

**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale**

**al Republicii Moldova**

**Transplantul hepatic**

Protocol clinic național

**PCN - 347**

Chișinău, 2019

**Aprobat la şedinţa Consiliului de Experţi din 04.10.2018, proces verbal nr.4**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătăţii, Muncii și Protecției Sociale**

**nr. 303 din 11.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic naţional „Transplantul hepatic”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vladimir Hotineanu** | academician, membru al AŞRM, d.h.ș.m., Om emerit, Laureant al Premiului de Stat al Republicii Moldova; |
| **Adrian Hotineanu** | d.h.ș.m., profesor universitar USMF „Nicolae Testemiţanu”; |
| **Grigore Ivancov** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Sergiu Burgoci** | asistent universitar, Catedra chirurgie nr 2, USMF „Nicolae Testemiţanu”; |
| **Sîrghi Vitalie** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Dumitru Cazacu** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Eugen Tcaciuc** | d.h.ș.m., profesor universitar, şef Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemiţeanu”; |
| **Iulianna Lupașco** | d.h.ș.m., conferenţiar cercetator, cercetător ştiinţific superior, şef Laborator Gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Natalia Taran** | d.ș.m., cercetător ştiinţific superior, Laboratorul de gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Angela Peltec** | d.ș.m., conferenţiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, USMF„Nicolae Testemiţeanu”; |
| **Diana Buga** | doctorand, Disciplina Gastroenterologie,USMF „Nicolae Testemiţeanu”. |

**Recenzenţi oficiali:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nicolae Bacinschi** | Catedra Farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemiţanu"; |
| **Valentin Gudumac** | Catedra Medicină de laborator USMF „Nicolae Testemiţanu”; |
| **Ghenadie Curocichin** | Catedra Medicină de familie USMF„Nicolae Testemiţanu” |
| **Iurie Osoianu** | Compania Naţională de Asigurări în Medicină |
| **Vladislav Zara** | Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale |
| **Igor Codreanu** | Agenția Națională de Transplant |

**CUPRINS**

|  |  |
| --- | --- |
| **ABREVIERELE FOLOSITE ÎN DOCUMENT** | 5 |
| **PREFAŢĂ** | 7 |
| **A. PARTEA INTRODUCTIVĂ** | 7 |
| A.1.Diagnosticul | 7 |
| A.2. Codul bolii (CIM 10) | 8 |
| A.3. Utilizatorii | 8 |
| A.4. Scopurile protocolului | 9 |
| A.5. Data elaborării protocolului: 2019 | 9 |
| A.6. Data următoarei revizuiri: | 9 |
| A.7. Lista şi informaţiile de contact ale autorilor şi ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului | 9 |
| A.8 Definiţiile folosite în document | 10 |
| A.9 Informaţia epidemiologică | 11 |
| A.10 Indicaţiile pentru transplant hepatic | 12 |
| A.11 Contraindicaţiile pentru transplant hepatic | 22 |
| **B. PARTEA GENERALĂ** | 24 |
| B.1.1 Nivel de asistenţă medicală primară (primitor) | 24 |
| B.1.2 Nivel de asistenţă medicală primară (potentialul donator de ficat) | 24 |
| B.2.1 Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(primitor) | 25 |
| B.2.2 Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(potențialul donator de ficat) | 26 |
| B.3.1 Nivel de staţionar (instituţiile abilitate de transplant hepatic)(primitor) | 26 |
| B.3.2 Nivel de staţionar (instituţiile abilitate de transplant hepatic)(potențialul donator de ficat) | 27 |
| **C.1 ALGORITMUL DE CONDUITĂ** | 28 |
| C.1.1 Algoritmul general de conduită a primitorului de ficat | 28 |
| C.1.2 Algoritmul general de conduită a donatorului de ficat în viaţă | 29 |
| C.1.3 Algoritmul de diagnostic al CHC | 30 |
| C.1.4 Managementul pacienților cu CHC | 31 |
| C.1.5 Managementul prelevării hepatice de la donatorul aflat în moarte cerebrală | 32 |
| C.1.6 Algoritm de screening al infecției VHB la donatorii în moarte cerebrală | 33 |
| C.1.7 Algoritm de screening a infecței VHC la donatorii potențiali de organe | 34 |
| C.1.8 Algoritm de screening a infecței VHC la donatorii potențiali de organe | 35 |
| **C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ŞI PROCEDURILOR** | 36 |
| C.2.1 Scorurile prognostice de evaluare a stadiului final al bolilor hepatice | 36 |
| C.2.2 Aspectele medicale și chirurgicale ale donatorului viu de ficat | 37 |
| C.2.3 Conduita primitorului potențial de TH | 39 |
| C.2.3.1 Anamneza | 39 |
| C.2.3.2 Examenul clinic | 39 |
| C.2.3.3 Screening | 45 |
| C.2.4 Examenul paraclinic | 48 |
| C.2.5 Tratamentul | 52 |
| C.2.5.1 Tratamentul nemedicamentos | 52 |
| C.2.5.2 Tratamentul medicamentos pre transplant hepatic | 53 |
| C.2.5.3 Tratamentul chirurgical | 60 |
| C.2.6 Complicațiile TH | 84 |
| C 2.7 Terapia imunosupresoare | 90 |
| C.2.8 Criterii de externare şi transfer | 96 |
| C.2.9 Tratamentul post transplant hepatic | 96 |
| **D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA**  **PREVEDERILOR PROTOCOLULUI** | 111 |
| **ANEXE** | 114 |
| Anexa 1. Sala de operații și instrumentele chirurgicale | 114 |
| Anexa 2. Tratamentul neutropeniei post-transplant | 116 |
| Anexa 3. Ghidul Pacientului | 117 |
| Anexa 4. Fişa standardizatapentru auditul medical bazat pe criterii în transplantul hepatic | 121 |
| **BIBLIOGRAFIE** | 123 |

