро сравнение и статистическа обработка в табл -20.

Табл. 20 – Ръст и тегло на кандидатите и донорите

Ръст - см	Кандидати жени (48)	Донори жени (12)	Кандидати мъже (41)	Донори мъже (11)
Мин.	163	166	175	178
Макс.	175	175	188	182
Средно.	170	171	180,9	180,2
95% CI	169-171	170,0 – 172,4	179,7 – 182	178,6 – 181,7
Стандартно отклонение	3,04	2,41	3,5068	1,47
Тегло - кг	Кандидати жени (48)	Донори жени (12)	Кандидати мъже (41)	Донори мъже (11)
Мин.	56	59	78	78
Макс.	78	78	101	101
Средно.	68,15	69	88,45	86
95% CI	66,2 – 70,0	66,8 – 71,3	86,9 – 90,0	77,6 – 94,3
Стандартно отклонение	5,89	4,63	4,85	7,94
Б.М.И.				
Мин.	20,7	20,7	24,6	24,6
Макс.	25,6	25,5	30,8	30,8
Средно.	23,5	23,55	27,01	26,48
95% CI	23,0 – 23,98	22,9 – 24,19	26,47 – 27,54	24,0 – 28,89
Стандартно отклонение	1,53	1,30	1,67	2,3

При направения Paired samples t-test между кандидатите жени и донорите жени се установи, че няма статистически значима разлика между БМИ на двете групи ($P = 0,5204$.)

Същата зависимост се установява и между кандидатите мъже и донорите мъже ($P = 0,2300$).

Както по отношение на възрастта, където сме одобрили едни от най-младите и най-възрастните кандидати за донори, тука се наблюдава същата тенденция по отношение на БМИ.

Кандидати с най-нисък БМИ /при жените (20.7) и при мъжете (24.6)/ и с най-висок / при жените (25.5) и при мъжете (30.8), са одобрени и са станали донори.

При мъжете, кандидатът с най-висок БМИ (30.8) и телесно тегло от 101кг. показва ехографски и СТ данни за стеатоза, което наложи и извършване на чернодробна биопсия за количествено определяне на нейната степен. Биопсичния материал показва 30% стеатоза, но процедурата беше извършена поради достатъчната големина на 2 и 3 сегмент, чиито общ обем беше „extra large for size“ ($GW/RW \geq 4$) и критичното състояние на 6 месечния реципиент (чернодробна кома и апаратна вентилация, в реанимацията преди трансплантация). Трансплантацията беше извършена по спешност и е успешна, като се наложи пластика на предната коремна стена с платно, което беше свалено на 22 следоперативен ден и се възстанови целостта със собствени тъкани.

Статистически значима разлика по отношение на БМИ има между кандидатите мъже и жени ($P < 0,0001$), както и между донорите мъже и жени ($P = 0,0007$). Това може да се обясни с демографските показатели за затлъстяването между мъже и жени на тази възраст.

От направения статистически анализ се вижда, че БМИ няма статистическа представителност при определянето на донорите, поради факта че 95% CI при жените е 23.0 -23.98, а при мъжете е 26.47 – 27.54, което е под препоръчителните стойности от 30 при чернодробни трансплантации на деца от живи донори.

БМИ над 30 е доказан, като рисков фактор за повишен риск от инфекциозни усложнения, дехисценции, дълбока венозна тромбоза, хипертония и съпътстващи кардиоваскуларни проблеми, метаболитен синдром, диабет и по-голяма вероятност от чернодробна стеатоза, а БМИ над 35 се счита за абсолютно противопоказание.

7.1.1.3. Психологическа оценка на потенциалните донори

При направената психологическа оценка на този етап при изследването на потенциалните донори се констатират следните факти :

1. Разполага се само с най-обща представа и липса на всякаква детайлна информация по отношение на :

- Информацията по отношение на заболяването на реципиента е по-добре усвоена на този етап но се пропускат съществени аспекти от тази информация
- Трансплантацията се възприема като метод, водещ до пълно излекуване и възстановяване здравето на реципиента, без никакви странични последици.
- Пропускат се съзнателно или не информацията по отношение на успеваемост и смъртност, проценти усложнения, както за реципиента така и за донора.

2. По отношение естеството на процедурата на донора.

Представите и очакванията на потенциалните донори по отношение на тяхната собствена операция са също в повечето случаи недостатъчно реалистични. Наблюдава се понижена критичност относно евентуалните рискове. Информацията, предоставена им по отношение на рисковете от оперативни усложнения, раневи проблеми, инфекции, дълбока венозна тромбоза и др., като че ли недостига напълно до съзнанието на кандидатите, приема се декларативно и ирационално в името на спасяване живота на детето.

Сублимирането на рисковете и готовността на всякаква саможертва в тази стресова ситуация поставя следния дидактичен въпрос

- Възможно ли е вземането на адекватно реално информирано съгласие, на базата на максимално предоставената информация в писмен и устен вид или решението е взето на момента без значение на съпътстващите рискове за донора?

3. Майките, като донори в несъзнаваните мотиви показват тенденция към обща слятост с детето. Заболяването се преживява като тежка загуба на най-скъпото за майката. При бащите-донори идеята за репарацията в

несъзнаваното е по-изразена. Тяхната насоченост е предимно към това да решат със „цената на всичко“ създамата се ситуация, като защитят живота на детето и бъдещето на семейството си, за което изпитват огромна отговорност.

Основен момент при психологическата оценка е, имат ли двамата родители като цяло невротичен и психологичен потенциал да преодолеят възможен летален изход на детето, след процедурата и до какво степен това няма да доведе до разпадане на семейната субсистема или ще се запази. Тази оценка е в пряка връзка с дълготрайните усложнения и качеството на живот на донора. Ключовият въпрос е дали този кандидат е подходящ при положение, че той тотално отрича тази възможност, не мисли по никакъв начин за такъв фатален изход и е готов да развие в последствие реактивна реакция с търсене на вина и отговорност на екипа извършил трансплантацията. За съжаление, в нашата практика сме имали такъв казус, който стигна до съдебен спор, при който донора и близките напълно отричаха, че са запознати с възможностите за усложнения и смърт на реципиента, отричаха, че са получавали точна и адекватна информация в следтрансплантационния период и си обясняваха ситуацията единствено и само с „лекарска грешка“.

4. Основен параметър на изследването са взаимоотношенията в семейството. Опитът ни до момента показва, че в семейства, в които тези отношения имат сериозни проблеми и равнището на близост е недостатъчно, съпругеската субсистема често се разпада. След трансплантацията такива двойки се разделят, дори когато процедурата е успешна те не могат да доставят ефективна грижа за детето си. В един от случаите ни става въпрос и за опит за самоубийство на майката-донор, провокиран от разстроени отношения в партньорската двойка.

5. Друг важен показател е типът нервна система, личностните особености на донора, формиращи и влияещи върху неговата мотивация за даряване на орган и особено психотравматичният опит в индивидуалната история на донора. Неразрешените психотравматични преживявания в миналото затрудняват преработването, осъзнаването и преодоляването на емоционалното натоварване, на дистреса, свързан със създамата се ситуация. В такава извънредна ситуация, каквато е трансплантацията, тези преживявания се активизират и могат да доведат донора до тежки тревожни и депресивни кризи и постравматични стресови състояния.

6. Нашето наблюдение е, че решението се взема импулсивно, изключително емоционално едва ли не без значение на предоставената информация. Сублимирането на рисковете и готовността на всякаква саможертва в тази стресова ситуация поставя следния въпрос?

- Дали въобще има свобода на избор при родителите на реципиентите?

До сега сме имали само един случай на неформален отказ от страна на бащата (25г. от албански произход и 28г. майка от български произход на дете с билиарна атрезия), който не продължи процедурата по изследването след като се оказа, че майката е неподходяща. Настоящата двойка замина за държава от европейския съюз с опит за извършване на „split liver“ трансплантация от трупни донори на деца.

Стандартния отговор е: „Аз нямам избор и ще направя всичко за детето си“

Кандидатите за донорство развиват хипоманийно защитно поведение, в което се отричат различни части от реалността, свързани с рискове и с негативни перспективи. Процесът за вземане на решение за дарителство се представя в повечето случаи като спонтанен и разбиращ се от само себе си акт. Пациентите не са в състояние да обосновават собствените си потребности в процеса на даряване на орган. Прави впечатление и фактът, че представянето на мотивацията изглежда предимно хаотично. Донорите не са в състояние да я представят в свързан и последователен разказ. Мотивите се заявяват декларативно и в тях липсва асоциативност и историчност(373).

7.1.2. Фаза 2 – лабораторен анализ

Данните от лабораторните изследвания, са представени в следната таблица 21, която включва 24 показателя.

Табл. 21 – Лабораторни изследвания

№	Показатели	Кандидати				Донори				P
		Мин.	Макс.	Средна	SD	Мин.	Макс.	Средна	SD	
1	Хемоглобин	119	146	129,61	8,66	119	146	129,33	9,18	0.4443

№	Показатели	Кандидати				Донори				P
2	Хематокрит	0,319	0,456	0,3808	0,039	0,341	0,456	0,3835	0,037	0.6840
3	Еритроцити	3,34	5,45	4,33	0,519	3,65	5,18	4,293	0,498	0.9561
4	Левкоцити	4,97	13,2	8,2886	2,477	5,84	12,8	8,1930	2,364	0.8025
5	Тромбоцити	166	398	313,347	57,72	191	394	313,9	65,51	0.6001
6	INR	0,92	1,30	1,0955	0,105	0,92	1,20	1,0755	0,090	0.0421
7	ABC / АРТТ	31,4	38,7	34,6091	2,179	32,2	37,3	34,615	2,009	0.5770
8	Фибриноген	3,38	4,22	3,6325	0,228	3,40	4,07	3,575	0,197	0.6180
9	Общ белтък	59	73	65,1	4,357	59	73	66	4,621	0.8037
10	Албумин	41	54	47,75	4,13	42	55	48	3,96	0.3665
11	Билирубин-Т	4,0	17,7	8,4456	3,218	4,2	17,7	8,62	3,521	0.1108
12	Билирубин-Д	1,7	5,6	3,0955	1,181	1,8	5,5	3,13	1,078	0.3627
13	SGOT	11	48	20,6825	9,483	11	44	20,7	9,744	0.5620
14	SGPT	4	60	20,6190	13,77	8	60	21,5714	14,85	0.1689
15	GGT	17	93	40,6522	24,12	17	86	36,20	22,85	0.1964
16	ALKP	29	122	61,875	26,43	34	109	62,8182	22,81	0.4185
17	AMYL	41	90	55,2973	12,01	34	90	55,5	16,92	0.9893
18	CHOL	2,9	8,2	4,5822	1,131	2,9	5,1	4,23	0,751	0.0461
19	MG	0,7	0,97	0,858	0,077	0,7	0,97	0,858	0,077	0.7574
20	PHOS	0,88	1,2	0,9844	0,077	0,89	1,1	0,976	0,058	0.3153
21	TRIGL	0,81	2,2	1,1978	0,133	0,81	1,8	1,144	0,277	0.2085
22	CRP	0,5	28	3,8934	4,63	0,5	7	3,025	2,009	0.2012
23	Уреа	3	8,2	4,44	1,176	3,1	6,1	4,43	1,137	0.3793
24	Креатинин	42	90	64,144	11,29	44	87,2	63,85	10,54	0.9141

От така изнесените резултати се вижда, че от 24 параметъра статистическа разлика има само в два, които са отбелязани в червен цвят - INR P=0.0421 и холестерол P=0.0462.

Разликата в INR, отдаваме на много тясната граница на референтните стойности на изследването, където разликата от 0.1, което може да е и статистическа лабораторна грешка в методиката на изследването, но да даде статистически значим резултат. Основание за това ни дава липсата на статистически значима разлика в АРТТ- P=0.577, фибриноген - P=0.618 и тромбоцити – P=0.6001.

Разликата в холестерола я приемаме като значима поради факта, че максималните стойности при двама кандидати надхвърлят максималната референтна стойност на нашата лаборатория от 5.17 (0.0 – 5.17). При един от тях (баща) имаше данни за чернодробна стеатоза от образната диагностика (ехографски и СТ).

От данните на клиничната лаборатория по тези показатели ние имаме само двама кандидати, при които данните са ни насочили към допълнителни изследвания. В единият случай имаше данни за желязодефицитна анемия и повишени туморни маркери, като в следствие се откри карцином на ректума - успешно опериран. Във втория случай не беше направена чернодробна биопсия по повод данни за стеатоза, така че изследването не беше приключено.

Прави впечатление, че нивата на *хемоглобина* при кандидатите и донорите са в по-голяма близост до долната граница на референтните стойности на нашата лаборатория (135 -180): - 129.61 средна при кандидатите и 129.33 средна при донорите. Същото се отнася и за *еритроцитите* реф. ст. (4.40 – 5.90) - 4.33 средна при кандидатите и 4.293 средна при донорите, *хематокрита* - реф.ст. (0.4 -0.53) - 0.3808 средна при кандидатите и 0.3835 средна при донорите. За тези данни ние нямаме някакво обяснение.

Като заключение можем да кажем, че от изследваните 24 показателя ние нямаме нито едно конкретно противопоказание за донорство, ако те не са съчетани с други показатели и данни, които да го отхвърлят, но са ни насочвали към такива. Това доказва комплексността на преценката и нуждата да се съчетават всички данни стъпка по стъпка.

Във Фаза 2 отпадат 5-ма кандидати, като причините за това са разнообразни: язва на дуоденума, киста на ч. дроб, CMV-инфекция, новооткрито HBV-носителство, карцином на ректума с желязодефицитна анемия, което на практика ги превърна от кандидат-донори в пациенти.

Прави впечатление високият процент кандидати, достигащи до фаза 3 (n=82, 92.1%). Обясняваме този факт със средната възраст на кандидатите и липсата на сериозни придружаващи заболявания, инфекции и BMI<25 в 90% от случаите.

7.1.3. Фаза 3 – статистически анализ при образната диагностика

В третата фаза на изследване на потенциалните живи донори се включва и образната диагностика с компютър томографското изследване (СТ) и ядреномагнитен резонанс (МР), чрез които се изяснява състоянието на чернодробния паренхим, съдовата и билиарна анатомия и обемите на потенциалния дял. Находките от образното изследване се оказват основната причина за отхвърляне на достигналите до този етап кандидати. Посочените изследвания изключват извършването на ретроградна холецистография и ангиография на черния дроб. Акуратното верифициране на съдовата анатомия, паренхимните лезии и билиарната система е основен фактор за намаляването на риска от процедурата и за плана на оперативната интервенция.

За периода 2004 – 2015г. са изследвани 82 - ма пациенти по протокола за образна диагностика на УБ „Лозенец“. Демографските им данни са представени на табл. 22

Табл. 22 - Демографска характеристика на кандидат-донорите достигнали до фаза 3

	брой	Възраст		
		Минимална	максимална	Средна (SD)
Мъже	40	22	56	30.1 (5.5)
Жени	42	17	46	28.2 (5.86)
Общо	82	17	56	29.1 (5.75)

Всички те до момента на изследването са показали нормална чернодробна функция, клинично-лабораторни изследвания в рамките на нормата и липса на други противопоказания. При всички тях е използвано трифазно мултидетекторно компютъртомографско изследване с йодоконтрастен материал за изобразяване на артериалната, порталната и хепаталната венозна система. Информирано съгласие за самото изследване е взето след подробно разясняване на естеството на изследването, възможните странични ефекти, степента на лъчението и получената доза.

7.1.4. Състояние на чернодробния паренхим и наличието или липсата на огнищни лезии.

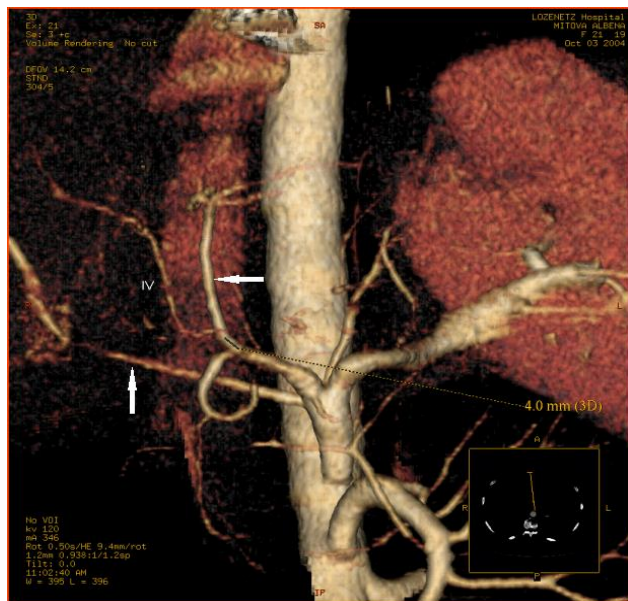
С оглед на предварителния ехографски скрининг, може да се каже, че локалните и дифузни промени на този етап са много малко и имаме само един подобен случай (калцифицирана ехинококова киста). Останалите находки, като малки чернодробни кисти, хемангиоми или възли, са били обект на изследване не само от гледна точка за донорство, но и с оглед диагностициране на заболяване при кандидатите.

При един кандидат донор се намери хемангиом с размери 2/3 см. в трети сегмент, при един – две чернодробни кисти в десния лоб, при един – нодуларни лезии и в следствие се доказва аденом и при един – калцирана ехинококова киста, която беше съчетана с още 3 съдови аномалии. В последния случай кандидатът имаше 4 различни причини (3 анатомични и една патологична) за отпадане от донорство.

7.1.5. Артериални съдови варианти

Състоянието на aa. hepatica communis, hepatica propria, dextra et sinistra, gastroduodenalis, mezenterica superior, както и наличието на акцесорни артерии и варианти при отделянето на всеки съд, а също и диаметър и дължина на артериите и наличие на съдови заболявания.

Фиг. 2 Отделна a. hepatica dextra от truncus coeliacus, а a.hepatica след отделянето на a. gastroduodenalis продължава като a. hepatica sinistra. На 4 мм отделя голям клон за 4 сегмент – анатомия, която по принцип позволява лява латерална резекция на сегменти 2 и 3



Артериалните съдови варианти се класифицират според класификацията на Michels.

Варианти на a. hepatica, според класификацията на Michels.

При всички изследвани кандидати, артериите на черния дроб се визуализираха изцяло и при никого не се е обсъждало евентуалното извършване на аорто-артериография посредством инвазивно ангиографско изследване. За систематизиране на резултатите сме използвали класификацията на Mitchels. Резултатите са представени на табл 23.

Примери за съответните съдови варианти са представени на фиг. 2-3.

Прави впечатление високият процент (9.9%) други артериални вариации (11) в сравнение с останалите проценти от различните варианти на използваната класификация. Поради допълнително ретроспективно преразглеждане на материалите от СТ образната диагностика с цел евентуално неразпознаване на определени аномалии към съответната група, след повторното обсъждане процентът достигна 9.9%

Табл.23 - Артериална анатомия на кандидат-донорите.

	Брой случаи	%
Нормална анатомия	58	70.7
A. hepatica propria от a. mesenterica superior	5	6.09
A hepatica sin. от truncus coeliacus	6	7.31
A. hepatica sin. от a. gastrica sin.	6	7.31
A. hepatica dex. от truncus coeliacus	2	2.43
Aa. hepatica sin, dex. и gastroduodenalis в трифуркация от truncus coeliacus	1	1.22
A. hepatica sin. с 2 артерии към 2, 3 сегмент*	4	4.87
A. hepatica sin. от аортата като самостоятелна артерия	1	1.22
Акцесорна a. hepatica dex. от a. mesenterica superior	1	1.22

Акцесорна а. hepatica propria от а. mesenterica superior	1	1.22
А. hepatica dex. от а. mesenterica superior и а. hepatica sin от а. gastrica sin.	1	1.22
Клонове за 2 или 3 сегмент от а. hepatica dex и а. hepatica sin. по-малка от 1мм.	2	2.43

* 2 пъти от а. gastrica sinistra, 1 – от а. hepatica communis преди отделянето на а. gastroduodenalis и един 1 случай на акцесорна а. hepatica sinistra от аортата.

Фиг. 3 Отделяне на а. hepatica от а. mesenterica superior с големи клонове към 4 и 5 сегмент и малък към 2 + атипична артерия за 3 от а. gastroduodenalis която излиза от truncus coeliacus



Отпадането от донорство свързано с артериалните вариации при достигане на този етап е при 14 случая (17%), като при 1 случай имаме трифуркация, при 4 акцесорна а. hepatica sinistra, при 1 малка а. hepatica sinistra от аортата, при 2 отделяне на а. hepatica sinistra от а. gastrica sinistra (в три от случаите с тази вариация сме осъществили взимането на функционален графт, а в един е съчетан с други аномалии), при 2 отделяне на клонове от а. hepatica sinistra за десните сегменти, при 4 голям клон за 4 сегмент и къса под 5мм. артерия след това. Прави впечатление, че много от артериалните вариации са съчетани с допълнителни аномалии по другите съдове и билиарното дърво. Получените резултати за нормална анатомия, а. hepatica sinistra от а. gastrica sinistra, както и за а. hepatica dextra от а. mesenterica superior имат 100% съвпадение на интраоперативната находка в случаите на осъществена процедура.

7.1.6. Анатомични варианти на вена порте

Състояние на vena portae, както и на клоновете ѝ - интра и екстрахепаталното им разположение, както и на vv lienalis, mezentrica superior. При това се прави измерване на дължината до разклоненията на отделните клонове и диаметъра на съдовете. В научната литература има няколко класификации на вариантите на vena portae. За стандартизиране сме използвали класификацията на Cheng и на Akgul et al поради следните причини:

Първите две категории, които са най-често срещани над (94%) са еднакви и в двете класификации.

Не сме наблюдавали останалите аномалии, с изключение на един случай на излизане на лявата портална вена от дясна предна портална вена и който е най-редкия тип аномалия естествено непозволяваща донорство. Това е тип VII, според класификацията на Cheng или тип D на Akgul.

В същото време сме наблюдавали аномалии свързани с клонове на лявата портална вена към 5, 6 сегмент правещи донорството невъзможно в 4 от случаите, които не са описани в дадените по-долу класификации.

