

lek. Konrad Kobryń

OCENA PROGRAMU POBIERANIA FRAGMENTU WĄTROBY OD ŻYWYCH
DAWCÓW RODZINNYCH DO TRANSPLANTACJI U BIORCÓW PEDIATRYCZNYCH

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski.

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

prof. dr hab. n. med.
Waldemar Patkowski
specjalista chirurgii ogólnej, onkologicznej
i transplantologii klinicznej
4710067

Konrad
Kobryń

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Transplantacja fragmentu wątroby od żywego dawcy niesie ze sobą takie korzyści jak skrócenie czasu oczekiwania biorcy na przeszczepienie, umożliwia przeprowadzenie operacji w optymalnym dla biorcy i dawcy czasie oraz skraca czas zimnego niedokrwienia, co poprawia funkcję przeszczepionego narządu. Przeszczep od żywego dawcy jest zwykle lepszej jakości niż od dawcy zmarłego. Nowoczesny sprzęt operacyjny, udoskonalenie techniki operacyjnej, właściwa kwalifikacja dawców i lepsza opieka okołoperacyjna pozwoliły na osiągnięcie wysokiego poziomu bezpieczeństwa i bardzo dobrych wyników leczenia zarówno u biorcy, jak i u dawcy fragmentu wątroby. W Polsce program pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionych żywych dawców prowadzony jest od 1999 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Celem pracy była analiza programu pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego do przeszczepienia u biorcy pediatrycznego oraz poszerzenie wiedzy na podstawie 20-letniego doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. Nadzwyczajną uwagę poświęcono analizie ewolucji operacji pobrania fragmentu wątroby od dawcy żywego oraz analizie powikłań wczesnych u dawców rodzinnych, jak również identyfikacji optymalnego dawcy fragmentu wątroby.

Materiał tej rozprawy doktorskiej był pozyskany i analizowany w ramach projektu badawczego pt. „Wypracowanie optymalnego modelu pobierania fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego” prowadzonego w latach 2012-2016 w trybie podyplomowych stacjonarnych studiów doktoranckich na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę badaną stanowi 372 dawców rodzinnych, którzy byli operowani w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1999-2019. Dokumentacja medyczna grupy badanej była retrospektywnie analizowana a dane medyczne zostały wprowadzone do elektronicznej bazy danych stworzonej na potrzeby tego projektu i pracy doktorskiej. Prospektywną częścią tej pracy doktorskiej stanowi badanie i analiza wyników danych medycznych dawców rodzinnych pt. „Ocena ogólnego stanu zdrowia żywych spokrewnionych dawców po pobraniu fragmentu wątroby do przeszczepienia rodzinnego u dzieci”, która była prowadzona w Ambulatorium Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby. Wszystkie dane zostały wprowadzone do bazy danych w programie Excel, a wyniki opracowano przy użyciu programów Statistica 13 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) i SAS.