**ABREVIERELE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

|  |  |
| --- | --- |
| AASLD | *Asociaţia Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului* (American Association for the Study of the Liver Diseases) |
| Ac | Anticorpi |
| ADS | Anticorpii donor specifici |
| AFP | Alfa-fetoproteina |
| ALT | Alanin aminotransferază |
| AMA | *Anticorpi antimitocondriali* (antimitochondrial antibodies) |
| ANA | *Anticorpi antinucleari* (antinuclear antibodies) |
| ANCA | Anticorpi anticitoplasmă neutrofilă |
| Anti CMV | Anticorpi către virusul cytomegalic |
| Anti-EBV | Anticorpi către virusul Epștein Barr |
| anti-HBcor | Anticorpi la antigenul hbcor |
| anti-HBcor IgM | Anticorpi la antigenul hbcor clasei imunoglobuline M |
| anti-HBe | Anticorpi la antigenul hbe |
| anti-HBs | Anticorpi la antigenul hbs |
| anti-LKM | *Anticorpi antimicrosomali* (antibodies to liver/kidney microsome) |
| anti-VHC | Anticorpi la virusul hepatic C |
| anti-VHC IgM | Anticorpi la virusul hepatic C clasei imunoglobuline M |
| anti-VHD | Anticorpi la virusul hepatic D |
| anti-VHD IgM | Anticorpi la virusul hepatic D clasei imunoglobuline M |
| anti-VHS1,2 IgG sau IgM | Anticorpi către virusul *herpes simplex,* tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau M |
| AST | Aspartat aminotransferază |
| ATG | Globulina antitimocitară |
| AZA | Azatioprină |
| BCR | Boala cronică renală |
| B-HCG | Gonadotropina Chorionica umana |
| BPCO | Bronhopneumopatia cronică obstructivă |
| CA-125 | Antigen de cancer carbohidrat 125 |
| CA-19-9 | Antigen de cancer carbohidrat 19-9 |
| Caps. | Capsulă |
| CBP | Colangită biliară primitivă |
| CEA | Antigenul carcinoembrionar |
| CED LAD | Concentrat eritrocitar deleucocitat |
| CH | Ciroză hepatica |
| CHC | Carcinom hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*) |
| CLIF-C | Scorul de calcul al insuficienței hepatice acute |
| CNI | Inhibitori de calcineurina |
| Cockroft Gault | Scorul de calcul al Clearance-ului creatininei dupa metoda Cockroft Gault |
| CsA | Cyclosporinum |
| CSP | Colangita sclerozantă primitivă |