От направените 82 изследвания в 78 сме наблюдавали нормална анатомия, от останалите 4, в три от случаите сме имали трифуркация на v. portae и един с ляв клон на портата от десен преден клон. Тези данни са представени на табл. 24.

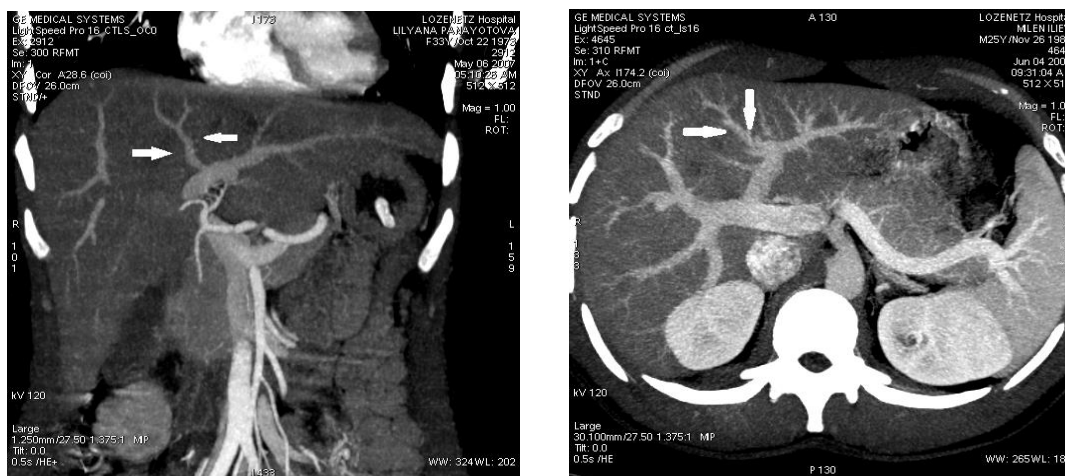
Табл. 24 Портална анатомия на кандидат-донорите.

	Брой случаи	%
Нормална анатомия	78	95.1
Трифуркация на v. portae	3	3.65
Ляв клон на v. portae от десен преден клон	1	1.21

Създава се впечатление, като че ли порталната венозна система е с най-малко вариации и съответно с най-малък процент като причина за отпадане. Но при нашите изследвания се диагностицираха 4 случая (4.84%) на наличието на клонове от лявата портална вена към десния чернодробен дял. При всички тях анатомията на v. portae и големите ѝ клонове е нормална, но противопоказанията за донорство са налице (фиг. 4).

Отпадналите кандидати само по причина на анатомичните варианти на v. portae на този етап са 8, което прави 9.68%. Като при някои има и други съчетани аномалии, като всяка една сама за себе си е достатъчна причина за отхвърляне от донорство.

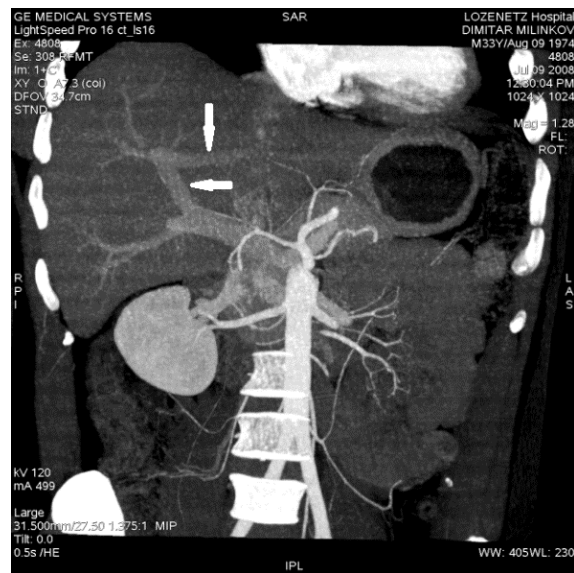
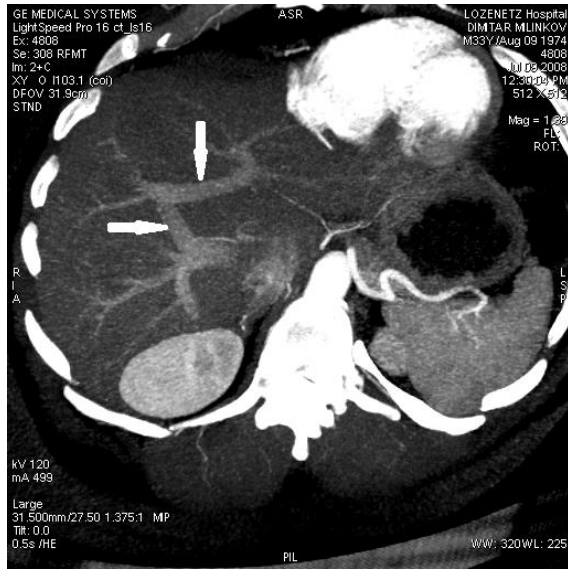
Фиг. 4 Клон за пети сегмент от левия клон на вена порте правец невъзможна лявата латерална хепатектомия.



Както споменахме, аномалиите много често са комбинирани и на същия кандидат при артериалната и венозна фази се наблюдават допълнителни противопоказания от страна на артериите и вените.

Една изключително рядка аномалия на v. portae при която левия клон се отделя от десния интрамурално е представена на фиг. 5. Тази аномалия е абсолютна контраиндикация за донорство на черен дроб, както при деца, така и при възрастни.

Фиг. 5 - Интрамурално разделяне на v. portae.



7.1.7.Анатомични варианти на чернодробните вени.

Състояние на чернодробните вени, вариации, наличието на общ конфлуенс, дяловете, които дренират, съотношението между тях, и долна празна вена.

Нормалната анатомия на черния дроб включва три основни чернодробни вени, които дренират кръвта към долна празна вена. Лявата чернодробна вена дренира 2 и 3 сегмент, средната чернодробна вена дренира 4 сегмент и части от 5 и 8 сегмент, дясна чернодробна вена дренира 5-8 сегмент. Приблизително в 60% от случаите средната и лявата чернодробни вени имат общ конфлуенс, който се дренира отделно към долна празна вена. При 47% от случаите може да има аксесорна долна дясна хепатална вена, която обикновено дренира 6 или 7 сегмент, рядко 5 сегмент.

По отношение на хепаталните вени няма възприета цялостна класификация, но има такива за дренажа на дясната хепатална вена (Nakamura and Tsuzuki), използвана при живо донорство от възрастен на възрастен.

Резултатите, наблюдавани при нашите кандидат-донори, са представени на табл.25.

Табл 25 – Вариации на венозния дренаж на кандидатите за донори

	Брой случаи	%
Нормална анатомия	64	77.44
Общ конфлуенс на лява и средна хепатални вени, непосредствено преди вливането им във долна празна вена.	12	14.52
Голям клон от 4 сегмент към лява хепатална вена*	3	3.63
Повече от една лява хепатална вена – противопоказание за донорство	3	3.63

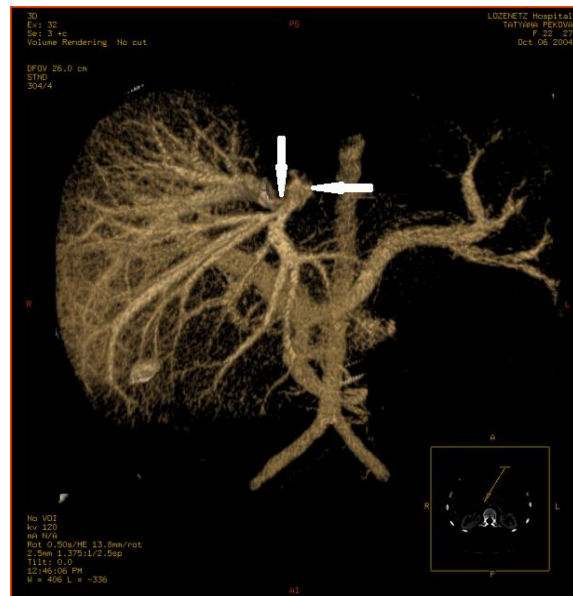
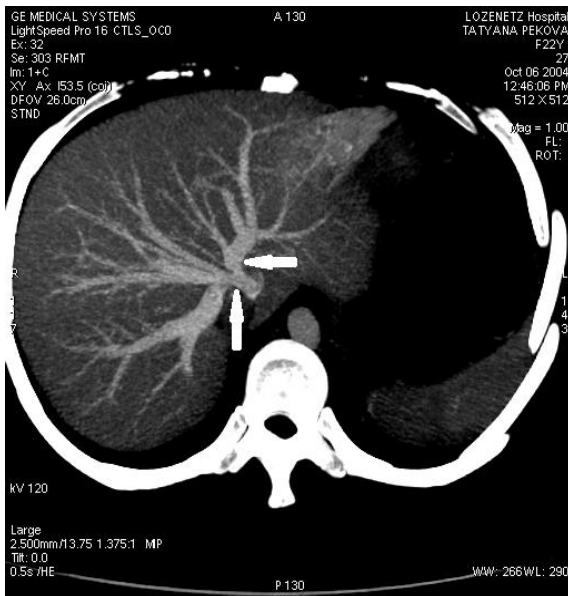
* Не във всички случаи се е оказал противопоказание за донорство – 1 (1,21%). Решаващи са диаметъра на съда и обема на 4 сегмент.

Отпадането на кандидатите на този етап поради причини свързани с венозния отток на черния дроб са 17 (20.57%). Дялът е висок, като при някои има и други съчетани аномалии, всяка от които сама за себе си е достатъчна причина за отхвърляне от донорство.

Картината на общ конфлуенс е най-честата причина за отказ, ако не можем да докажем, че става въпрос за хипердиагностика чрез сравняване на различни срезове и проекции под различен ъгъл защото, според световната практика кървенето в тази зона е основната причина за смъртен изход по време на процедурата.

В един от случаите сме наблюдавали сливане на трите чернодробни вени интрахепатално в общ конфлуенс като това е било единственото (но абсолютно) противопоказание за донорство (фиг. 6). Артериалната порталната и билиарната система в този случай нямат противопоказания. Използвали сме протокол на скенера „всичко в едно“ с изобразяване на всички фази и използване на двоен контраст, което се вижда на 3D реконструкция с изкуствено оцветяване на структурите.

Фиг. 6 - Интрахепатално сливане на 3-те чернодробни вени



Дренирането на вената от 4 сегмент към лявата чернодробна вена не винаги е противопоказание за донорство, но може да предизвика неочаквано и трудно овладяващо се кървене по време на резекцията на чернодробния паренхим.

На този етап, по причини от страна на вариации на хепаталните вени, са отпаднали 15 (18%) от кандидат донорите, като при някои от тях има причини и от другите анатомични структури.

7.1.8. Билиарна анатомия

За анатомията на билиарния тракт в литературата има няколко класификации, възприети от различните школи (европейска, американска, азиатска). Те са без съществени принципни различия, но с различна честота на отделните варианти. В процеса на нашата работа ние сме използвали класификацията на Couinaud.

Табл.- 26 - Билиарна анатомия на кандидат-донорите

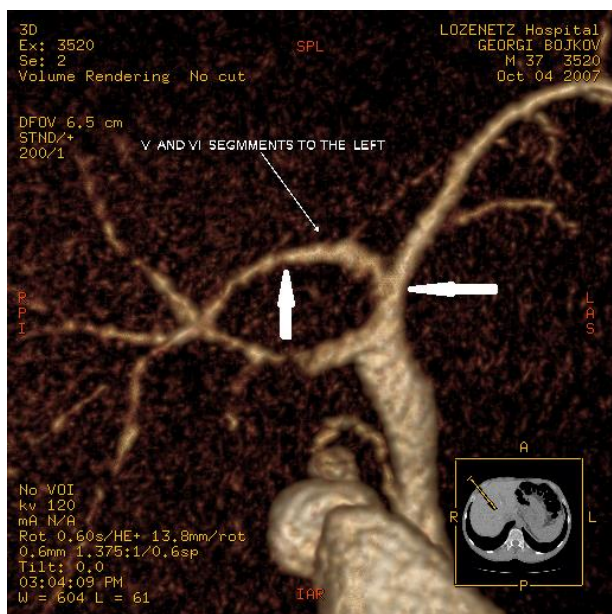
Тип по Couinaud	Брой случаи	%
A	38	70.3
B	4	7.4
C	3	5.55
D	7	12.95
E	2	3.7

Образната диагностика на жлъчните пътища е извършена на 54 от кандидат донорите, на 12 от тях с общ портокол (all in one) на компютъртомографското изследване и на 42 чрез ядреномагнитен резонанс в УБ"Лозенец". Преди това изследване не са открити други противопоказания за донорство. Резултатите, получени в хода на това изследване са резюмирани в табл.26.

Обръщали сме особено внимание на позицията на конfluence и общия хепатален дуктус спрямо плана на резекционата линия. При 4 (7, 4%) случая на нормална анатомия, след 3-D реконструкциите, резекционата линия виртуално премина през плана на посочените структури, което доведе до окончателно отхвърляне на кандидатите. В един от случаите не

можем да потвърдим или отречем хипердиагностика.

Фиг. 7 - Дрениране на 5, 6 сегмент към левия холедох тип D вариация правец не възможно донорството, което в случая е единствената причина за отхвърляне на кандидата



Нашият опит ни накара да бъдем много внимателни при преценката за лява латерална резекция, дори и при нормална анатомия поради възможността да се увреди конfluence или дори десния хепатикус при изместени вляво структури. Подобно усложнение не сме допуснали при нито един донор, тъй като то може да доведе до тежка инвалидизация и летален изход. Единственото хирургично лечение в случая остава извършване на хепатикоеюно анастомоза с всичките и последствия за напълно здрав човек.

При трима от донорите в плана на резекционата линия се отвориха поотделно жлъчните пътища за 2 и 3 сегмент. Това наложи при реципиентите да бъдат извършени две хепатикоеюно анастомози с чревна бримка. В един от случаите в следствие се разви билиарен перитонит с фатален край. За съжаление, находката от образната диагностика не предполагаше, че стандартната резекционна линия, която използваме, ще минава на такова разстояние от левия хепатален дуктус.

От направените изследвания, 15 (18.15%) от достигналите 82 до този етап са отхвърлени по причина на вариации на билиарната система- 3 от

тип А, 3 от тип В, 7 от тип D, 2 от тип Е.

При 2 от тип Е сме сметнали, че не е противопоказание за донорство и при един процедурата е била направена.

7.1.9. Обеми на чернодробните дялове

Обемът на черния дроб и отделните негови сегменти е поредният ключов момент при чернодробните трансплантации от жив донор, както при възрастни, така и при деца, защото и големината на оставащата част за донора, и тази за реципиента са от основно значение за безопасността на донора и за успеха на процедурата. По тази причина съществуват множество формули и възприети критерии, както за оставащата част за донора, така и за големината на графта спрямо телесното тегло на реципиента (Graft-to-Recipient-Weight Ratio: GRWR). Целта е, да не се развие остра чернодробна недостатъчност у донора и

да се избегнат две от основните усложнения свързани с този показател при реципиента –“small for size” и “large for size”. Последният касае изключително педиатричните и неонаталните реципиенти с телесно тегло 6-10кг.

Счита се, че оптималният размер на графта т.е. оптимален (GRWR): 1-3%. Това е теглото на графта спрямо теглото на реципиента в проценти. Друг начин за преценка е чрез обема на графта спрямо обема на нормалния за съответния реципиент черен дроб, като е възприето, че обемът на графта е оптимален при 50% и повече от обема нормалния за съответния реципиент черен дроб.

По този повод има редица формули за изчисление на стандартен обем. При всичките донори и реципиенти, ние сме се ръководили от правилото над 1% от телесната маса, оптимално 3% и над 50% от обема на нормалния за възрастта черен дроб. Никога не сме наблюдавали симптома “small for size”, но сме имали 3 случая на “large for size”, при което обема на графта не е позволявал затваряне на коремната стена без компресия и влошаване на отока от хепаталните вени и v. portae. И в трите случая е направена пластика на коремната стена с платно Gortex, при два от които след 24-я и 31-я ден се направи вторично затваряне и последващо изписване. При един се разви перитонит с фатален край.

В последните 5 години за всяка двойка донор/реципиент използваме следната класификация (162) по отношение на тегло на графта/тегло на реципиента (GRWR):

Extra-small-for-size (XS) – $GR/WR < 0.8\%$

Small (S) - $0.8 \leq GR/WR < 1.0\%$

Medium (M) - $1.0 \leq GR/WR < 3.0\%$

Large (L) $3.0 \leq GR/WR < 5.0\%$

Extra-large (XL) $GR/WR \geq 5.0\%$

“large for size” синдром

Фиг – 8 Пластика с платно



Няма общоприета дефиниция за този синдром в областта на трансплантологията и той е обект само на две публикации, но тежестта на този синдром е не по-малка от възприетия от всички small-for-size синдром small-for-size (XS) – $GR/WR < 0.8\%$.

Дефиниция:

large for size синдром се наблюдава в случаите, когато теглото и обема на графта е 2 пъти по-голямо от нормалния обем на черния дроб или $GR/WR \geq 5.0\%$.

Най-често той се изразява със:

- Компартмент синдром – компресия от околните структури в затворено ограничено пространство.
- Нарушена перфузия и основно венозния оток.
- Развитие на първична чернодробна дисфункция или афункция на графта.

Фиг – 9 Премахване на платното



Основно се проявява при чернодробни трансплантации при новородени и деца като налага извършване на редуциране обема на графта или пластика на предната коремна стена с последваща възстановителна операция

На Фиг 8-10 са дадени етапите на преодоляване на този синдром с затваряне на коремната кухина с платно фиг. 8, премахването му интраоперативно на по-късен етап с развитие на грануляционна тъкан изцяло покриваш дефекта фиг.- 9.

На фиг 10 се наблюдава резултата след извършване на пластика на предна коремна стена, чрез мобилизиране на ръбовете на раната с триъгълно разместване на кожата.

Реципиента е изписан без данни за усложнения от страна на графта или евентрация на предна коремна стена.

Фиг -10 Пластика с разместване на кожни ламба.



Измерването на чернодробните обеми на отделните дялове на потенциалния графт и частта, която остава за донора се извършва мануално планиметрично чрез маркиране с курсора по ръба на съответната част слайд по слайд, като автоматичното определяне е само ориентировачно.

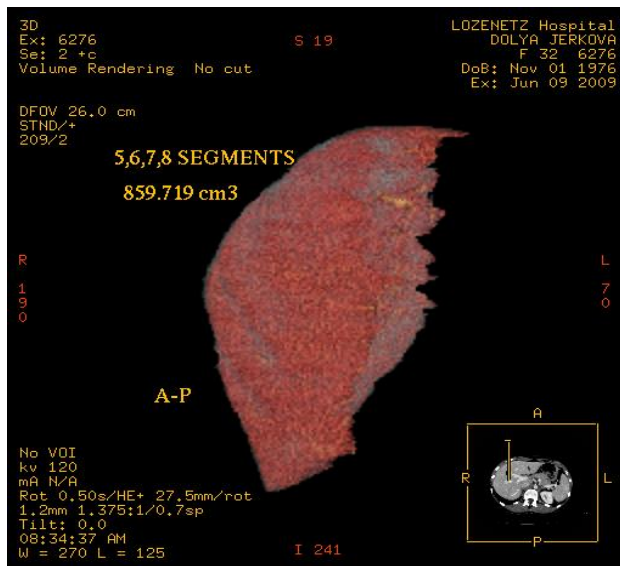
След извършване на процедурата, на всеки срез през 2мм, може да се направи виртуална реконструкция на целия черен дроб и съответния чернодробен дял. фиг 11-14.

Предвиденият обем на графта и интраоперативно измереното тегло сме сравнявали на базата на 1:1 фактор на конверсия като не сме използвали коефициента 1:1.15, който в последни проучвания се е оказал с по-голяма достоверност по отношение на левия или левия латерален сегмент.

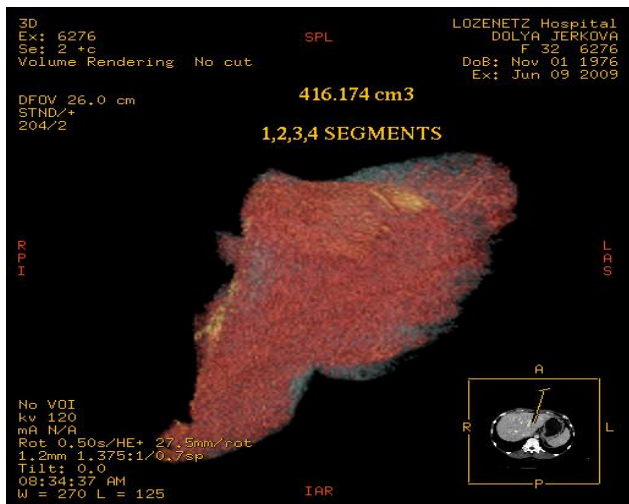
Фиг 11 – Обем на целия черен дроб



Фиг. 12 Десен дял – основен за донора, ако има вариации в 4 сегмент



Фиг. 13 - Ляв +4 сегмент – с най- голяма корелация при лява латерална резекция, максимума на който може да се разчита. Коэффициент на корелация $r=0.7918$; $P=0.0001$



Фиг. 14 -Ляв 2 и 3 сегмент – минимум, на който може да се разчита при невъзможност да се вземе и 4 сегмент



Винаги сме определяли следните обеми: Общ обем на черния дроб – в пряка корелация с левия +4 и левия латерален сегмент. Коефициент на корелация $r=0.6971$; $P=0.0004$

Получените от нас данни на за обемите в мл. на целия черен дроб, отделните дялове и 2 и 3 сегмент използвани при лява латерална резекция, както и интраоперативно измереното тегло в гр. са представени табл. -27.

Табл.27 Данни за обеми в мл. и интраоперативна находка в гр.