W analizie ewolucji operacji pobrania fragmentu wątroby od żywego dawcy przeprowadzono analizę czynników demograficznych dawców dla danego okresu. Grupa, która liczyła 372 dawców żywych fragmentu wątroby podzielono na dwa dziesięciolecia. W pierwszym okresie od 12.10.1999 r. do 31.06.2009 r. było 148 dawców fragmentu wątroby. W drugim okresie od 01.07.2009 r. do 31.12.2019 r. było 224 dawców żywych fragmentu wątroby. W pierwszym dziesięcioleciu było blisko 60% kobiet, a w drugim dziesięcioleciu ta przewaga wzrosła do 67,6%. Mediana wieku dla obu okresów prawie się nie różniła i wyniosła 31 lat dla wszystkich dawców fragmentu wątroby. Zdecydowanie więcej razy oddawały fragment wątroby matki (60%) niż ojcowie (31,9%). Natomiast zasadniczo zwiększył się odsetek dawstwa rodzinnego przez matki w drugim dziesięcioleciu 64,3% vs 28,6% dawstwa przez ojców. Najczęściej pobierano fragment wątroby od dawców w grupie krwi 0 i A. W pierwszej dekadzie dominowali dawcy z grupą krwi 0 (53%), zaś w drugiej najczęściej oddawali fragment wątroby dawcy w grupie krwi A (42%). W analizie liczby pobrań od żywych dawców fragmentu wątroby wyraźna jest ewolucja liczby tych operacji. Pierwsze dziesięciolecie charakteryzuje się tendencją wzrostową liczby pobrań fragmentu wątroby od dawców żywych, ale nie przekraczała ona dwudziestu pobrań rocznie. W drugim okresie widać rzeczywiste wyrównanie liczby pobrań przy utrzymaniu mediany 22 pobrań rocznie. W analizie czasu hospitalizacji i dni pooperacyjnych po pobraniu fragmentu wątroby ($p < 0,0001$), widoczna jest ewidentna różnica pomiędzy pierwszym dziesięcioleciem a drugim w danych dotyczących dni hospitalizacji dawców fragmentu wątroby. W pierwszym okresie hospitalizacja dawców rodzinnych była zdecydowanie dłuższa (mediana wyniosła 12 dni), połowa hospitalizowanych przebywała w szpitalu od 7 do 20 dni. Czas hospitalizacji znacznie został skrócony w drugim dziesięcioleciu (mediana 7 dni), a połowa hospitalizowanych dawców fragmentu wątroby przebywała w szpitalu od 5 do 12 dni. Analiza antybiotykoterapii okołoperacyjnej ($p < 0,0001$) przedstawia zmianę w stosowaniu antybiotyków na przestrzeni lat. W drugim dziesięcioleciu antybiotykoterapia ewidentnie trwała krócej i zasadniczo wzrosło zastosowanie antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej.

Analizy powikłań wczesnych u dawców rodzinnych dokonano stosując test wariancji ANOVA. Wyselekcjonowano najbardziej użyteczne wskaźniki laboratoryjne przy resekcji wątroby tj. leukocyty (WBC), białko C-reaktywne (CRP) oraz fibrynogen. Powikłania skategoryzowano wg klasyfikacji Claviena-Dindo. Uzyskane wyniki pokazały, że odsetek powikłań jest ekstremalnie niski i dotyczy głównie łagodnych powikłań niewymagających interwencji zabiegowej w przypadku pobrania fragmentu wątroby od dawców żywych.

Wykonano analizę wieku i płci dawcy, stężenia bilirubiny, wskaźnika Quicka, czasu trwania operacji, okresu programu pobierania fragmentu wątroby, liczby przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych, odmienności anatomicznej celem identyfikacji optymalnego dawcy fragmentu wątroby. Za punkt końcowy tej analizy przyjęto wystąpienie zaburzeń funkcji wątroby pozostawionej w okresie pooperacyjnym (PLD – post-operative liver dysfunction) tj. do 5 doby od operacji. Wpływ analizowanych zmiennych na prawdopodobieństwo wystąpienia PLD określono na podstawie metody regresji logistycznej. Kryterium włączenia do analizy wieloczynnikowej była istotność statystyczna uzyskana w analizach jednoczynnikowych. Dawcy, u których zidentyfikowano PLD, wyjściowo mieli podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej. Odmienność anatomiczna wątroby nie wpłynęła istotnie statystycznie na powikłania około operacyjne. Ponadto dawcy żywi z prawidłowym i wysokim stężeniem hemoglobiny nie wymagali przetoczeń krwi ani preparatów krwiopochodnych okołooperacyjnie.

Podsumowując, Przyjęty w 1999 roku protokół pobierania fragmentu wątroby od dawcy żywego spełnił przyjęte założenia. Operacja pobrania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego wykonywana przez doświadczony i wykwalifikowany zespół chirurgów cechuje się bardzo niskim odsetkiem powikłań niewymagających interwencji chirurgicznych. Przy przyjętym protokole jest to procedura bezpieczna. Optymalnym dawcą fragmentu wątroby jest zdrowa osoba w wieku poniżej 40. roku życia w bezpośrednim pokrewieństwie z biorcą przeszczepu. Kobiety mają przewagę nad mężczyznami ze względu na lepsze wyniki wczesne pooperacyjne.