Стойности	Общ обем Мл	Десен дял Мл	Ляв +4 сегмент мл	Ляв дял мл	Интраопера тивно грама
Минимална	1211	792	416	233	220
Максимална	1987	1220	784	410	420
Средна	1625	1028	549	303	303
Медиана	1612	1083	528	296	300
95% CI от медианата	1545- 1760	946 -1099	508- 590	282- 323	280- 320
Стандартно отклонение	213	133	90	45	45
D'Agostino-Pearson test за нормално разпределение	accept Normality (P=0.9204)	accept Normality (P=0.2328)	accept Normality (P=0.0717)	accept Normality (P=0.1367)	accept Normality (P=0.1906)

На горната таблица 27, се наблюдава пълно съвпадение на средните стойности и стандартното отклонение на предварително изчислените обеми за левия дял и оперативно измерената големина на графта. Това е само привидно, тъй като 303мл не е равно на 303гр, защото плътността на черния дроб не е 1. Сравнението обаче във всички известни ни монографии и учебници става по този начин. В една от публикациите

намерихме коефициент на конверсия 1:1,15 отчитайки кръвния обем в него, но не сме го използвали поради факта, че той не е общоприет.

7.1.10. Причини за отпадане по анатомични вариации

От данните при образната диагностика можем да обобщим следното:

От направените изследвания, достигналите 82 до фаза 3, от тях по следните анатомични причини са отпаднали:

- Отпадане по причина с артериалните вариации на достигналите този етап -14 (17%).
- Отпадане по причина на анатомичните варианти на v. portae на този етап са 8 (9.68%).
- Отпадналите по причина на вариации на хепаталните вени са 15 (18.15%).
- Отпадналите по причина на вариации на билиарната система са 15 (18.15%).
- Отпадналите по причина на огнищни и дифузни промени в паренхимата са 3 (3.63%)

Няма отпаднали по причина на измерения обем на потенциалния графт и частта, която остава за донора.

8. ОПЕРАТИВНА ПРОЦЕДУРА

Оперативната процедура се извършва по разработен от нас протокол.

На всички живи донори е извършена лява латерална резекция, като само в един от случаите е взет и IV сегмент със средната хепатална вена.

18.1. Оперативен протокол за лява и лява латерална резекция на черния дроб от жив донор

Оперативната интервенция се извършва в условията на обща интубационна анестезия.

Положението на донора е по гръб с 2 рула под лумбалната област с поставени ластични чорапи още в отделението преди премедикацията или с ластични бинтове с оглед профилактика на белодробна емболия. Ръцете са прибрали и фиксирани до тялото за предотвратяване от увреждане на брахиалния плексус при отвеждане на страни, като се има в предвид продължителността на операцията. Допълнително може да се наложи дорзална екстензия на операционната маса в лумбалната област, ако е необходимо още в началото или по време на процедурата.

Поставят се еднократни стерилни сетове на системата за затопляне от пубиса надолу и от средната мамиларна линия нагоре. Под донора има и воден дюшек за затопляне чрез топлообменник, който е и с антидекубитални свойства.

Оперативното поле се подготвя с четирикратно почистване от вътре навън с браунол.

Стандартния оперативен достъп винаги включва срединна лапаротомия от ксифоидеуса до средната ксифоумбиликалната линия, който след това се продължава около 6-8 см в ляво и дясно трансверзално. Други възможни достъпи са срединна лапаротомия до и под умбиликалната област или срединна и лява трансверзална лапаротомия.

Поставя се коремна екартър осигуряващ ефективна тракция и адекватна експозиция. След експлорация на коремната кухина се прави оглед на черния дроб и прилежащите органи с оглед макроскопска оценка, след което се взема материал за биопсия.

След преценка на състоянието на органа процедурата продължава с разделяне на фалциформения и триангуларния лигамент и първоначална мобилизация на черния дроб от лявата му страна. Извършва се хилусна дисекция на хепатодуоденалния лигамент само от лявата му страна.

След идентифицирането на а. хепатика се извършва отпрепариране на лявата хепатална артерия до бифуркацията и с дясната и повече не се извършват никакви хирургически действия на дясно. При отпрепарирането на лявата а. хепатика всички клонове, които се лигираат се прошиват с пролен 6-0. Особено внимание се отделя за наличието на голям клон към 4 сегмент, който може да се визуализира още при образното изследване и по възможност винаги се запазва, ако дължината и диаметъра на останалата част на артерията се прецени, че е достатъчна за извършване на артериалната анастомоза на бъдещия графт.

По същия начин се идентифицира левия клон на в. порте до бифуркацията с десния клон и след абсолютно идентифициране не се предприемат никакви хирургически действия в дясно.

Отпрепарирането продължава по хода на лявата портална вена максимално, като всички клонове в дясно се прошиват и лигираат с пролен 5-0 или 6-0 и от двете страни.

Дисекция на лиг. венозум и идентифициране на лявата хепатална вена, като в повечето случаи има общ трункус със средната хепатална вена непосредствено преди вливането им в долна празна вена.

Всички отпрепарирани съдове се хващат на силиконови държалки.

На този етап преди извършването на паренхимната резекция се прави контролна интраоперативна ехография с евентуално интермитентно клампиране на артериалния и порталния кръвоток, както и интрамурално идентифициране на средната чернодробна вена в дълбочина и позицията ѝ спрямо набелязаната резекционна линия.

Маркиране на резекционната линия с електрокаутер по горната повърхност на глисоновата капсула непосредствено на 3-5мм. от фалциформения лигамент от острия ръб до лявата хепатална вена или общия трункус със средната.

Паренхимното разделяне става с помощта на Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA®) перпендикулярно на чернодробната повърхност, като всички видими съдове се прошиват с пролен 6-0 или 7-0 двустранно, а останалите точки на кървене се коагулират.

Разделянето на жлъчните пътища става на крайния етап при разделянето на паренхима, като винаги се използва скалпел и "en bloc" заедно с глисоновата капсула и малка част от прилежащия паренхим, като целта е да не се нанасят термични увреждания и максимално да се запази кръвоснабдяването му.

Прилежащата част към донора веднага се прошива с PDS 5-0 или 6-0, след което цялата резекционна повърхност неколкостранно се измива с топъл серум и се тампонира с чиста марлена лента с топъл серум за 15 мин. При нейното премахване се следи за точки на оцветяване евентуално за билиарен ликвидж или кървене и на двете повърхности. Ако има такова се извършва щателна хемостаза и/или билиостаза и процедурата отново се повтаря до получаването на абсолютно отрицателен резултат.

След подготовка и синхронизиране с помощния екип, от перфузионист и операционна сестра, се клампира левия клон на в. порте, лявата чернодробна вена и веднага се прекъсват със скалпел, последно се клампира и се лигира левия клон на а. хепатика.

Така получения графт веднага се поставя в съд с физиологичен серум и лед с температура 4С и се промива с 500 до 1000мл разтвор (Clostradiol, UW, Eurcolins) през вена порте до изтичане на чист разтвор през лявата хепатална вена.

След това извършваме ретроградна перфузия с 500мл. през лявата хепатална вена и наблюдаваме връщането на разтвора през вена порте. В два случая сме имали ретроградно излизане на пристенен тромб от нея, въпреки че при антеградното промиване връщането през лявата хепатална вена е било отлично. Тази техника е възприета изцяло от сърдечната хирургия, където ретроградната кардиоплегия през коронарния синус и ретроградната мозъчна перфузия през горна вена кава при операции на аортата на циркулаторен арест при дълбока хипотермия (18гр.) са стандартна практика. Използвана е последните 6 експлантации без нито един случай на първична дисфункция на графта.

Количеството разтвор и вида се отразяват в протокола.

Артерията се промива с 5-10 кубика хепаринизиран серум със спринцовка с обла игла, като по всякакъв начин не трябва да се допуска дисециране на интимата и увреждане на съда. Ако още при първия опит не може да се влезе в артерията се счита, че процедурата е хазартна (дисекация на интимата) в много протоколи този момент се пропуска или не се отбелязва!

Жлъчният път се третира по същия начин.

След извършване на плегията графта се претегля и се отразява в протокола.

Времето на прекъсване на съдовете задължително се отразява до минута.

Ако се наложи да се прави триангуларна пластика с хомоложна вена на лявата хепатална артерия с оглед да се подобри венозното дрениране, тя се прави в този момент с триангуларен пач и пролен 7-0 с продължителен или единичен шев (растежен фактор).

Частта на левия клон на в. порте останала към донора се затваря с продължителен шев пролен 6-0 и след премахване на клампата се дублира. При това не трябва да има стеснение на мястото, както и оформянето на сляп джоб, който да стане източник на пристенна тромбоза.

По същия начин се затваря и останалата част на лявата хепатална – на практика стената на долна празна вена, там където се влива хепаталната вена хваната от пристенна клампа.

Артерията се прошива с пролен 5-0 или 6-0.

Отново се проверява хемостазата и билиостазата на резекционната повърхност на черния дроб, след което цялата площ се обработва с тъканно лепило.

Поставя се дрен непосредствено до нея, както и един в десния латерален канал (в последната серия от 10 процедури използваме само един дрен).

Следва послоен шев на оперативната рана, като за кожния разрез винаги използваме интрадермален козметичен шев.

Отбелязва се количеството кръв аспирирано от системите за автохемотрансфузия и /или външната аспирация.

Началото и краят задължително се отразяват за всяка оперативна интервенция, както и продължителността до минути.

Продължителността на операцията, както и кръвозагубата корелира с процента усложнения и задължително трябва да бъдат регистрирани.

18.2 Данни от оперативната интервенция

Данните от оперативната интервенция са представени на таблица 28.

Табл. 28 - Оперативни данни.

Показатели	Мин.	Макс.	Средна	SD	95% CI
Оперативно време - мин.	320	510	399	70.6	348.9 – 450.0
Кървене	87	315	220.66	76.76	182.4 - 258.8
Обем на графта	220	420	303	45	
Обем остонол за донора	792	1220	1028	133	

Измерените обеми са достатъчни в 100% от случаите, както за реципиентите, така и за донорите (1% от телесната маса; 50% от масата на нормален за съответната възраст и тегло черен дроб), но сме имали 4 случая на „large for size“ обем на графта, което налага пластика на предна коремна стена с платно за предотвратяване на компартмент-синдром.

9. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕГИСТРИРАНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ

9.1. Регистрирани усложнения

За да регистрираме и оцениме броя, вида и тежестта на усложненията сме използвали новата класификация на Clavien, одобрена на Vancouver International Forum през 2006. Считаме, че тази класификация е една от най-подробните съвременни варианти и най-пълно отразява новите регистрирани усложнения при живите донори. Освен това, така ще може в бъдеще при едно мултицентрично или международно проучване да има по-голяма степен на унификация и обективност. Нейната структура и примери за конкретни усложнения са дадени в табл. 5.

9.2. Регистрирани оплаквания на донорите в ранния следоперативен период

Най-честите оплаквания от страна на донорите непосредствено след интервенцията са следните:

1. Болка, в областта на оперативната рана. -20
2. Гадене и тежест в корема - 15
3. Главоболие - 16
4. Изтръпване в областта на оперативната рана и променена чувствителност, -18
5. Промени в гласа - 7
6. Обстипация и дискомфорт - 8
7. Загуба на апетит - 16
8. Парене и проблеми при уриниране.- 4
9. Безсъние – 9
10. Високо кръвно налягане -2
11. Страх и депресия – 1

Всички тези са транзиторни и преминават в рамките на 3-5 ден, с изключение на усложненията отбелязани с 1 и 4. Считаме, че те са “нормални“, когато става въпрос за оперативна интервенция със средна продължителност 8 часа след интубацията и 6.5 след разрез.

9.3. Регистрирани усложнения на донорите в ранния следоперативен период

Според класификацията на Clavien (варианта използван от нас), усложненията, регистрирани от нас са само от 1 и 2 степен и са представени в табл. - 29

Табл. 29 -Регистрирани усложнения по таблицата на Клавиен.

	Брой донори с усложнения	Брой усложнения	Вид усложнения
1 Степен	11 общо (48%) 4 с две от 1 ст.	15	Болка, налагаща използването на обезболяващи от 3-5 дена - 2(!). Свободна течност в корема или малкия таз като находка от ежедневното проследяване с ехографско изследване на коремни органи, неналагащо хирургично лечение или репозициониране на дренажите. – 7 Плеврални изливи в дясно, диагностицирани с рентгенография и ехографски оценени под 200-300мл, неналагащи пункция или дренаж и лекувани консервативно.-2 Повърхностна ранева инфекция, неналагаща антибиотично лечение (зачервяване и оток без патологична секреция)- 4
2 Степен	6 (26%) 1 с 2 от 2 ст.	7	Данни за уроинфекция, налагаща антибиотично лечение - 2 Данни за белодробна инфекция, антибиотично лечение - 1 Данни за инфекция на горните дихателни пътища, налагаща антибиотично лечение – 1

	Брой донори с усложнения	Брой усложнения	Вид усложнения
			Депресия, налагаща медикаментозно лечение -2 Хипертония, налагаща медикаментозно лечение -1
3 Степен	0		
4 Степен	0		
5 Степен	0		

(!) – разликата между 12 от предишната таблица и 2 по Клавиен идва от факта че в 10 от случаите болката е отзвучала спонтанно до 3 ден и не се е налагало употребата на аналгетици след това. Използването на аналгетици до 3 ден се счита за „нормален курс“. Бройката на 1 и 2 степен е по-голяма от тази на донорите, защото при един донор може да има 2 различни усложнения

При девет (39%) от донорите не са констатирани никакви усложнения, дори болкови, но считаме, че за последното има силен субективен момент, индивидуална чувствителност към болка и характерови особености.

При анализа на резултатите прави впечатление, че 61% от донорите са имали усложнения, които са близо до максимално публикувания 67%. - 72%. Това може да го обясним с факта, че сме регистрирали и най-леките оплаквания за болка или дискомфорт от тяхна страна. Може да се каже, че става въпрос за хипердиагностика (минимални количество свободна течност в коремната кухина при положение, че сме промивали с топъл серум) от наша страна. Друга обективна причина е, че използвания от нас вариант на класификация на Клавиен е най-подробния и съвременен. В този вариант се включват всички възможни отклонения от „нормалния курс“, като са дадени конкретни примери каквито липсват в другите варианти. Например: свободната течност в корема, която се резорбира в рамките на 2-3 дни в повечето класификации се приема като нормална и не се класифицира като усложнение, ако не изисква специфично и допълнително терапевтично поведение. Всичките усложнения от 1 степен са отзвучали в рамките на 5 до 7 дни а тези от 2 степен в рамките на 8-10 ден.

При нито един донор не се е наложило кръвопреливане в реанимацията, ревизия, рехоспитализация по някакъв повод. Само при един се е наложило реанимационен престой по-голям от 3 дни, средния престой в реанимацията е бил 2 дни (1.5дена). При един донор се наложи кръвопреливане в операционната на 1 ед. D левкоцитна Ег маса, плазма и Geldfundin.

При разделяне на лявата от средната хепатални вени в общ нефлуенс към вена кава се получи лезия с остро хирургично кървене наложило пристенен клампаж и сатура в рамките на 1 мин.и 30 сек. След което се направи интраоперативна доплерсонография и след като регистрирахме нормален венозен оток без повишена скорост на кръвотока в средната хепатална вена (данни за стеноза) продължихме процедурата.

От описаните усложнения се различаваме от световната статистика по:

- Най-често срещаните усложнения – билиарен ликидж, чернодробна дисфункция, до сега не са наблюдавани при нас.
- Липса на тежки усложнения като:
 - a. Хеморагия налагаща ревизия
 - b. Дълбока ранева инфекция
 - c. Релапаротомия по друг повод
 - d. Дълбока венозна тромбоза

До изписването са останали само:

- Изтръпване в областта на оперативната рана и променена чувствителност -2
- Загуба на апетит -1

➤ Страх и депресия -1

В последния случай имаме летален край на реципиента.

10. ЛАБОРАТОРНИ РЕЗУЛТАТИ

10.1. Референтни стойности от Клинична лаборатория в УБ „Лозенец“

При всички одобрени кандидати, изходните стойности на лабораторните показатели са с нормални стойности в рамките на референтните граници на клиничната лаборатория на болница „Лозенец“.

Всеки показател е проследен в динамика най-малко на 24 часов период (или по-рано), при индикации. Особено внимание се обръща на кръвната картина, чернодробните ензими, билирубина и CRP. Приетите референтни стойности са представени на таблица 30.

Табл. 30 - Референтни стойности на УБ „Лозенец“ за проследените лабораторни показатели

Показател	Референтни граници	Единици
Хемоглобин	135-180	g/L
Хематокрит	0.4-0.53	L/L
Еритроцити	4.4-5.9	$\times 10^{12}/L$
Левкоцити	3.5-10.5	$\times 10^9/L$
Тромбоцити	150-400	$\times 10^9/L$
SGOT	5-34	U/L
SGPT	0-55	U/L
GGT	12-64	U/L
Алкална фосфатаза	15-150	U/L
Амилаза	25-125	U/L
Билирубин – тотален	3.4-20.5	$\mu\text{mol}/L$
Билирубин – директен	0-8.6	$\mu\text{mol}/L$
Урея	3.0-9.2	mmol/L
Креатинин	32-115	$\mu\text{mol}/L$
CRP	0-8	mg/L
Албумин	35-50	g/L
Фибриноген	2-4	g/L
APTT	28-40	sec

10.2. Статистически анализ на лабораторните резултати

При проследяването на лабораторните показатели се наблюдава значим спад в стойностите за хемоглобин, хематокрит, еритроцитен и тромбоцитен брой, който до 10-ти следоперативен ден е напълно компенсиран за всички показатели. Хемоглобинът, хематокрита и тромбоцитите се запазват статистически значимо пониски, но в референтни граници. Аналогично се наблюдава покачване на билирубина (общ и директен) и трансаминазите (SGOT и SGPT). Стойностите на билирубина не преминават референтните си граници през целия период на проследяване, а трансаминазите се връщат до референтните си стойности до 10-ти следоперативен ден. GGT бележи спад спрямо изходните си стойности, а фибриногенът – статистически значимо покачване, което след 3-ти следоперативен ден преминава горната референтна граница. Тези данни са резюмирани в табл.31.

Донорите, при които стойностите са нормални на 10-я ден, са изписани тогава, останалите – до 20-я следоперативен ден (средно 14.7 дни). Всички донори са изписани клинично здрави с нормални лабораторни, инструментални и клинични показатели.

Табл.31 - Лабораторни показатели на живите донори предоперативно и при проследяване (n=23); *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001

	Изм.	1 ^{ви} ден	2 ^{ри} ден	3 ^{ти} ден	4 ^{ти} ден	5 ^{ти} ден	10 ^{ти} ден
HGB	129	123	121**	114****	114****	116***	124*
HCT	0.38	0.37	0.36**	0.34****	0.33****	0.33****	0.36***
Er	4.3	4.2	4.1*	3.9**	3.7**	3.8**	4.0
Thr	314	261**	246****	218****	225****	249***	276**
Bil T	8.6	11.3**	13.9***	13.6***	10.7*	9.6	8.1
Bil D	3.1	5.4****	5.9****	5.7**	5.2***	4.1**	3.2
SGOT	20.7	181.6****	209.1****	156.8****	99.9****	62.6**	29.1**
SGPT	22.2	191.2***	221.2**	222.3**	165.5***	120.1***	51.2*
GGT	36.2	43.7	43.9	31.2	28.1**	28.7**	24**
Фибриноген	3.6	3.1	3.7****	4.9	5.8****	6.3****	5.5****

Поради огромния обем данни се получава по показатели и дни с максимални, минимални, средни, 95% CI, стандартно отклонение и коефициент на Piarson, данните са представени освен в табл 32 и в графичен вид за всеки показател с изнасяне на стойностите на самите графики.

Графиките и статистическата обработка на данните са направени с Med.Calculation – версия 12, лицензирана версия. Програмата е разработена изключително за извършване на статистическа обработка на данни в областта на медицината.

Табл.32 - Лабораторни показатели на живите донори предоперативно и при проследяване?

Показатели	Предоперативно	PO - 1	PO - 2	PO - 3	PO - 4	PO - 5	PO - 10
Хемоглобин	129,33 ± 9,18	123,67 ± 12,95	121,00 ± 9,37	114,50 ± 8,83	114,18 ± 12,13	116,52 ± 12,41	124,90 ± 8,01
Хематокрит	0,38 ± 0,04	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,36 ± 0,02
Еритроцити	4,31 ± 0,50	4,22 ± 0,44	4,07 ± 0,30	3,86 ± 0,45	3,74 ± 0,38	3,81 ± 0,33	4,04 ± 0,34
Левкоцити	8,19 ± 2,43	15,85 ± 3,61	13,41 ± 4,41	12,24 ± 4,75	10,47 ± 3,88	9,38 ± 1,95	8,22 ± 1,79
Тромбоцити	313,9 ± 65,52	261,3 ± 56,25	245,5 ± 53,81	218,40 ± 53,52	225,20 ± 51,97	249,30 ± 58,30	276,0 ± 51,55
Албумин	48,0 ± 3,96	38,65 ± 3,56	38,30 ± 3,26	35,90 ± 3,63	36,10 ± 3,04	37,70 ± 3,20	41,95 ± 3,65
Общ белтък	65,25 ± 4,62	61,80 ± 5,51	60,05 ± 3,36	59,92 ± 4,34	62,75 ± 2,15	61,70 ± 4,16	61,55 ± 2,91
Фибриноген	3,62 ± 0,20	3,10 ± 0,43	3,67 ± 0,68	4,92 ± 0,77	5,79 ± 1,07	6,26 ± 1,08	5,54 ± 0,92
С реактивен протеин	3,03 ± 2,01	11,01 ± 4,96	69,55 ± 8,33	133,87 ± 31,42	107,43 ± 24,27	92,35 ± 25,90	13,60 ± 5,00
Билирубин тотален	8,62 ± 3,52	11,32 ± 3,56	13,88 ± 4,38	13,57 ± 3,82	10,74 ± 2,25	9,61 ± 2,40	8,06 ± 1,39
Билирубин директен	3,13 ± 1,08	5,40 ± 1,16	5,86 ± 1,63	5,69 ± 2,61	5,15 ± 1,28	4,12 ± 1,21	3,19 ± 0,86
SGOT	20,7 ± 9,75	181,60 ± 72,25	209,10 ± 81,36	156,80 ± 70,28	99,90 ± 70,29	62,60 ± 33,89	29,10 ± 13,15
SGPT	22,2 ± 15,36	191,20 ± 97,64	221,20 ± 136,50	222,30 ± 139,62	165,50 ± 85,25	120,10 ± 61,99	51,20 ± 29,81
GGTP	36,2 ± 22,86	43,70 ± 26,80	43,90 ± 25,35	31,20 ± 16,52	28,10 ± 12,64	28,70 ± 13,03	24 ± 10,41

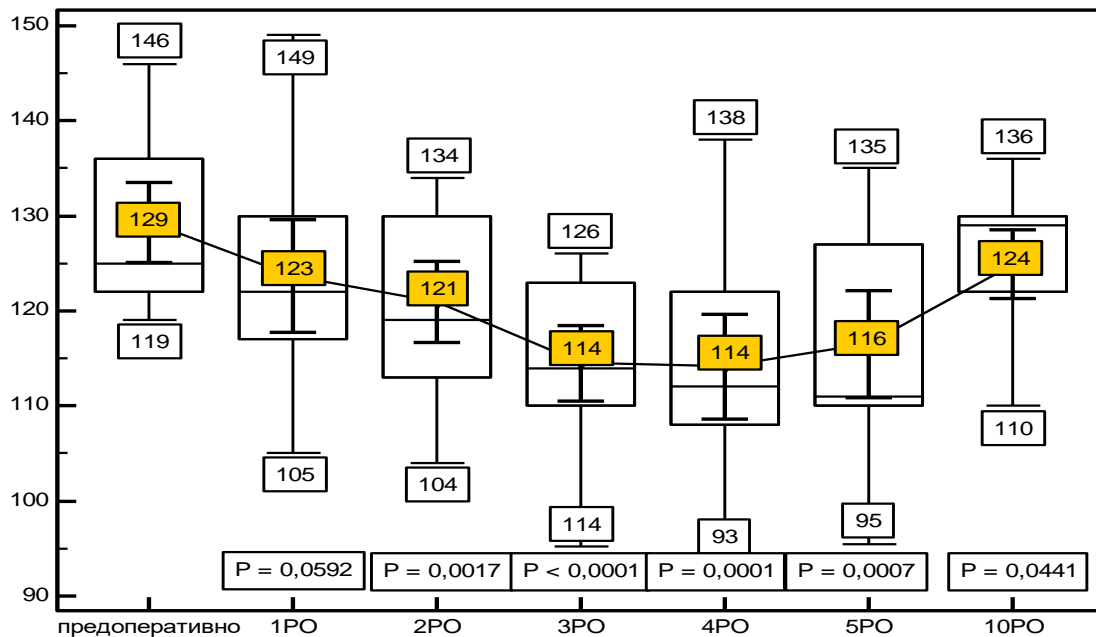
Показатели	Предоперативно	PO - 1	PO - 2	PO - 3	PO - 4	PO - 5	PO - 10
Алкална фосфатаза	62,82 ± 22,82	77,46 ± 42,12	56,82 ± 20,28	50,09 ± 17,02	51,36 ± 14,93	49,91 ± 9,89	54,27 ± 12,02
СРК	66,25 ± 56,35	685,35 ± 670,54	2242,75 ± 1388,82	1506,70 ± 859,62	985,75 ± 633,69	624,2 ± 538,94	67,35 ± 57,11
INR	1,08 ± 0,09	1,17 ± 0,18	1,37 ± 0,27	1,37 ± 0,26	1,19 ± 0,17	1,10 ± 0,09	1,09 ± 0,08
АРТТ	34,62 ± 2,01	31,80 ± 6,74	34,98 ± 4,24	37,40 ± 3,05	36,09 ± 3,43	35,45 ± 2,15	35,03 ± 1,48
Уреа	4,43 ± 1,14	4,23 ± 2,26	3,44 ± 1,31	3,40 ± 0,90	3,62 ± 3,62	3,73 ± 0,81	3,97 ± 0,73
Креатинин	63,85 ± 10,55	68,64 ± 11,61	63,22 ± 11,28	60,88 ± 9,05	61,03 ± 9,25	61,40 ± 8,41	63,30 ± 9,50

10.2.1.Кръвна картина

Хемоглобин:

Отклонението на хемоглобина в сравнение с първоначалните стойности е статистически значимо от 2, 3, 4 и 5-ти ден, като минималните стойности се наблюдават на 3-5-ти ден. До 10-ти ден стойностите се нормализират, но са по-ниски от изходните - фиг 15. Трябва да се отбележи и фактът, че на нито един донор не се е наложило кръвоприливане в реанимацията, средната кръвозагуба е 220,66 мл. / мин. 87, макс - 315 и SD ± 76,76 /.

Фиг. 15 Динамика на Хемоглобина

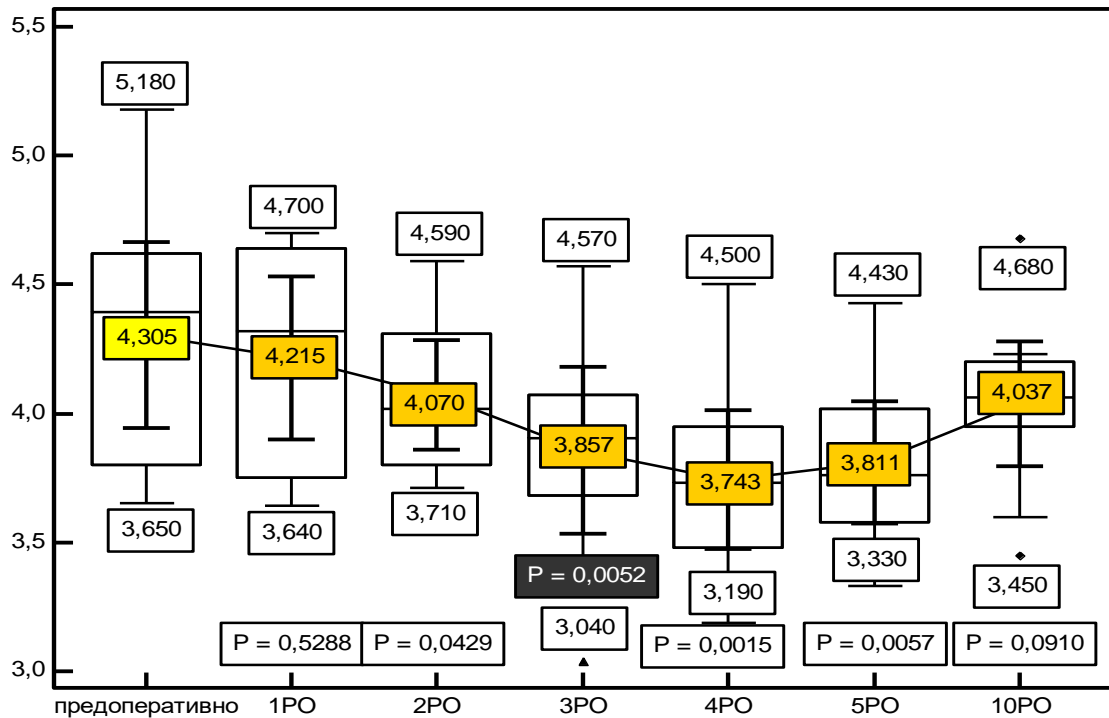


Еритроцити:

При еритроцитите се наблюдават сходни изменения. Статистически значим е спадът на 2, 3, 4 и 5-ти ден, като на 4-ти ден достига своя максимум.

Въпреки отклоненията от началните стойности, на 10-ти ден и двете стойности са в границите на нормалните референтни стойности за пол и възраст и покриват базовата линия фиг 16.

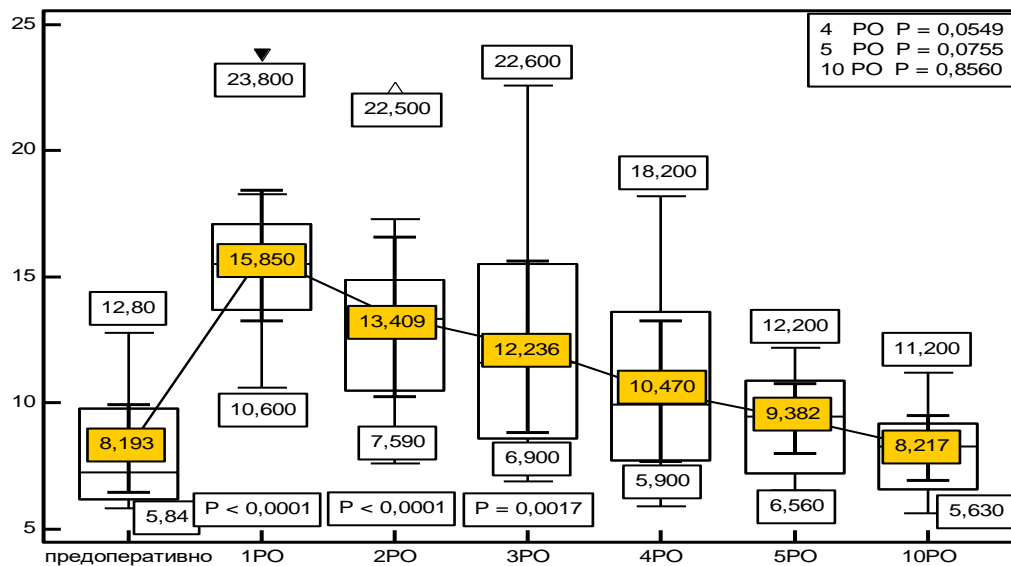
Фиг 16 - Динамика на Еритроцитите



Левкоцити :

Максималният пик при левкоцитите се наблюдава още на първия ден след хепатектомията, но при 85% от донорите достигат нормалните референтни стойности на 4-я ден, а на 10-я ден 87% имат стойности еднакви с тези преди процедурата. Това е единственият показател от кръвната картина, който възстановява първоначалните си стойности. За това при него не е правена линейна графика за отклонение от предоперативните стойности, но в рамките на референтните стойности фиг 17.

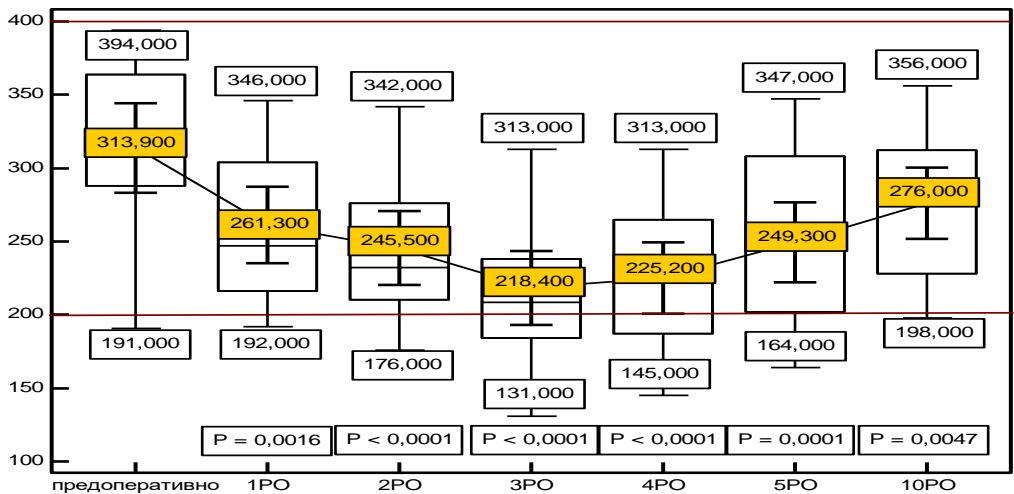
Фиг 17 -Динамика на левкоцитите



Тромбоцити:

Броят на тромбоцитите намалява при всички донори с едно изключение (един) през всеки следоперативен ден и достига най-ниските си средни стойности от 218 на 3-ти следоперативен ден. От 5-ти ден се наблюдава стабилизиране на стойностите около долната референтна граница. Тромбоцитите не възстановяват първоначалните си стойности в момента на изписването, но въпреки спада регистриран при всички болни, измерените стойности никога не напускат референтната линия между 150 и 400 фиг 18.

Фиг. 18 - Динамика на тромбоцитите

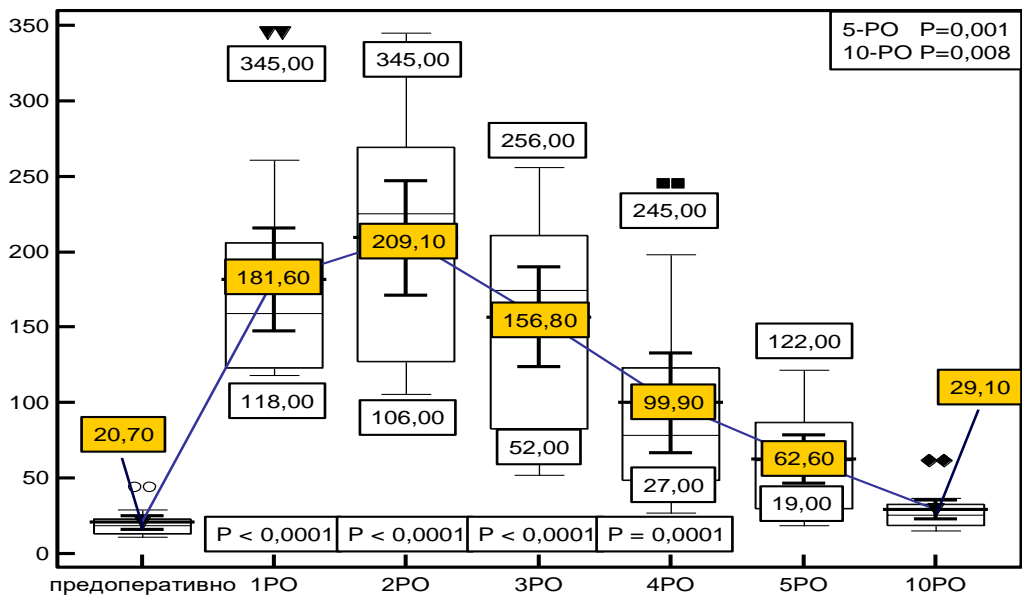


10.2.2.Ензими:

SGOT

SGOT достига своята максимална стойност още на 48 час - средна стойност от 209,10 макс. 345 Той се нормализира до 10ти ден, но със статистически значима разлика от първоначалните стойности на донорите фиг 19.

Фиг. 19 Динамика на SGOT



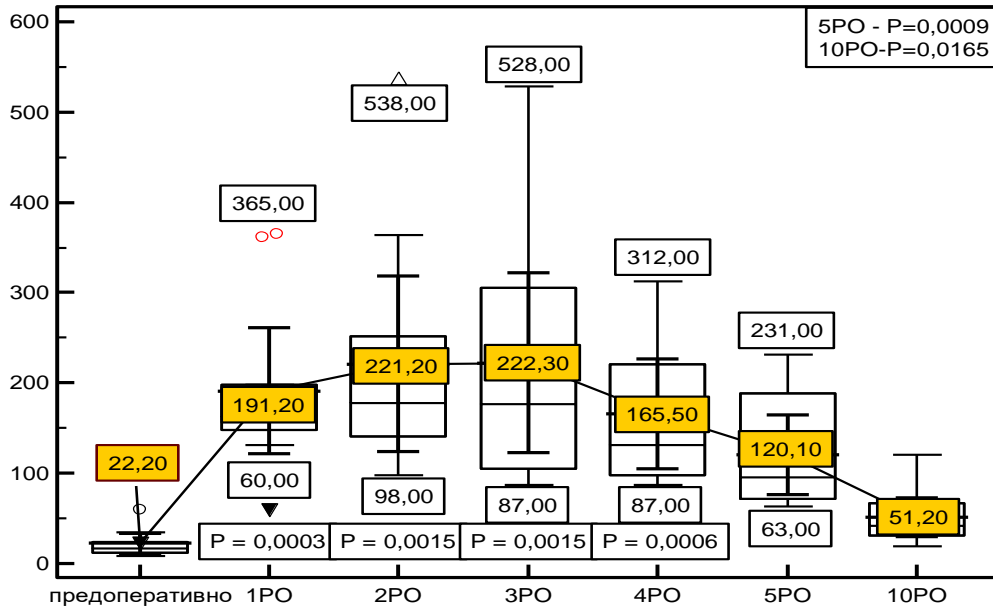
SGPT

SGPT нараства веднага, но достига максималните си стойности на 72 час.

При 3-ма донори – 13% SGOT и SGPT са в границите на нормата на 11-ти ден.

Посочената корелация между SGOT и SGPT, която се вижда от графиката е наблюдавана при практически всички донори фиг 20.

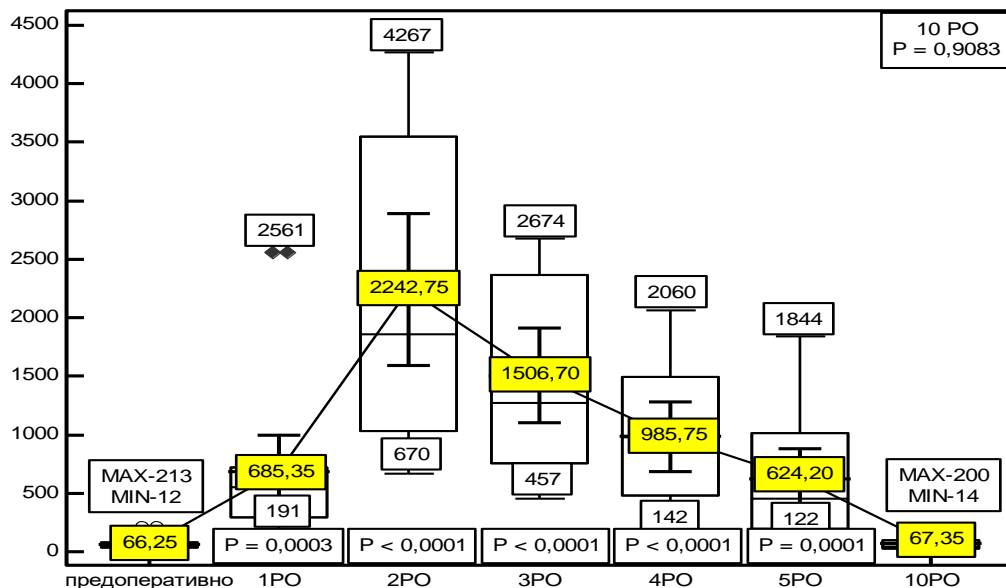
Фиг. 20 Динамика на SGPT



CPK

Креатинфосфокиназата нараства веднага, но достига своя пик на 2-ри ден но на 10-я ден се връща до първоначалните си стойности без статистическа разлика фиг 21.

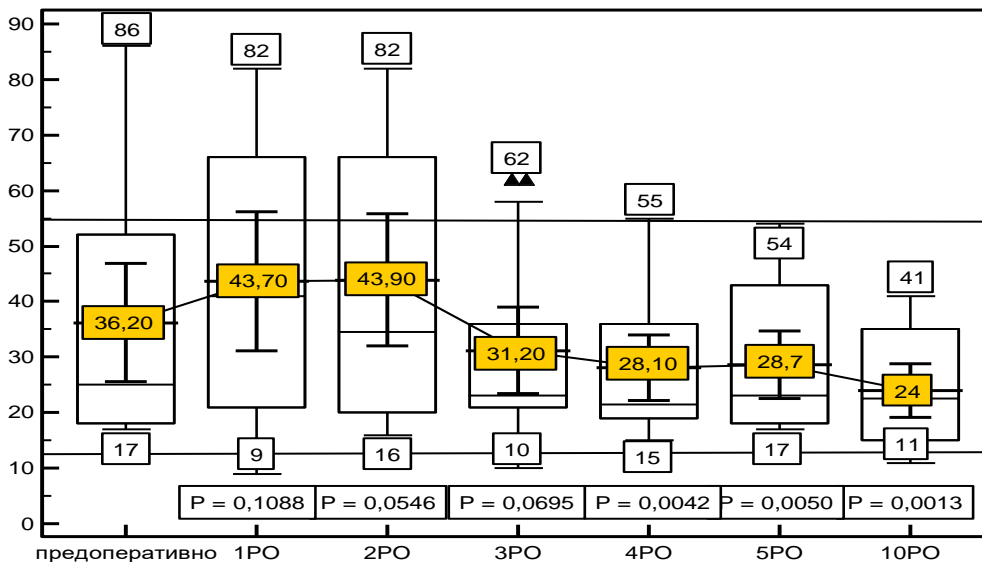
Фиг. 21 Динамика на CPK



GGT

Динамиката на GGT е с най-особената крива, защото то след достигане на пиковите стойности на 1-2 следоперативен ден, стойностите спадат под изходните, които са със статистически значима разлика (фиг. 22). Това ни е навеждало на мисълта да търсим отворен жлъчен път и данни за билиарен ликвидж с повишена концентрация на билирубина двойно по-голяма от тази в серума от дренажите. Такава обаче не беше открита.

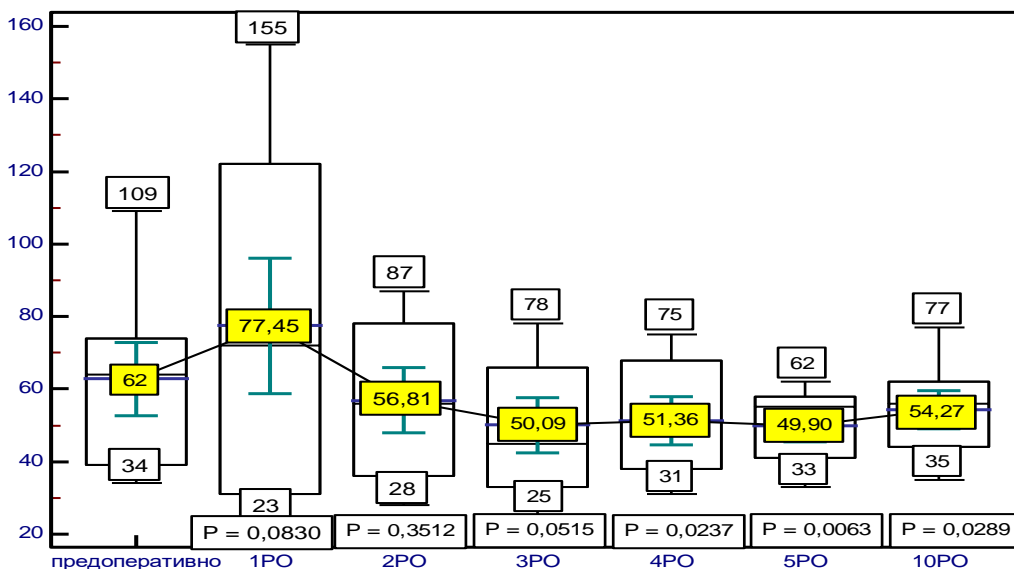
Фиг. 22 Динамика на GGT



ALKP

При останалите ензими, ALKP, AMYL се наблюдават по-ниски стойности от предоперативните, но разликите не са статистически значими ($P > 0.4$) и не се наблюдават стойности извън референтните граници (фиг. 23).

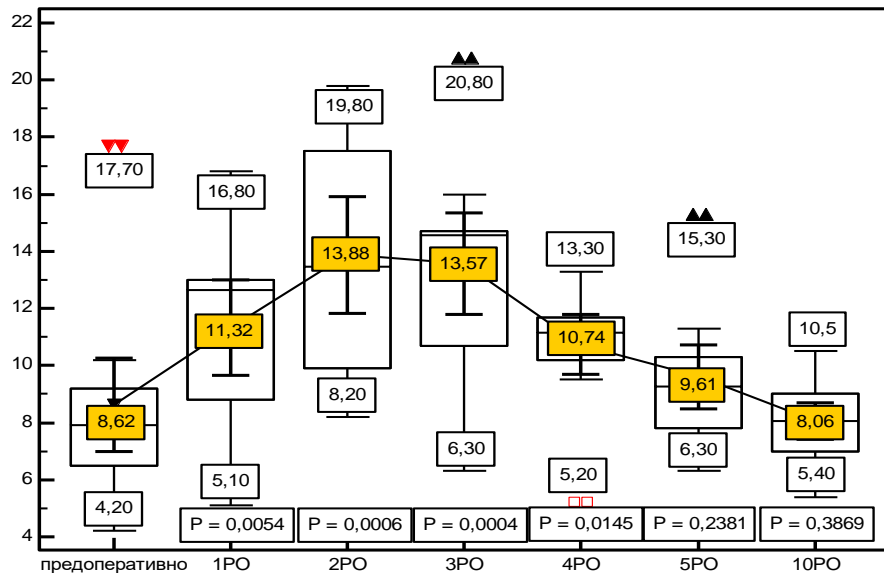
Фиг. 23 Динамика на ALKP



10.2.3.Билирубин:

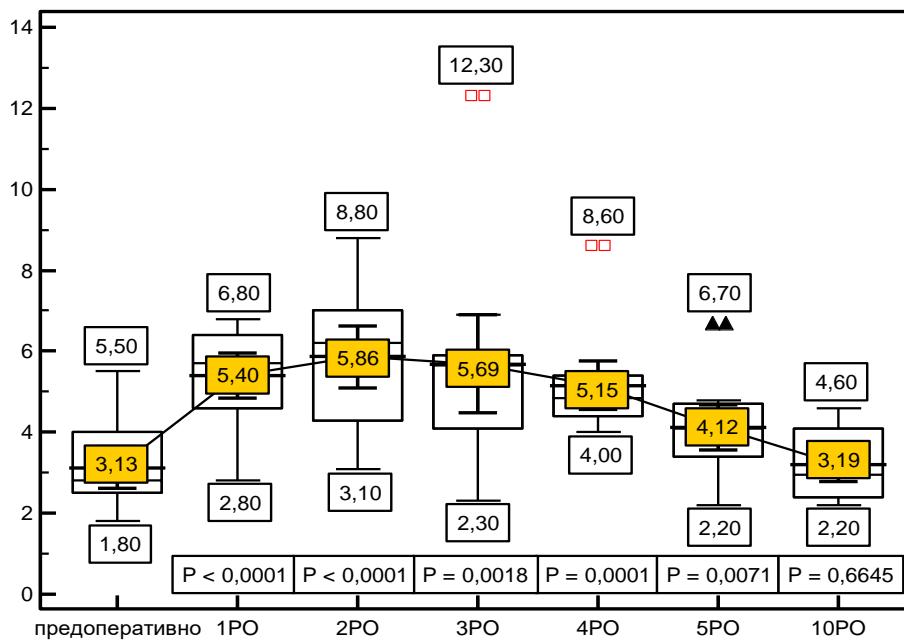
Тоталния билирубин нараства веднага след процедурата и при 18 донора достига максимални стойности до 48-я час. Още на 8-ми ден възвръща стойности, близки до горната граница на нормата, при 12 донора (53%) е в границата на нормата. Това е показателят с най-бърза нормализация фиг. 24.

Фиг. 24 Динамика на тоталния билирубин



Директния билирубин нараства и достига своя максимум на 2 следоперативен ден, но колебанията и амплитудите са по-малки спрямо обща билирубин. Той възстановява изходните си стойности на 10 следоперативен ден фиг 25.

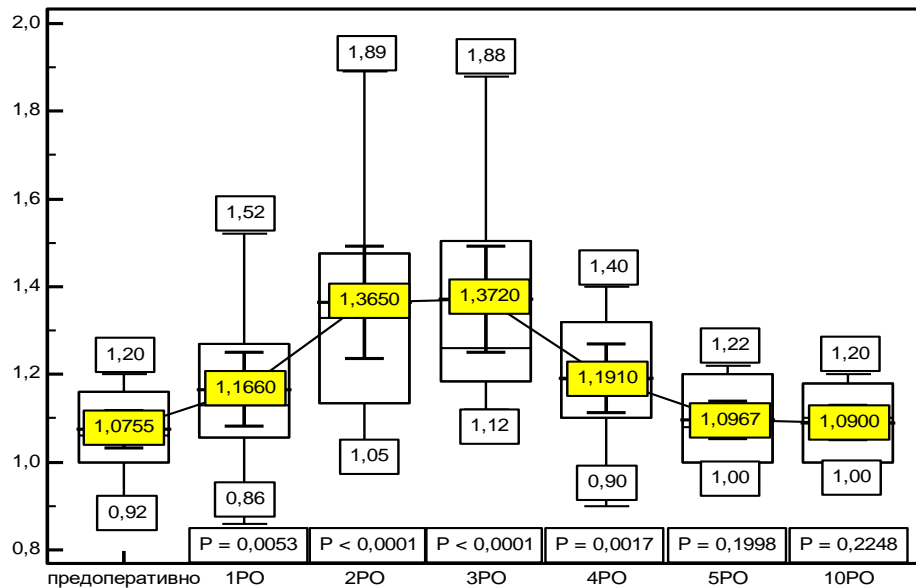
Фиг 25 - Динамика на директния билирубин



10.2.4. Други

Промените в *INR* са най-изразени на 2-ри и 3-ти ден и възстановяват своите първоначални стойности до 5-ти ден при 18 от донорите фиг.26.

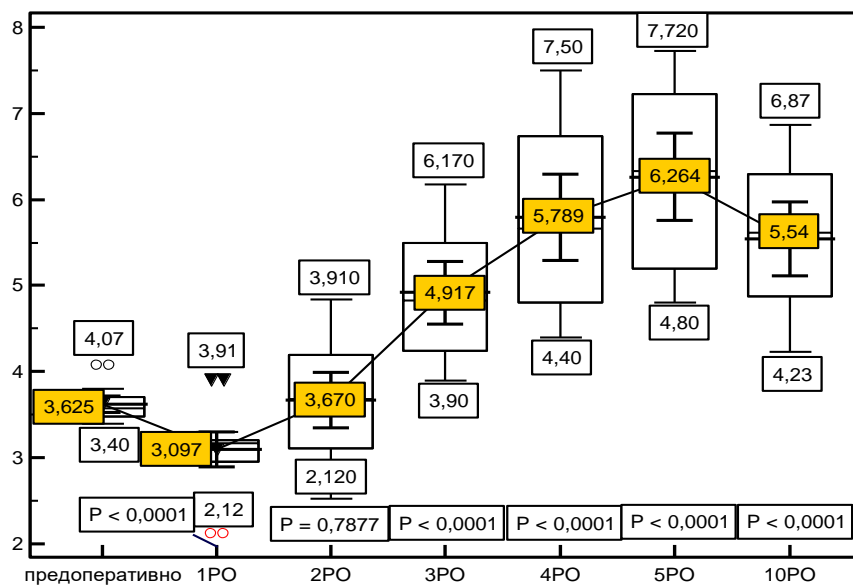
Фиг. 26 Динамика на *INR*



Фибриноген

Фибриногенът спада на първия ден и на втория достига своите първоначални стойности, след което на 4-ти – 5-ти ден достига своите максимални стойности от 6.11/6.05 между 5 и 95 перцентил (макс 6.8/мин 3.8) и остава сравнително висок до 10 ден, фиг.27, (P-0.003)

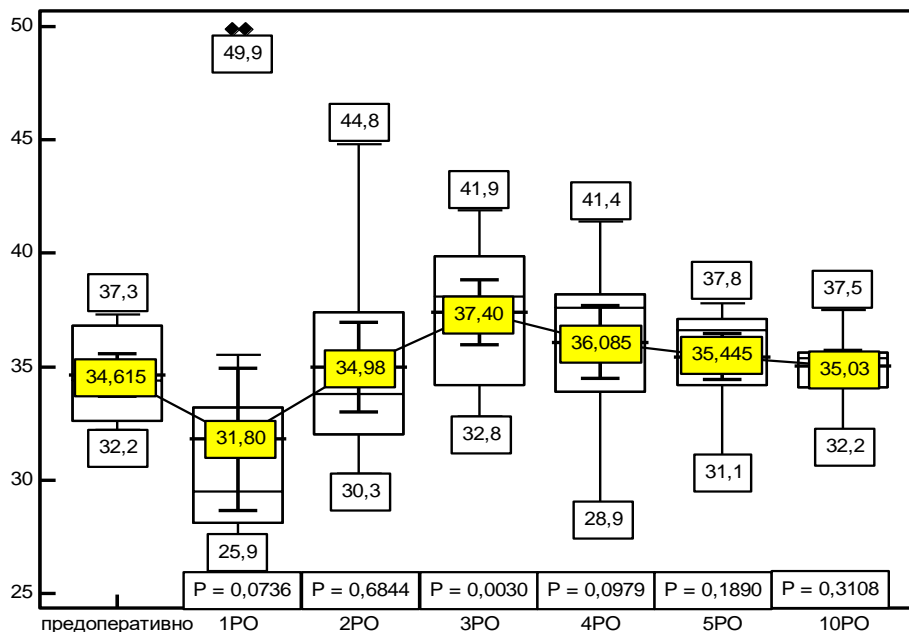
Фиг. 27 Динамика на фибриноген



Активирано време :

Статистически значимо повишение на активираното време се наблюдава само на 3-ти следоперативен ден и то не извън референтните граници фиг.28.

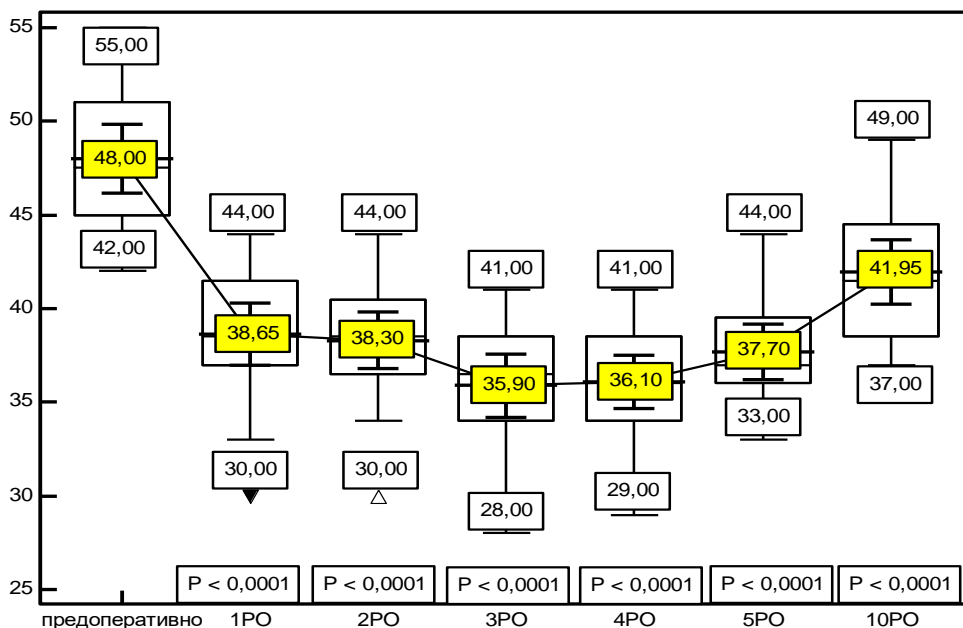
Фиг. 28 Динамика на активирано време



Албумин:

Албуминът спада значимо още на 1-ви следоперативен ден, достига най-ниска стойност на 3-ти ден и не се възстановява до изходните стойности до 10-ти ден. През цялото време стойностите на албумина не излизат от референтните граници фиг 29.

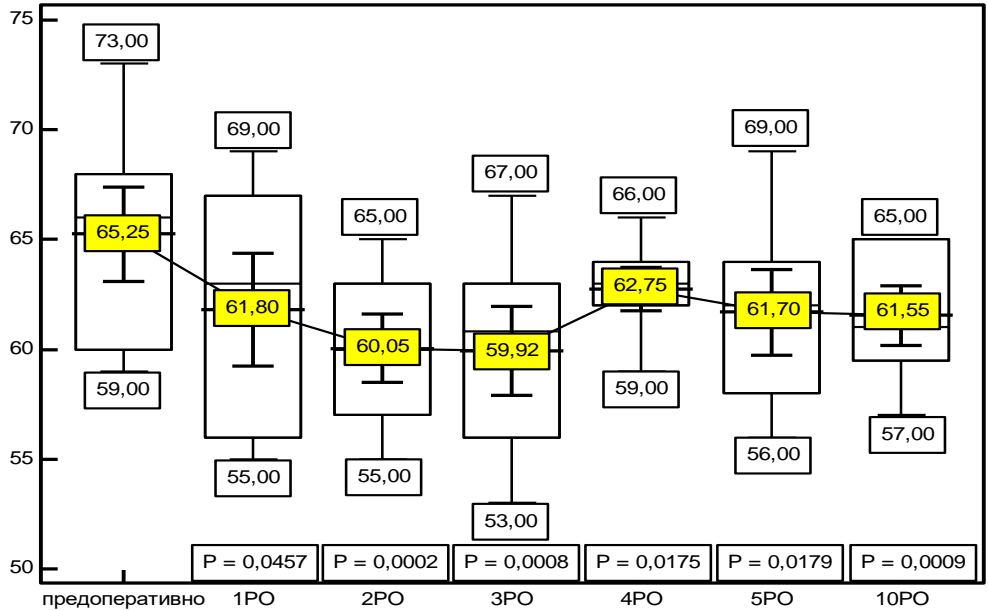
Фиг. 29 Динамика на албумина



Общ белтък:

При общия белтък, спадът отново настъпва още на 1-ви ден, минималните стойности са на 3-ти ден и разликата се запазва до десети ден. Отново не се наблюдава излизане извън референтните граници фиг 30.

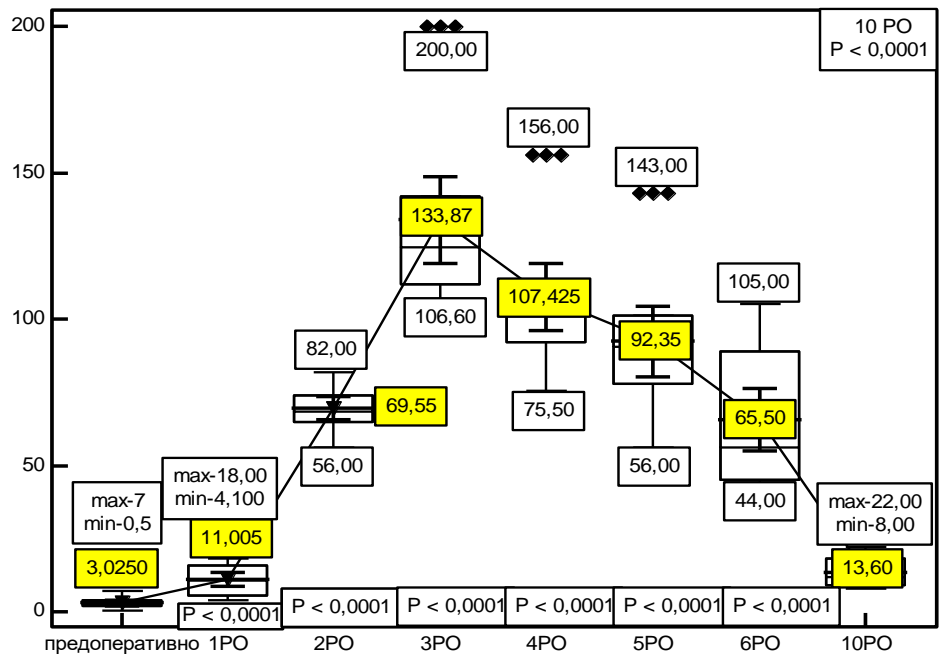
Фиг. 30 Динамика на общ белтък



CRP

CRP се повишава на първия следоперативен ден, бележи максимални стойности на 3-ти ден и до края не се връща до изходните си стойности, като през цялото време се запазва извън референтните граници фиг. 31.

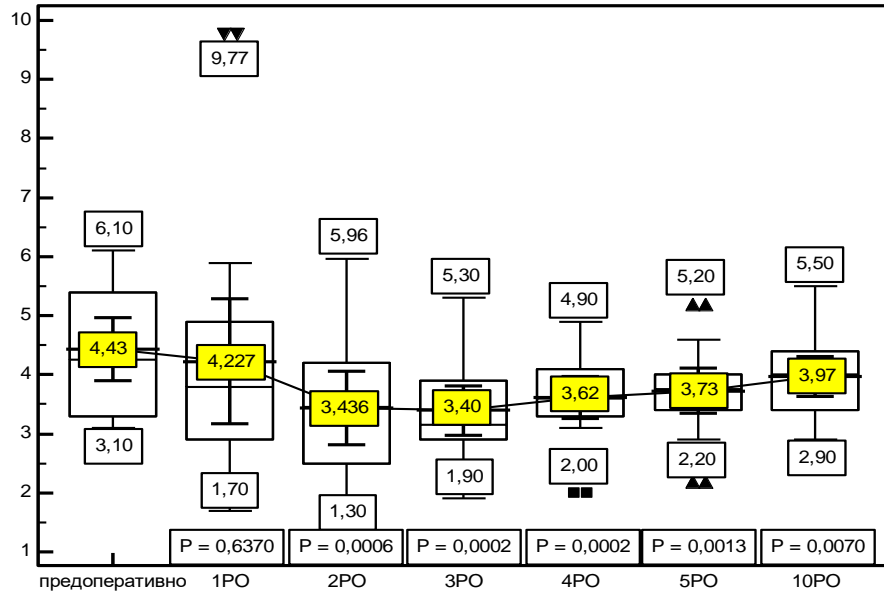
Фиг.31 Динамика на CRP



Урея:

Уреята спада значимо на 2-ри ден и този спад се задържа до 10-ти ден, без да излиза от референтните граници. Най-ниски са стойностите на 3-ти ден фиг 32

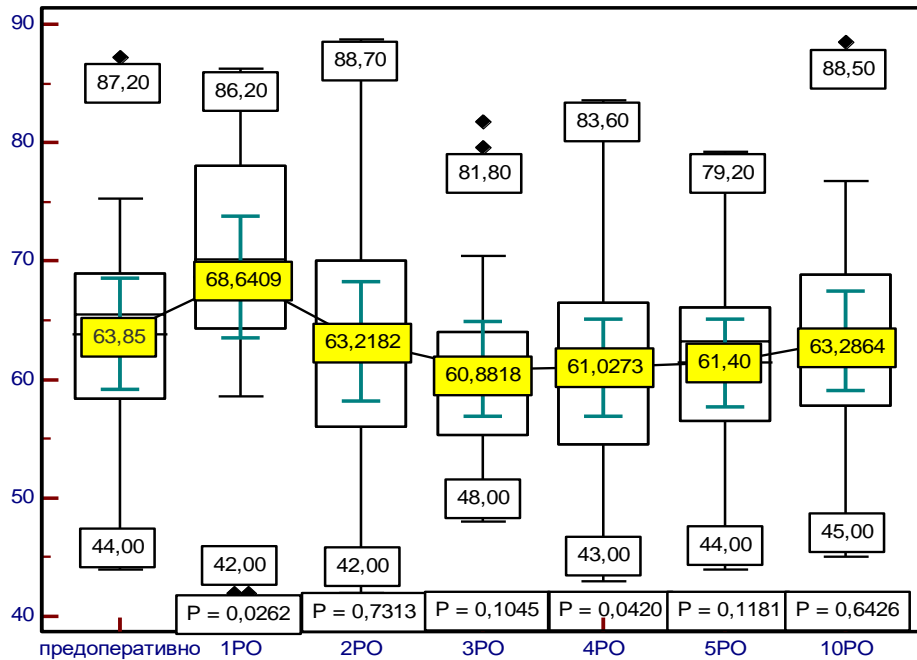
Фиг. 32 Динамика на уреята



Креатинин:

Креатининът бележи първоначално леко повишение на първи следоперативен ден, след това плавно спада, като на 4-ти следоперативен ден е значимо по-нисък от изходния. Още на 5-ти ден, стойностите на креатинина нямат статистически значима разлика с изходните фиг. 33.

Фиг. 33 Динамика на креатинина



Тези промени в уреята и креатинина могат да се тълкуват в контекста на засилените анаболни процеси, свързани с чернодробната регенерация.

10.3. Корелационен анализ между биохимичните показатели.

От направения корелационен анализ между биохимични показатели се констатираха следните корелации: Най – голям процент корелация се наблюдава при SGOT / Билирубин тотален, SGOT / Билирубин директен, SGTP / Билирубин тотален, SGTP / Билирубин директен, както и INR / Билирубин тотален, INR / Билирубин директен, INR / SGOT, INR / SGTP, INR / CPK, CPK / Билирубин тотален, CPK / Билирубин директен, CPK / SGTP, CPK / SGOT

Данните са представени на табл. 33.

Табл. - 33 - Коефициент на корелация между отделните показатели.

	Коефициент на корелация r	Ниво на значимост - P	95% Confidence interval от r
Еритроцити / Хематокрит	0,9978	P<0,0001	0,9848 to 0,9997
Еритроцити / Хемоглобин	0,9361	P=0,0019	0,6202 to 0,9907
Хемоглобин / Хематокрит	0,9437	P=0,0014	0,6590 to 0,9919
Еритроцити /Тромбоцити	0,8131	P=0,0261	0,1550 to 0,9714
Общ белтък / Албумин	0,7527	P=0,0509	-0,0008686 to 0,9610
SGOT / SGTP	0,9367	P=0,0019	0,6232 to 0,9908
SGOT / GGTP	0,6365	P=0,1243	-0,2239 to 0,9393
SGTP / GGTP	0,3715	P=0,4120	-0,5298 to 0,8787
Билирубин тотален/Билирубин директен	0,9406	P=0,0016	0,6431 to 0,9914
SGOT/ Билирубин тотален	0,9198	P=0,0034	0,5424 to 0,9883
SGOT/ Билирубин директен	0,9467	P=0,0012	0,6747 to 0,9923
SGTP / Билирубин тотален	0,9341	P=0,0021	0,6104 to 0,9904
SGTP / Билирубин директен	0,9903	P<0,0001	0,9331 to 0,9986
GGTP / Билирубин тотален	0,4844	P=0,2707	-0,4230 to 0,9067
GGTP / Билирубин директен	0,4403	P=0,3228	-0,4679 to 0,8962
INR / Билирубин тотален	0,9630	P=0,0005	0,7642 to 0,9947
INR / Билирубин директен	0,8548	P=0,0221	0,2855 to 0,9782
INR / SGOT	0,8210	P=0,0236	0,1779 to 0,9727
INR / SGTP	0,8532	P=0,0146	0,2802 to 0,9779
INR / CPK	0,9336	P=0,0021	0,6080 to 0,9904
CPK / Билирубин тотален	0,9460	P=0,0013	0,6707 to 0,9922
CPK / Билирубин директен	0,8733	P=0,0102	0,3510 to 0,9811
CPK / SGTP	0,8660	P=0,0117	0,3248 to 0,9800
CPK / SGOT	0,8473	P=0,0161	0,2602 to 0,9770

10.4. Мултивариационен анализ между биохимичните показатели.

Мултивариационен анализ между две или три от посочените показатели и останалите такива - табл. 34

Табл. 34 - Мултивариационен анализ

	BIL_T	BIL_D	INR	Албумин
SGOT	r = 0,9428	r = 0,9918	r = 0,8555	r = 0,9527
SGTP	P = 0,0123	P = 0,0003	P = 0,0719	P = 0,0085
SGOT	r = 0,9762	r = 0,9920	r = 0,9381	r = 0,9573
SGTP	P = 0,0171	P = 0,0034	P = 0,0680	P = 0,0399
CPK				
Билирубин -Т			r = 0,9747	r = 0,8303
Билирубин - Д			P = 0,0025	P = 0,0965

Получените резултати показват много висок процент корелация между показателите за чернодробна лезия на паренхима SGOT, SGTP, CPK и показателите за функционално нарушение на чернодробната функция - билирубин тотален, билирубин директен, INR и албумина.

Резултатите са очаквани и логични но даните ги доказват количествено и категорично с определянето на коефициента за r и стойностите за P.

Очаквахме подобна корелация между обема и теглото на графта и останалите показатели на кръвната картина и биохимия, но данните представени в таб. 35, категорично отхвърлиха тази зависимост като цяло.

Табл. - 35 - Корелация между обема на графта и останалите показатели.

Корелация между обема на графта и следните параметри	Коефициент на корелация r	Ниво на значимост P	95 % CI
Еритроцити	0,2538	P=0,2802	-0,2126 - 0,6260
Хемоглобин	0,2256	P=0,3389	-0,2410 - 0,6075
Хематокрит	-0,2184	P=0,3549	-0,6027 - 0,2481
Левкоцити	-0,3044	P=0,1919	-0,6583 - 0,1596
Тромбоцити	0,03582	P=0,8808	-0,4133 - 0,4709
Кръвозагуба	0,05119	P=0,8401	-0,4259 - 0,5060
Алат	-0,1178	P=0,6210	-0,5325 - 0,3426
Асат	-0,2963	P=0,2047	-0,6532 - 0,1683
ГГТП	0,3431	P=0,1386	-0,1172 - 0,6821
CPK	0,1457	P=0,5517	-0,3304 - 0,5627
Фибриноген	0,1487	P=0,5316	-0,3145 - 0,5547
INR	-0,1055	P=0,6581	-0,5236 - 0,3536
APTT	0,3469	P=0,1340	-0,1130 - 0,6844
Билирубин тотален	-0,3337	P=0,1505	-0,6763 - 0,1277
Билирубин директен	-0,2587	P=0,2708	-0,6292 - 0,2076
Общ белтък	0,2732	P=0,2439	-0,1926 - 0,6385
Албумин	0,05158	P=0,8290	-0,4001 - 0,4831
Уреа	0,1486	P=0,5319	-0,3147 - 0,5546
Креатинин	-0,07115	P=0,7656	-0,4980 - 0,3835

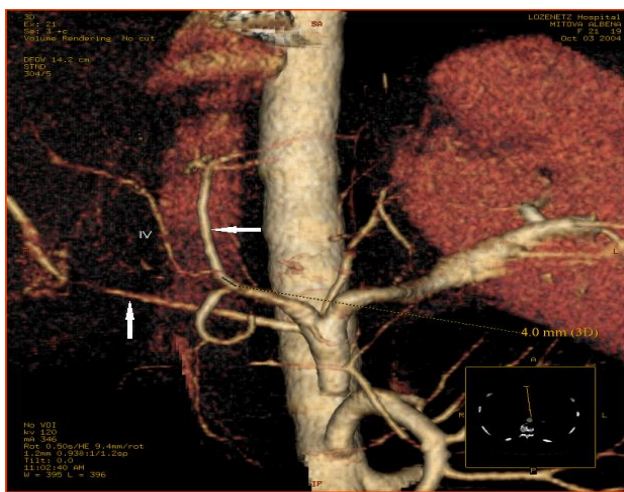
Направи ни впечатление факта, че има много големи вариации в средните стойности и пиковите нива на SGOT, SGTP, CPK и не толкова изразени промени в билирубин тотален билирубин директен и INR между отделните донори. Този факт го отдаваме на особеностите в съдовото и специално артериалното кръвоснабдяване на 4 сегмент. В случаите, в които артерията за него излиза от лявата хепатална артерия и не може да бъде запазен са 5.

При останалите 15 :

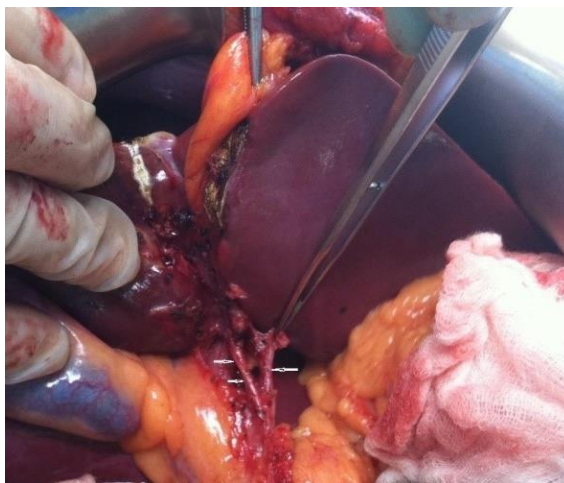
- в два случая сме успели да го запазим фиг.34 -35.
- 5 има два клона от лявата и дясната.
- 5 само от дясната хепатална артерия.

Има 2 случая, при които данните не могат да бъдат проследени и ги считаме за загубени, защото основно сме работили ретроспективно при анализиране на тази зависимост.

Фиг 34– Клон за 4 сегмент от лявата а.хепатика.



Фиг 35 Интраоперативно – запазване клона за 4 сегмент.



На фиг 34 е представен точно такъв случаи на отделяне на артерията за 4 сегмент от лявата арт.хепатика, който интраоперативно беше запазен.

На фиг 35 - снимка от оперативното поле се вижда как клона за 4 сегмент е запазен (2 бели стрелки) и прекъсването на лявата хепатална артерия (една бяла стрелка) се осъществи дистално от него.

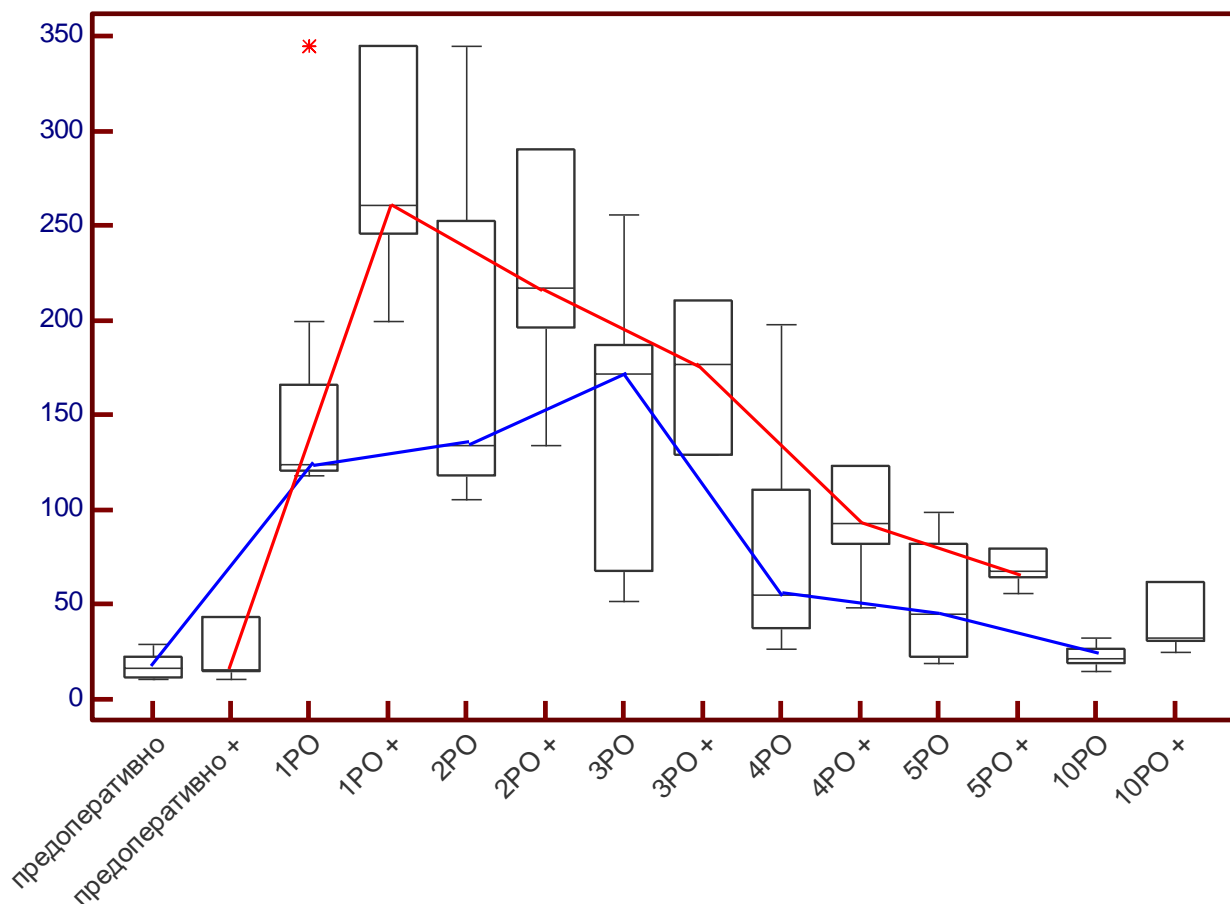
Сравняването на показателите в случаите, при които клона за 4 сегмент се отделя от лявата хепатална артерия и не е могъл да бъде запазен и тези, при които е запазен или е от дясната или двете артерии са представени графично и таблично в следните таблици и графика.

С червен цвят е отбелязано случаите, при които клона за 4 сегмент се отделя от лявата хепатална артерия и не е могъл да бъде запазен както на графиките така и на таблиците. Отделно същите са отбелязани със знак + за дните преди и след операцията в легендата на графиките. Със син цвят са всички останали варианти. Данните в таблиците, при които има статистически значима разлика са отбелязани в жълт цвят.

SGOT

Динамиката на SGOT в случаите, когато не е могло да бъде запазен клон за 4 сегмент (червената линия) на фиг. 36 и оцветените в червено стойности на табл. 36. Статистически достоверна разлика има на първия (1PO) и на десетия (10PO)ден.

Фиг 36 - Динамиката на SGOT



+ са маркирани дните на случаите, при които клон за 4 сегмент не е запазен.

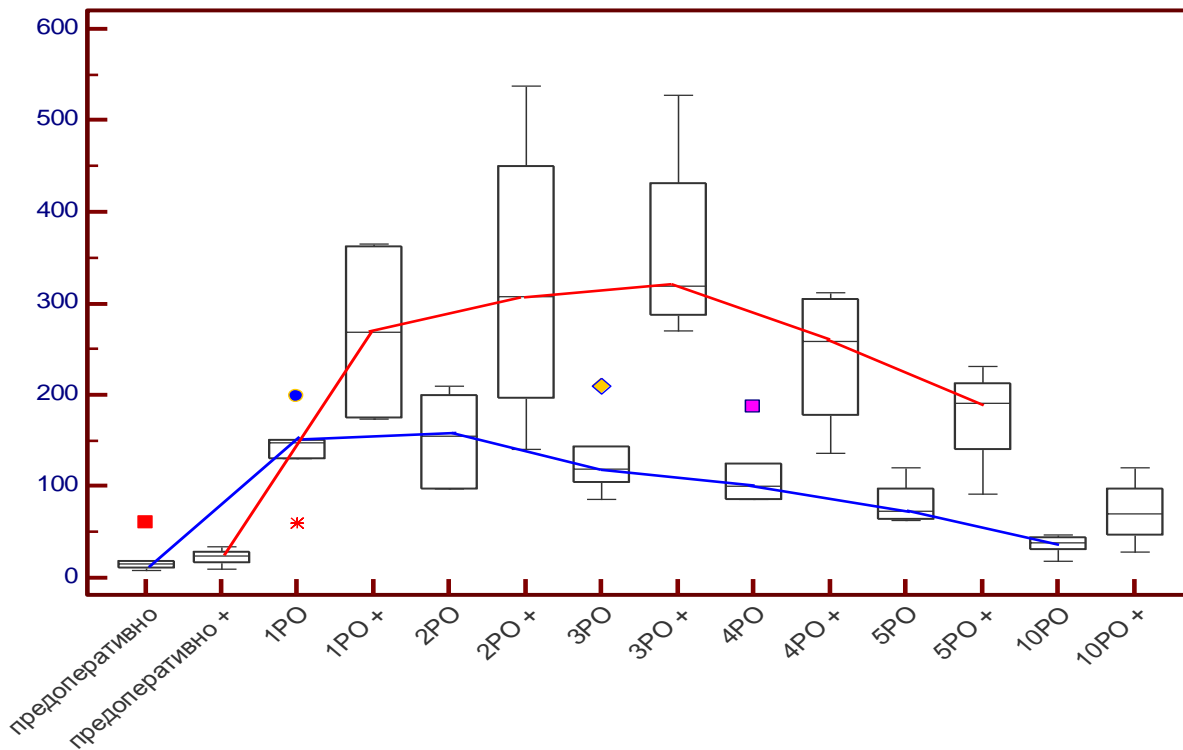
Табл. 36 Динамиката на SGOT

N = 15 N = 5	Предоперативно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
SGOT							
МИН	11	118	106	52	27	19	15
МАКС.	29	345	345	256	198	99	33
СРЕДНА.	17,86	156,86	194,66	146,06	79,93	52	23,4
SD	6,41	59,46	88,15	72,92	56,79	29,81	5,93
SGOT							
МИН	11	200	134	129	49	56	25
МАКС.	44	345	290	211	123	80	62
СРЕДНА.	26.2	282.4	229.6	171.4	96.2	70.4	43
SD	16,37	62,33	64,71	41,11	30,35	10,03	17,64
P =	0.1090	0.0008	0.4285	0.4746	0.5529	0.1990	0.0011

SGPT

Динамиката на SGPT в случаите, когато не е могло да бъде запазен клона за 4 сегмент (червената линия) на фиг. 37 и оцветените в червено стойности на табл. 37. Статистически достоверна разлика има от първият до петият следоперативен ден

Фиг. 37. Динамиката на SGPT



+ са маркирани дните на случаите при които клона за 4 сегмент не е запазен.

Табл. 37 Динамиката на SGPT

N = 15	Предоперативно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
N = 5							
SGPT							
МИН	8	60	98	87	87	63	19
МАКС.	60	198	210	210	187	121	48
СРЕДНА.	21.66	139.33	152.83	130.66	114.66	82.33	36.66
SD	19.11	44.92	48.001	44.04	38.10	22.69	10.48
SGPT							
МИН	10	174	141	271	137	92	29
МАКС.	34	365	538	528	312	231	121
СРЕДНА.	23	269	323.75	359.75	241.75	176.75	73
SD	9.86	108.55	169.38	115.17	80.39	59.46	37.77
P =	0.9021	0.0286	0.0434	0.0020	0.0092	0.0070	0.0512

СРК

Динамиката на СРК в случаите, когато не е могло да бъде запазен клона за 4 сегмент (червената линия) на фиг. 38 и оцветените в червено стойности на табл. 38. Статистически достоверна разлика има от първия до десетия следоперативен ден.

Фиг. 38 Динамиката на СРК

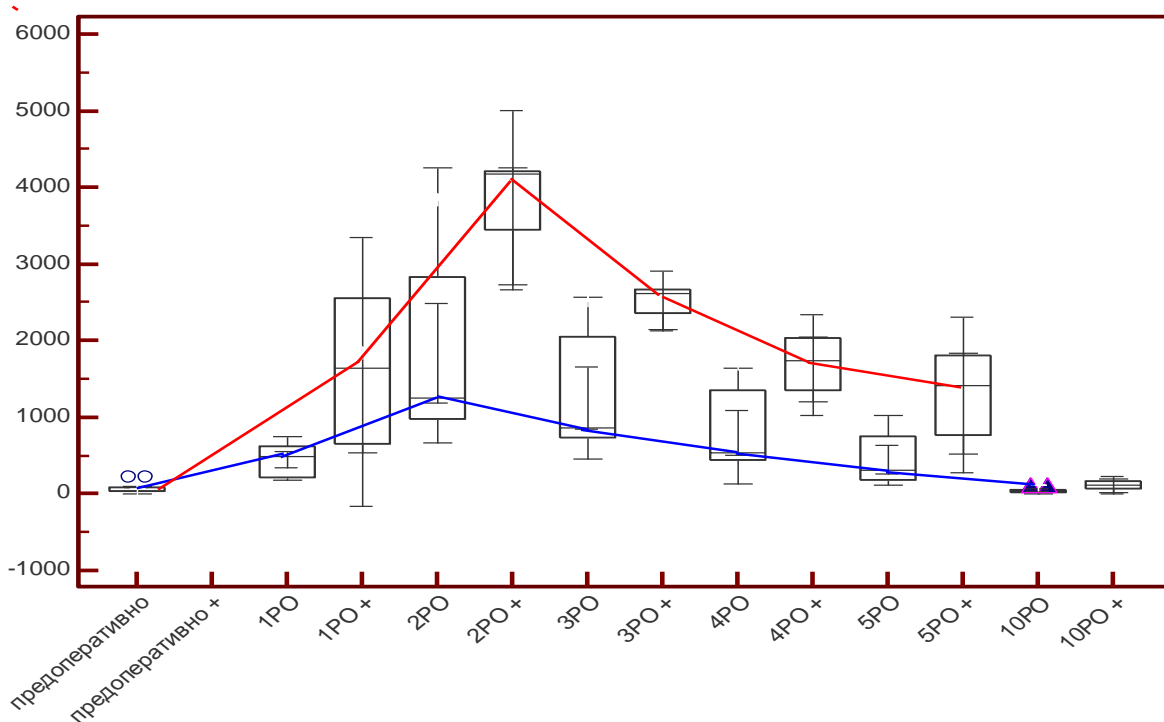


Табл. 38 - Динамиката на СРК

N = 15 N = 5	Предоперативно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
СРК							
МИН	20	191	670	457	142	122	14
МАКС.	213	748	4267	2569	1654	1036	123
СРЕДНА.	66.25	455.437	1844.31	1253.87	805.812	452.5	49.56
SD	56.3475	206.357	1219.78	763.226	547.437	355.037	33.954
СРК							
МИН	14	550	2733	2158	1207	520	31
МАКС.	213	2561	4267	2674	2060	1844	200
СРЕДНА.	76.25	1600.75	3836.5	2518.75	1691.25	1297.25	116.25
SD	92,0159	1101.976	737.00	245.540	410.762	635.904	69.173
P =	0,6227	0.0005	0.0063	0.0048	0.0076	0.0019	0.0107

Билирубин – тотален

Динамиката на тоталния билирубин в случаите, когато не е могло да бъде запазен клоната за 4 сегмент (червената линия) на фиг. 39 и оцветените в червено стойности на табл. 39. Статистически достоверна разлика не се регистрира, въпреки разликата в графиките.

Фиг. 39 Динамиката на тоталния билирубин

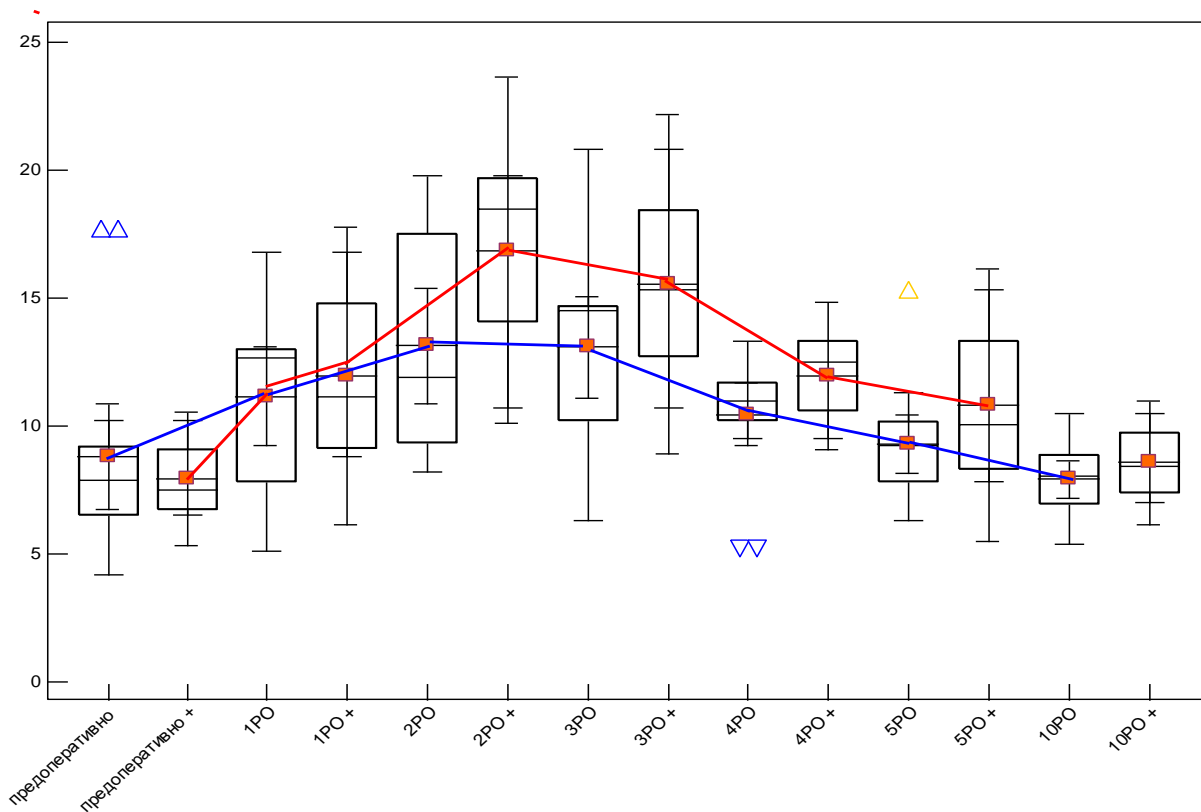


Табл. 39 Динамиката на тоталния билирубин

N = 15	Предоперативно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
N = 5							
БИЛИРУБИН							
Г							
МИН	4.2	5.1	8.2	6.3	5.2	6.3	5.4
МАКС.	17.7	16.8	19.8	20.8	13.3	15.3	10.5
СРЕДНА.	8.7937	11.15	13.13	13.075	10.437	9.312	7.931
SD	3.8725	3.6313	4.2052	3.7047	2.2987	2.1416	1.3729
БИЛИРУБИН							
Г							
МИН	6.5	8.8	10.7	10.7	9.5	7.8	7
МАКС.	10.2	16.8	19.8	20.8	13.3	15.3	10.5
СРЕДНА.	7.925	11.975	16.875	15.55	11.95	10.8	8.575
SD	1.6399	3.6591	4.2414	4.1637	1.7991	3.3417	1.5240
P =	0.6709	0.6918	0.1292	0.2574	0.2393	0.2790	0.4213

Билирубин - директен

Динамиката на директния билирубин в случаите, когато не е могло да бъде запазен клоната за 4 сегмент (червената линия) на фиг.40 и оцветените в червено стойности на табл. 40. Статистически достоверна разлика не се регистрира въпреки разликата в графиките.

Фиг. 40 Динамиката на директния билирубин

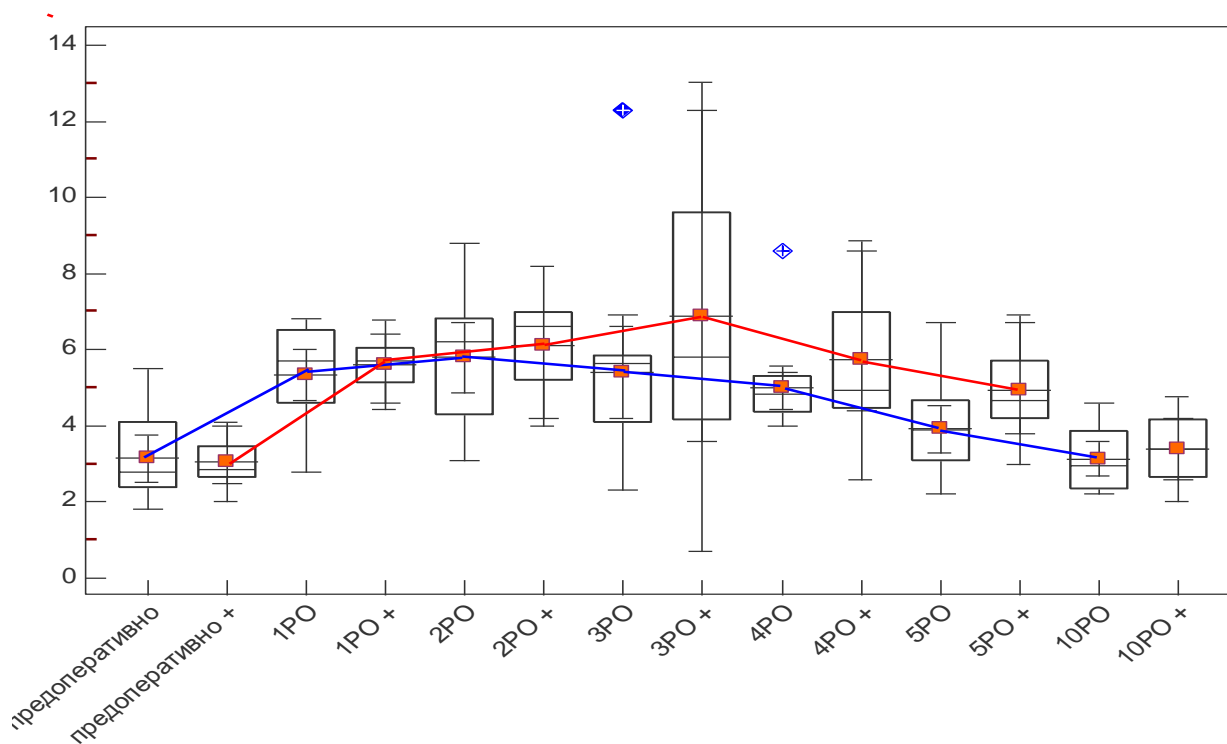


Табл. 40 - Динамиката на директния билирубин

N =15 N = 5	Преопе ративно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
БИЛИРУБИН							
Д							
МИН	1.8	2.8	3.1	2.3	4	2.2	2.2
МАКС.	5.5	6.8	8.8	12.3	8.6	6.7	4.6
СРЕДНА.	3.15	5.35	5.8	5.393	5.006	3.912	3.137
SD	1.1764	1.2580	1.7321	2.2696	1.0860	1.1436	0.8755
БИЛИРУБИН							
Д							
МИН	2.5	4.6	4.2	3.6	4.4	3.8	2.6
МАКС.	4	6.4	7	12.3	8.6	6.7	4.2
СРЕДНА.	3.05	5.6	6.1	6.875	5.725	4.95	3.4
SD	0.6557	0.7439	1.3216	3.8681	1.9687	1.2342	0.8679
P =	0.8734	0.7110	0.7517	0.3226	0.3271	0.1268	0.5978

INR

Динамиката на INR в случаите, когато не е могло да бъде запазен клоната за 4 сегмент (червената линия) на фиг. 41 и оцветените в червено стойности на табл. 41. Статистически достоверна разлика не се регистрира, въпреки разликата в графиките.

Фиг. 41 Динамиката на INR

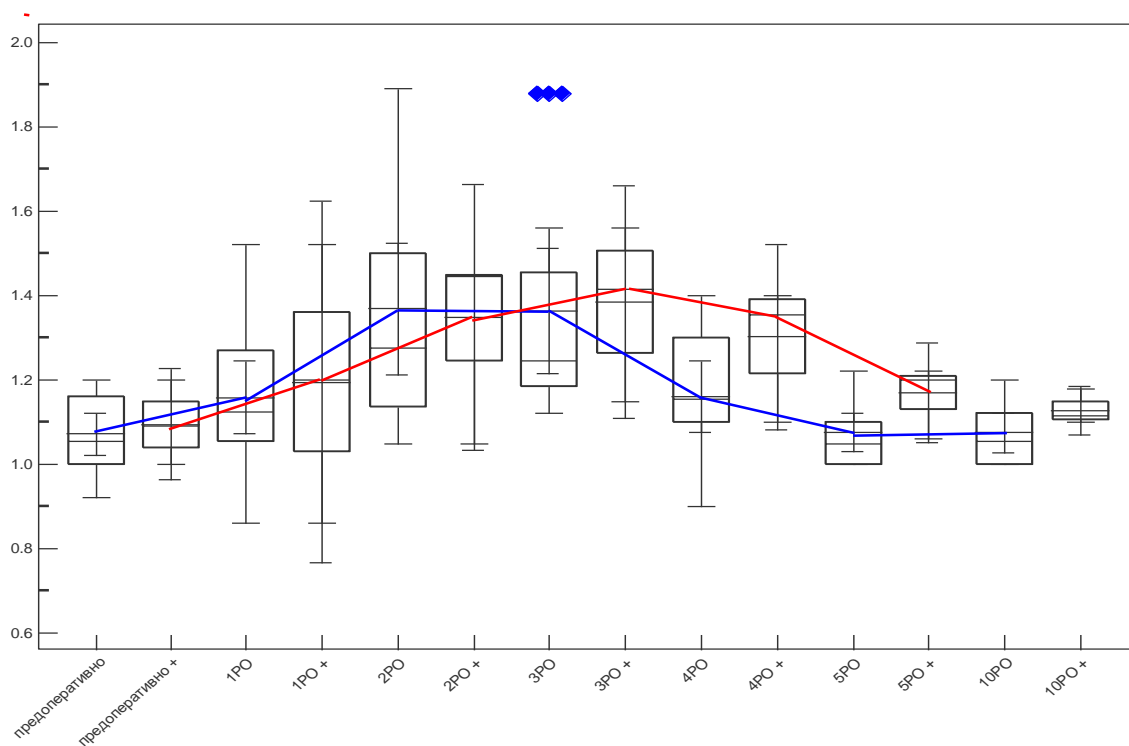


Табл.41 - Динамиката на INR

N =15 N = 5	Преопе ративно	1 PO	2 PO	3 PO	4 PO	5 PO	10 PO
INR							
МИН	0.92	0.86	1.05	1.12	0.90	1.0	1.0
МАКС.	1.2	1.52	1.89	1.88	1.4	1.22	1.2
СРЕДНА.	1.071	1.158	1.369	1.36	1.16	1.075	1.074
SD	0.09439	0.1620	0.2934	0.2782	0.1605	0.08083	0.08197
INR							
МИН	1.0	0.86	1.05	1.15	1.1	1.06	1.1
МАКС.	1.2	1.52	1.45	1.56	1.4	1.22	1.18
СРЕДНА.	1.95	1.195	1.347	1.385	1.3025	1.17	1.1275
SD	0.08226	0.2695	0.1984	0.1733	0.1382	0.07394	0.03594
P =	0.6600	0.7291	0.8903	0.8903	0.1218	0.0530	0.2317

Анализът на данните показва, че статистически значима разлика се наблюдава в следните показатели :
 SGOT - на 1ви (P=0.0008) и 10ти (P=0.0011) следоперативни дни
 SGPT - от 1ви (P=0.0286) до 5 ти (P=0.0070) следоперативни дни

СРК - от 1ви (P=0.0005) до 5 ти (P=0.0107) следоперативни дни

Няма статистически значима разлика в билирубина-тотален и директен, както и при INR между двете групи.

Тези показатели разкриват много по-голямо клетъчно и паренхимно увреждане и по-бавно възстановяване в случаите, когато е нарушено кръвоснабдяването на 4 сегмент, като в същото време обема на незасегнатата част на черния дроб е напълно достатъчен за неговата функция.

По този начин могат да се обяснят големите амплитуди в показателите за чернодробно увреждане между отделните донори.

11. БОЛНИЧЕН И РЕАНИМАЦИОНЕН ПРЕСТОЙ

Средната продължителност на престоя в реанимация е два дни по документи, защото на следващия ден сутринта е заведен втори реанимационен лист за втори следоперативен ден, с който в следствие е изведен. На практика реанимациония престой е в рамките на 30 часа от приемането на донора в реанимация до извеждането му. Има един единствен донор изведен на 3-я ден – жена на 46 години (донор №3) с неубедителна перисталтика и дискомфорт в коремната област, която в следствие е изписана без усложнения.

Средния болничен престой е 14,7 дни, като най-големият е 28 дни. Причините за него и още 2 подобни случая са по-скоро социални, отколкото медицински. Основно желание е майките донори е да останат заедно с реципиента от началото на програмата.

Нямаме нито един случай на рехоспитализация на жив донор след изписването му.

По отношение на броя хоспитализации в процеса на изследването и евентуалното извършване на процедурата се наблюдава две и даже три на брой хоспитализации на голяма част от кандидатите и донорите (както и такива, които са само амбулаторно изследвани, включително стигнали и до извършена образна диагностика – фаза 3).

С една хоспитализация са 41 кандидати и 12 от донорите.

С две хоспитализации са 13 кандидати и 8 донора.

С три хоспитализации са 11 кандидати и 3 донора.

Амбулаторно изследвани са още 21 кандидати.

Броя на хоспитализациите за преценка и процедура в половината случай на преценка и донорство е повече от 1-на, което има своето обяснение по няколко причини:

1. Повечето случаи на две или три хоспитализации са в първите години на стартиране на програмата и натрупване на логистичен и трансплантационен опит, при които процесът на изследване и преценка предхождаше съществено по време извършването на самата трансплантация.
2. Част от изследванията не можеше да се направят изцяло и последователно поради технически проблеми, отказ на апаратура или са извършени след определен период от време на други места организирани при следващата хоспитализация.
3. Имало е случаи на гранична стеатоза (30%) налагаща диетично лечение и последваща преценка, както и допълнителни изследвания от генетично или друго естество от страна на реципиента налагащо отлагане на процедурата.
4. Противопоказания за непосредствено извършване на процедурата от инфекциозен характер, както на донора така и на реципиента.

12. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ДОНОРИТЕ СЛЕД ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Съгласно досега действащата нормативна уредба на ИАТ, проследяването на донорите е задължение на трансплантационните центрове на 3, 6, 12 месеца; след това веднъж годишно, като никъде не се споменава кой контролира спазването на това изискване.

Центровете, извършващи трансплантации от живи донори, имат задължението да ги проследяват на 1 – 3 – 6 месеца до 2 години, както и да съхраняват цялата документация на донорите.

Нашият опит в това отношение е незадоволителен, какъвто е и световния дискутиран в главата за дълготрайни усложнения и качество на живот.

Едва 11 или 48 % от донорите са проследени за период от 1г., като това е ставало през различни интервали от време, най-често по време на консултации първите месеци на реципиентите. Причините са от всякакво естество по отношение на донорите, защото въпреки осигурените условия и задължение от страна на „УБ Лозенец“ процесът е доброволен, от другата страна и ние не можем насила да задължим тези донори да спазват стриктно нормативната уредба по всяко време на годината.

Основните причини бихме ги определили като :

- В случаите на фатален край на реципиента в този период връзката с донора и доверието към институцията е тотално дискредитирана. Дори има казус станал обект на съдебен спор.
- Точно при донорите, при които би могло да се очакват повече усложнения от психично и психосоматично естество връзката с тях е напълно прекратена.
- В случаите, когато донорите нямат никакви оплаквания считат, че от тяхна страна това е излишно и го оставят за следващия път.
- В началото една част от трансплантираните реципиенти се водеха на диспансерен отчет извън болничната институция, което на практика прекъсваше допълнително връзката със семейството и донорите.

12.1. Лабораторно проследяване

Най-пълни данни със необходимата статистическа представителност имаме за първия месец табл. 42. Табл. 42 Лабораторни показатели след 1 месец.

Показатели	Предоперативно	Р0 - 10	1 месец	Предоп./ 1 месец P =
Еритроцити	4,31 ± 0,50	4,04 ± 0,34	4,20 ± 0,29	0.4443
Хематокрит	0,38 ± 0,04	0,35 ± 0,02	0,35 ± 0,05	0.684
Левкоцити	8,19 ± 2,43	8,22 ± 1,79	8,0 ± 2,11	0.9561
Тромбоцити	313,90 ± 65,52	276,0 ± 51,55	279,0 ± 61,55	0.025
Албумин	48,0 ± 3,96	41,95 ± 3,65	41,75 ± 4,05	0.001
Общ белтък	65,25 ± 4,62	61,55 ± 2,91	62,31 ± 2,41	0.0421
Фибриноген	3,62 ± 0,20	5,54 ± 0,92	4,05 ± 0,51	0.0577
С реактивен протеин	3,02 ± 2,01	13,60 ± 5,0	5,60 ± 2,0	0.018
Билирубин тотален	8,62 ± 3,52	8,06 ± 1,39	8,45 ± 1,26	0.8037
Билирубин директен	3,13 ± 1,08	3,19 ± 0,86	3,33 ± 0,42	0.3665
SGOT	20,70 ± 9,74	29,10 ± 13,15	19,97 ± 11,23	0.1108
SGPT	22,20 ± 15,36	51,20 ± 29,81	28,20 ± 11,18	0.0627
ГГТП	36,20 ± 22,86	24 ± 10,41	18,0 ± 9,33	0.0262
Алкална фосфатаза	62,82 ± 22,82	54,27 ± 12,02	54,55 ± 12,58	0.1689
СРК	66,25 ± 56,35	67,35 ± 57,11	63,44 ± 24,31	0.1964
INR	1,08 ± 0,09	1,09 ± 0,08	1,09 ± 0,06	0.4185
APTT	34,62 ± 2,01	35,03 ± 1,48	33,03 ± 2,35	0.9893
Уреа	4,43 ± 1,14	3,97 ± 0,73	4,27 ± 0,54	0.1661
Креатинин	63,85 ± 10,55	63,29 ± 9,50	66,04 ± 12,34	0.7574

Данните, при които има статистически значима разлика са маркирани в жълт цвят.

Параметрите, които сме следили са същите, както при изписването, задължително сме правили контролна ехография на коремни органи, като сме имали готовност за КТ или ЯМР, при необходимост, но последните две изследвания не са се наложили при никои.

Данните от кръвната картина и биохимията са в границата на нормата, но наистина се наблюдава спад в броя на тромбоцитите при 4 донора сравнение с изходните с 12 %.

Проблем се явява статистическата обработка на резултатите, защото става въпрос за :

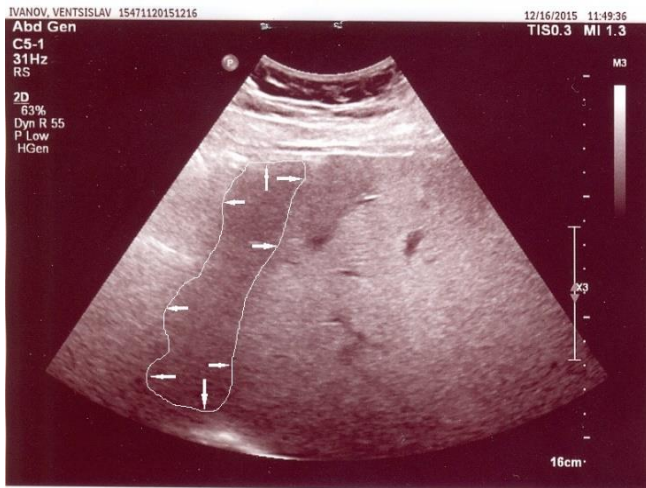
- Едва половината донори са дошли на контролен преглед за различен период от време, а системно проследяване за период от две години през съответните периоди не е регистрирано при нито един - **единствено по причина на донорите**. Основните причини, които изтъкват са лоши комуникации и житейски трудности.
- Различни периоди от време при различните донори - подбиране на статистически представителна извадка за определен период от време е невъзможно.

Можем да кажем изследванията, които сме направили наистина са били изцяло в границите на референтните стойности на нашата лаборатория.

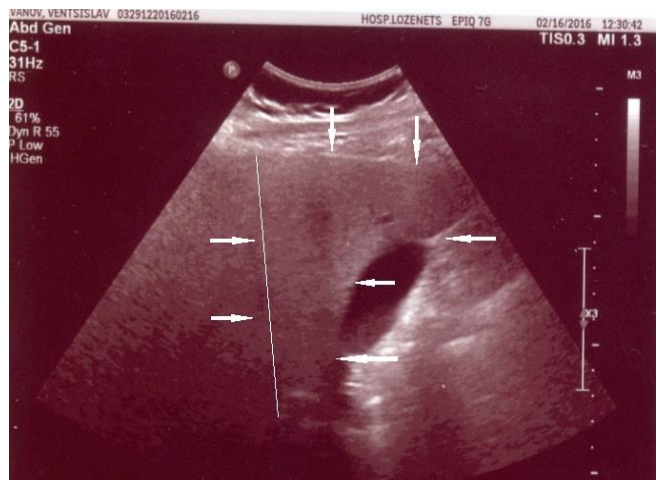
12.2 Чернодробна „регенерация“ при нашият опит.

При всички донори, на които е направена контролна ехография на първият месец, се регистрира нарастване на останалата част от черния дроб, която изпълва пространството заето преди това от левия латерален дял. Тази факт много добре се регистрира чрез ултразвуково изследване на корем фиг 42-43

Фиг. 42 Ехографски образ на първият следоперативен ден. С белите стрелки е очертано пространството, което е свободно след извършване на лява латерална хепатектомия.



Фиг. 43 Ехографски образ на същия донор 2 месеца след процедурата. С белите стрелки е регистриран чернодробен паренхим и изместване на газовият мехур на стомаха надолу спрямо предишната ехография.



Резултатите от ехографското изследване не са количествени – това може да стане само с контролен СТ или ЯМР, каквито не сме правили, за да не натоварваме психически донорите при положение, че не е имала никаква клиника и лаборатория налагаща извършването на това изследване.

13. СРАВНЕНИЕ НА НАШИТЕ РЕЗУЛТАТИ СЪС СВЕТОВНАТА ПРАКТИКА

Проблемът с референтната група за сравнение е решен по единствено възможния начин, като сравняваме нашите резултати с тези на другите центрове публикувани в специализираната литература. Оказва се, че намирането на подходящо проучване, като база за сравнение не е толкова лесно по следните причини:

1. Абсолютно некоректно е да се сравняват данни за лява латерална резекция с такива за дясна.
2. В отделните проучвания не навсякъде са разделени данните според типа на донорската хепатектомия.
3. В последните години преобладава живото донорство от възрастен на възрастен и по-новите публикации са основно на тази тема.

4. Отделните центрове използват различни варианти по скалата на Клавиен, което се оказва проблем при интерпретацията на усложненията от 1 и 2 степен – там са и най-големите различия.

5. Използваната от нас скала е най-съвременна и одобрена на международен форум във Ванкувър, която включва усложнения не фигуриращи в други варианти използвани от другите центрове.

Такива са степените на чернодробно функционално увреждане и степенуването на билиарния ликидж, както и тежестта на кървене при хепатектомия.

6. За да можем да сравняваме нашите резултати с тези на други центрове трябва да преработим нашите данни, според използваните от тях варианти по скалата на Клавиен.

Като база за сравнение сме използвали едно от най-новите и най-големите проучвания като брой (492), съдържащи данните, както за общия брой процедури, така и разделянето им по видове чернодробна резекция:

Candido HL, da Fonseca EA, Feier FH, Pugliese R, Benavides MA, Silva ED, Gordon K, de Abreu MG, Canet J, Chapchap P, Neto JS. Risk Factors Associated with Increased Morbidity in Living Liver Donation. J Transplant. 2015;2015:949674.

Използваната от тях вариант на класификацията на Клавиен е дадена в табл. 43

Табл. 43 - Вариант на класификацията на Клавиен от публикацията за сравнение.

Степени	Дефиниция
1 Степен	Всяко отклонение от нормалния следоперативен курс без необходимостта от медикаментозно или хирургично, ендоскопско или радиологично лечение, освен позволените медикаменти антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици, електролитни разтвори и психотерапия. В тази степен също се включва ранева инфекция отворена на леглото.
2 Степен	Медикаментозно лечение извън това от първа степен. Кръвопреливане. Тотално парентерално хранене.
3 Степен	Изисква хирургична, ендоскопска или радиологична интервенция
3 А	Интервенция без обща анестезия
3 Б	Интервенция с обща анестезия
4 Степен	Животозастрашаващи усложнения(включващи и Ц Н С)
4 А	Единична органна недостатъчност (хемодиализа)
4 Б	Полиорганна недостатъчност
5 Степен	Смърт

Изнесените от тях данни са следните дадени в табл. 44.

Табл. 44 - Данни за сравнение.

Complication grade	LLS N = 492, no. (%)	LL N = 109, no. (%)	RL N = 87, no. (%)
I	35 (7.1)	7 (6.4)	3 (3.4)
II	60 (12.2)	24 (22.0)	21 (24.1)
IIIa	1 (0.2)	2 (1.8)	2 (2.3)
IIIb	19 (3.9)	4 (3.7)	10 (11.5)
IVa	3 (0.6)	0	2 (2.3)
Total*	118 (24.0)	37 (33.9)	38 (43.7)

Нашите резултати представени в използваната от тях класификация и сравнени с тяхните са дадени в табл. 45.

Табл. -45 - Нашите данни за сравнение.

Степен	Брой (%) Наши данни. 23 (100%)	Брой (%) 492 (100%)
1	4 (17%)	35 (7.1%)
2	6 (26%)	60 (12.2%)
3	-	20 (3.3%)
4	-	3 (0.6%)
Общо	10 (33%)	118 (24.0%)

Резултатът от сравнението показва, че няма статистически достоверна разлика в броя на усложненията ($P = 0,8012$). Едновременно с това трябва да отчетем следния факт – програмата не може да отчете разликата в липсата на усложнения от 3 и 4 степен каквито при нас липсват. Тези усложнения не могат да останат не разпознати поради тяхната тежест и необходимостта от инвазивна или оперативна процедура със съответен протокол, а това означава, че те не могат да останат и скрити. Напълно изказваме и доказваме твърдението, че нашите резултати са съизмерими със световната практика по отношение на усложненията при живите донори.

14. ОБСЪЖДАНЕ

Живото донорство е единствената реална възможност за осъществяване на чернодробна трансплантация на деца в България, с оглед теглото на децата и размерите на необходимия графт. Резултатите от световната практика показват нисък процент смъртност 0,1 -0,3%, както и тежки усложнения водещи до трайна инвалидност 2% - 4% при десетки хиляди процедури и спасени реципиенти.

Така ние достигнахме до идеята, че живото донорство води до преходни изменения в здравословния статус на донора и временна нетрудоспособност по време на хоспитализацията и възстановителния период.

Когато при одобряването на даден кандидат за жив донор се спазва стриктен протокол, процедури и добрата медицинска практика това намалява до минимум трайните и неблагоприятни последици за донора. В същото време свеждането на страничните ефекти до 0% е невъзможно.

Така, живото донорство се явява реална алтернатива за увеличаване дела на трансплантациите, като средство за лечение на терминалната чернодробна недостатъчност.

От кандидатите за живо донорство, при нашето изследване, 71.9% отпадат по различни причини, което налага стриктното спазване на протокола за оценка в последователността на всичките му фази, което осигурява липсата на пропуски и предотвратява излишни изследвания при отпадането на по-ранна фаза.

Основна причина за отпадане на кандидат-донори се явяват анатомичните вариации на съдовете и билиарната система, и състоянието на паренхимата на черния дроб. Това се обяснява основно със средната възраст на кандидатите и липсата на множество придружаващи заболявания.

При спазване на изработената методика, съчетана с необходимата хирургична техника, регистрираме ниско ниво на усложнения, като по-сериозни по класификацията на Clavien на практика липсват / 3, 4, и 5 степен/. Стойностите на лабораторните показатели се намират в референтни граници при изписване, а здравословното състояние (физическо и психологическо) при продължителното проследяване е нормално.

Нашият процент усложнения и особено липсата на тежки (3-4ст) усложнения може да бъде обяснен с няколко аспекта:

1. Относително малкият брой на донорите.
2. Някои усложнения са били дискретни и неразпознати - поради тази причина и нерегистрирани.
3. Използване на изключително рестриктивен протокол отхвърлящ всякаква възможност за донорство при две и повече относителни противопоказания, както и всякакви вариации извън „нормалната“ анатомия (с изключение на самостоятелна лява хепатална артерия) позволяваща ни винаги да спазваме стандартна оперативна процедура („стандартна резекционна линия“)
4. Обучението, на всички екипи, което получихме от нашите колеги от гр.Есен, Германия.

В направения обзор по темата се вижда, че има публикувани проучвания със същия или по-малък брой процедури, при които процентът усложнения е по-голям. Ако направим сравнение с центровете, които са публикували разделно своите данни за лява, лява латерална и дясна хепатектомия се вижда, че бройката за лява латерална хепатектомия е съизмерима с нашата, но процентът усложнения на някои центрове е по-голям.

Още по-интересно е сравнението с проучванията, които взимат под внимание 3 времеви периода в своята дейност, отчитат ефекта на т.н. „turning curve“ т.е. натрупания опит и ефектът му в следващите процедури.

В третия период процентът на усложнения драстично спада и е съизмерим с нашия.

Такъв ефект на пренос се наблюдава в световната практика при разкриването на нови центрове с кадри (екипи) от други с утвърдена практика, където процентът усложнения е същия за последния период от време, какъвто е и на донорския център. Интересен е факта, че така наречената „turning curve“ се трупа от целия екип на всички етапи от трансплантационния процес и ефектът е кумулативен и мултипликационен. Ето защо говорим за пренос на екипи.

Преди да стартираме програмата в УБ“Лозенец“ 2004г., още от 2002 г. цели екипи от хирурзи, анестезиолози и реаниматори, гастроентеролози, педиатри, операционни сестри и перфузионисти, многократно бяха на обучение в гр.Есен, Германия, като участваха и в самите оперативни процедури, за което има множество снимки и филмов доказателствен материал.

Първите три трансплантации в България бяха направени с помощта на проф. Малаго, Германия, но цялата логистика беше направена от нашите екипи.

По отношение на не разпознаване на усложненията и тяхното неправилно отчитане може да се каже, че ние активно сме ги търсили с превантивна цел. Може да се каже, че на моменти имаме и хипердиагностика. Като пример може да дадем всекидневното взимане на проби от абдоминалните дрени за концентрация на билирубина, което е залегнало в изработения от нас следоперативен протокол, с цел ранното откриване на едно от най-честите усложнения - т.н. билиарен ликвидж.

В нито едно изследване не се откри данни за такъв (2 или 3-кратно по-високи стойности от серумните нива).

Ежедневно се е взимала пълна лаборатория, извършвали са се ехография на коремни органи, ехо на дълбоките вени на таза преди раздвижване, антибиотична профилактика и обезболяване.

По отношение на единния протокол, който е цел на настоящия труд, той не е взет на готово от гр. Есен или друга програма. Той е изработен в процеса на работа и наистина е рестриктивен. Това се налага от факта, че разполагаме с определен човешки ресурс и материална база, което също е рестрикция.

Спазването му стъпка по стъпка, правилната преценка и стратегия е основен фактор, както и стриктното спазване на останалите протоколи за извършване на оперативната интервенция, анестезия, следоперативен период. Каквито и оперативни способности да има хирургичния екип и колкото и „силна“ реанимация да има един център, една стратегическа грешка още в началната преценка, подценяването на всяка точка от този протокол, по пътя на доминото, може да доведе до неприятен или фатален край.

Доказването, че основната причина за отпадане е от анатомично естество при този тип донорство за педиатрични ЧТ не трябва да омаловажава нито един етап или изследване. В причините за смъртност в направения обзор се вижда, че голяма част от тях не са свързани с чернодробна недостатъчност или оперативно кървене, а са комплексни и това налага спазването на всички точки от изследването.

Работата с психолога по разясняване на процедурата, извършване на психологическа оценка и подпомагането във взимането на информирано решение от страна на кандидат-донора, разкри проблеми от психологически характер на практика на 100% от всеки аспект на психологическата оценка.

- Много ниска информираност
- Липса на реалистична оценка
- Ограничена представа за хирургическата интервенция.
- Пропускане на съществени аспекти от предоставената им информация.
- Трансплантацията се възприема като възможност за пълно излекуване и възстановяване на състоянието.
- Пропускат и се отричат възможните усложнения, както за донорите така и за реципиентите.
- Активизиране на неразрешени в миналото психотравматични преживявания и проблеми в семейството, водещи до неговото разпадане.
- Развитие на хипоманийно защитно поведение.
- Чувството за липса на избор.
- Информираното съгласие се взема изключително емоционално и реално под огромен житейски натиск от възникналата ситуация.

Изнесените факти са тревожни, но са съжаление те имат своето логично обяснение, с липсата при всеки кандидат на такъв жизнен опит, който реално не съществува в „нормалния“ живот.

Това налага императивна необходимост от наличие на квалифициран персонал, който да работи с кандидатите и донорите след изписването от лечебното заведение.

В този ред на мисли за пръв път в България се въвежда понятието за донорски застъпник, който е абсолютно задължителен за акредитацията на всеки трансплантационен център в световен мащаб.

Неговата роля е коментирана подробно в фаза 1 и 2, като основни негови задачи са :

- Да прецени дали кандидатите са способни да вземат самостоятелно решение
- Да прецени дали имат реалистична и представа и достатъчна информация относно трансплантацията на реципиента и рисковете за донора.
- Да прецени основните мотиви за донорство (дали не е обект на принуда или финансова облага).
- Да прецени подкрепата, която получава от семейството и близките, дали тя е достатъчна или напротив - има сериозни разногласия.

Целта на донорският застъпник (адвокат) е да защитава единствено и само интересите на донора (дори от самия него при поемане на необосновани рискове), както и да го подпомага с необходимата информация за взимане на информирано решение. В това отношение въпреки, че той е независим и не е част от екипите извършващи експлантацията и трансплантацията, той трябва да е напълно запознат с всички аспекти на трансплантационния процес.

Той следи за стриктното спазване на процедурите и протоколите по време на изследването, но когато на медико - етичната комисия положи своя подпис, че е съгласен с извършването на процедурата, това означава, че болницата е изпълнила всички изисквания, протоколи, процедури и е спазила добрата медицинска практика.

Коренна промяна се налага и в получаване на информираното съгласие или решение.

То трябва да съдържа конкретна информация за :

- Състоянието на реципиента и възможностите му за лечение и перспективи без или със трансплантация.
- Процентът успеваемост и смъртност освен в световен план, така и на конкретния център, както и резултатите на другите центрове, ако има такива в страната.
- Изследванията и процедурите необходими в процеса на изследването и оценката на кандидатите за донорство – възможни странични ефекти, нежелани алергични реакции, степен на облъчване.
- Възможността да се открият заболявания и факти неизвестни на кандидатите за донори.
- Процентът усложнения след процедурата за донора, както в световен план, така и на конкретния център.
- Възможността да настъпи трайна инвалидизация или смърт.
- Възможност за късни усложнения с неизвестно естество и процент, които тепърва ще се изучават в световен мащаб.
- Възможността от финансови загуби, както и на точно определен период на временна нетрудоспособност.

За тази цел има изработен от нас конкретен протокол за информирано решение (съгласие) като част от общия протокол обект на тази монография приложение № 2. Без него процедурата е немислима и той е неделима част от предложения трифазен протокол.

Ниското ниво на усложнения, дефинирането, отразяването и решаването на голяма част от проблемите, което е доказано с резултатите от процедурите, подкрепят становището, че използваната методика за оценка на живите донори доказва своята ефективност, както по отношение на донора, така и по отношение на реципиента.

Последната задача, която си бяхме поставили беше, налага ли се корекция в хода на анализа на резултатите на алгоритъма, който използваме.

С оглед на това, че голяма част от операциите бяха извършени по спешност, с минимален времеви период за изследване, се породи идеята дали не може да се разработи протокол за спешно изследване на кандидатите. От направеният анализ се вижда, че основните причини за отпадане са анатомичните варианти на артериалното и венозното кръвообръщение на черния дроб. Това доведе до идеята тази част

от изследването да бъде изтеглена напред във втората фаза. На практика се оказва, че най-голямо забавяне има при получаване на резултатите от микробиологията и вирусологията, особено ако една част от тях се изработват във външни лицензирани лаборатории (ДНК/РНК репликация). Материалите за тях обаче задължително се взимат във втората фаза и единственото, което можем да съкратим е времето, докато получим резултатите, да преминем веднага към фаза 3. Считаме, това за оправдано, защото рискът от изследването е много по-малък за кандидатите, отколкото влошаващото се с часове състояние на реципиентите (имали сме интубирани пациенти с чернодробна кома и висок INR над 5).

По този повод сме направили и обзорна справка дали съществува спешен протокол в някои от световните центрове. Никъде не открихме данни за такъв, а даже твърдение, че такъв протокол няма! Като причина да липсва такъв е фактът, че не може да се направи психологическа оценка на кандидатите за толкова кратък период.

Винаги се изпълнява приетия стандартен протокол в максимално кратък срок, стъпка по стъпка без изключение. Единствената уговорка е, че психологическата оценка е силно оцетена в тези случаи и страда работата на психолога и донорският адвокат, но без тяхното съгласие при взимане на решение процедурата не може да бъде извършена.

Последното заключение ни дава основание да приемем изработения протокол без корекция от анализа на резултатите.

15. ИЗВОДИ

1. Трансплантацията от жив донор при чернодробни трансплантации на деца на практика е единствената реална алтернатива, в предвид тежкото състояние на реципиентите в България.
2. Психологическата оценка на кандидатите разкрива проблеми от психологически характер във всеки един аспект от нейната експертиза
3. Взимането на информирано решение е изцяло емоционално мотивирано независимо от предоставената информация.
4. Най-голям е процентът на отпадане по анатомични причини от съдово естество и по-малък от страна на паренхимата и нито един от страна на обема на графта.
5. Отпадането на кандидатите обаче се наблюдава на всички етапи и причините за това са от най-различно естество. Това налага стриктното спазване на всички фази на протокола стъпка по стъпка без да се пропуска нито един детайл.
6. Процентът на усложнения сред донорите е по-висок от средния от публикувания в различните проучвания, но има съществена разлика в степените. На практика няма нито едно усложнение от 3-4-5 степен, което не може да остане неразпознато и не регистрирано поради животоспасяваща необходимост от интервенция.
7. Липсата на тежки усложнения, не може да бъде отдадено само на малката бройка и случайността, а и на ефективността на избраната методика и нейното стриктно спазване и на оперативната техника, с която се извършва процедурата.
8. Намерените корелации в данните от образната диагностика и оперативната находка, като съдова анатомия и обеми са основа за успеха на преценката, оперативната интервенция и следоперативният период.
9. Лабораторните изследвания и данните за чернодробната функция след хепатектомията показват, че до 10-я ден има възстановяване на показателите в референтни стойности, но не и до първоначалните стойности преди процедурата.

10. Най-голяма корелация в стойностите на СГОГ, СГПТ,АФ, ГГТП, се наблюдава с това какво е артериалното кръвообръщение на 4 сегмент, дали артерията за него излиза от лявата хепатална артерия и дали е запазена или това не е възможно.

11. Не се откри корелация между обема на графта и посочените по горе параметри.

12. Очакваните рискови фактори като БМИ, време на оперативната интервенция, кръвозагуба и големина на графта не показаха очакваната корелация с броя и вида на следоперативните усложнения. Този факт може да се обясни с това, че те все пак бяха в тесни граници и отклонението от средните стойности медиана и медиан не беше голямо.

13. Възрастта се оказва рисков фактор по отношение на усложненията и възстановяването, както и при престоя в реанимация.

14. Оказва се, че намирането на референтна група, като база за сравнение от международната практика, е изключително труден и спорен процес. Много малко са публикациите, при които процентът усложнения е разделен по вид на хепатектомията, използвани са едни и същи версии на скалата на Клавие и на практика се оказаха с по-малка статистическа представителност от тази, която ние предлагаме.

16. ПРИНОСИ

1. За първи път в България е разработен и представен единен протокол за оценка на живи донори, съобразен с условията и особеностите на страната и съгласно Европейските директиви.

2. Представена е концепция за донорския застъпник – задължителна институция за всеки трансплантационен център по света.

3. Представената информация за усложненията е абсолютно необходима за изготвяне и получаване на информирано съгласие, без която не може да има такава.

4. Представени са биохимичните промени и зависимостите между тях, настъпващи при чернодробна резекция на доказано здрав човек са уникални и могат да послужат като база за сравнение спрямо чернодробните резекции извършвани по друг повод.

5. Въведената техника за допълнителна ретроградна перфузия през лявата хепатална вена по време на протекцията е взаимствана от ретроградната кардиоплегия в сърдечната хирургия и до сега не е описана в световната литература.

6. Данните за анатомичните вариации получени чрез образна диагностика на напълно здрави хора са единствени за България.

17. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

В. Пъшев, Ж. Найчов, Й. Узунова, Л. Спасов. 10 – годишен опит на болница „Лозенец“ в областта на живото донорство при чернодробни трансплтации на деца. Хирургия 1 / 2016 Vol 82 / 2016 ISSN 0450 – 2167 Стр 4 -15

В. Пъшев, Ж. Найчов, Л. Спасов. Необходимостта от национален електронен регистър на живите донори в България, Асклепий 2016 № 1 и 2 Стр 293 -303

Крумова-Пешева Р, Пешев Х, Пъшев В. (2015). Психоаналитична психотерапия при случаи на донорство на органи, Неврология и психиатрия, Том 46, номер 2, 3-9

Р. Горнев, М. Зашев, А. Михайлов, В. Пъшев, Б. Петров, Л. Спасов. Едновременна трансплантация на черен дроб и бъбрек, 15 национален конгрес по хирургия с международно участие –доклади Стр 168 - 171

В. Пъшев, Горнев Р, Найчов Ж, Еврев Д, Узунова И, Зашев М, Спасов Л. Опитът на УБ „Лозенец“ с живи донори при чернодробни трансплтации на деца. Втора национална научна конференция. Българско дружество по трансплантология, 20 – 21 ноември 2015, София

Пъшев В, Горнев Р, Узунова И, Найчов Ж, Зашев М, Василева Ж, Л.Спасов. 10-годишен опит на УБ „Лозенец“ в областта на чернодробните трансплтации в България. Втора национална научна конференция. Българско дружество по трансплантология, 20 – 21 ноември 2015, София

В. Пъшев, Горнев Р, Найчов Ж, Еврев Д, Узунова И, Зашев М, Спасов Л. Необходимостта от национален електронен регистър на живите донори в България. Втора национална научна конференция. Българско дружество по трансплантология, 20 – 21 ноември 2015, София

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

Узунова Й., Спасов Л., Пъшев В. Чернодробна трансплантация на двумесечно кърмаче с фулминантна хепатит Б инфекция. V–та Национална конференция по спешна педиатрия, ноември 2015, Хисаря

Узунова Й., Митрова Р., Спасов Л., Пъшев В. Чернодробна трансплантация на кърмаче с билиарна атрезия, situs viscerum inversus и други вродени дефекти. XVI-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, 9 – 11 октомври 2015, Правец

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

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

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