|  |  |
| --- | --- |
| CT | Tomografie computerizată |
| DEXA | Unitatea de masura a densitatii osoase sau Osteodensitometria |
| EBL | Bandarea și ligaturarea endoscopică |
| ECG | Electrocardiogramă |
| ECOCG | Ecocardiografie |
| EDS | Endoscopia digestivă superioară |
| EEG | Electroencefalograma |
| EH | Encefalopatie hepatică |
| ELISA | *Analiza imunoenzimatică* (enzyme-linked immunosorbent assay) |
| FA | Fosfatază alcalină |
| FGR | Rata filtratiei glomerulare |
| GGTP | Gamaglutamiltranspeptidază |
| Gr. | Grad |
| HAI | Hepatita autoimună |
| HBcAg | Antigenul (cor) c al virusului hepatic B *(hepatitis B c antigen)* |
| HBeAg | Antigenul e al virusului hepatic B *(hepatitis B e antigen)* |
| HBIG | Imunoglobulină Umana anti-hepatită B |
| HBsAg | Antigenul superficial (s) al virusului hepatic B *(hepatitis B s antigen)* |
| HC | Hepatită cronică |
| HDLC | Colesterolul lipoproteinelor cu densitatea înaltă *(high density lipoprotein cholesterol)* |
| HDS | Hemoragia digestiva superioara |
| HLA | Antigenul major de histocompatibilitate |
| HTP | Hipertensiune portală |
| HTPP | Hipertensiunea porto-pulmonară |
| HVPG | Gradientul de presiune venoasă hepatica |
| i.m. | Intramuscular |
| i.v. | Intravenous |
| IFN | Interferon |
| Ig A | Imunoglobulina A |
| Ig G | Imunoglobulina G |
| Ig M | Imunoglobulina M |
| IHA | Insuficiența hepatică acută |
| IMC | Indicele de masă corporal |
| INR | International normalizated ratio |
| IRA | Insuficiența renală acută |
| LDH | Lactat dehidrogenaza |
| LDLC | Colesterolul lipoproteinelor cu densitatea joasă *(low density lipoprotein cholesterol)* |
| MARS | Sistemul de recirculare a adsorbantului molecular |
| MDRD | Modificarea dietei în boala cronică renală (Modification of Diet in Renal Disease) |
| MMF | Mycophenolatum mofetilum |
| MPAP | Presiunea medie al arterei pulmonare |
| NSBB | Beta blocante neselective |
| NTA | Necroza tubulară acută |
| OCT 3 | Anticorp monoclonal anti CD3 |
| PBH | Puncție biopsie hepatica |
| PBS | Peritonita bacteriană spontană |
| PCR | Reacţie de polimerizare în lanţ *(polimiraze change reaction)* |
| PMN | Polimorfonucleare |
| PSA | Antigen specific de prostata |
| RIBA | Analiza prin imunoblot recombinant *(recombinant immunoblot assay)* |
| RM | Republica moldova |
| RMN | Rezonanța magnetică nucleară |
| SCr | Creatinina serică |
| SHR | Sindrom hepatorenal |
| SRL | Sirolimus |
| TCR | Trialuri clinice randomizate |
| TH | Transplant hepatic |
| THDV | Transplantul hepatic cu donator viu |
| THO | Transplantul hepatic ortotopic |
| TIPS | Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular |
| VD | Ventricol drept |
| VHB | *Virus hepatic B* (hepatitis B virus) |
| VHC | *Virus hepatic C* (hepatitis C virus) |
| VHD | *Virus hepatic D* (hepatitis D virus) |
| VS | Ventricol sting antigenul hbs |

**PREFAŢĂ**

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru constituit din specialiştii: hepatologi și gastrochirurgiale USMF „Nicolae Testemiţanu”, în colaborare cu colaboratorii IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”.

Protocolul este elaborat în conformitate cu ghidurile internaţionale privind transplantul hepatic.

**A. PARTEA INTRODUCTIVĂ**

**A.1 Diagnosticul**

**A.1.1 Diagnostic pre-transplant:**

Ciroză hepatică la adult

* Faza: activă şi neactivă
* Stadiul bolii: decompensată
* Complicaţii: ascita, ascita refractară, hiponatriemie, hemoragie gastrointestinală, hipersplenism, malnutriție, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, infecţiile bacteriene, insuficienţa renală acută, sindromul hepato-renal, insuficienţa hepatică acută, insuficienţa adrenală, cardiomiopatia cirotică, sindromul hepato-pulmonar, hipertensiune portopulmonara.

**A.1.2 Diagnostic post-transplant:**

* Stare după transplant hepatic (TH) ortotopic de la donator în moarte cerebrală.
* Stare după transplant hepatic de la donator viu cu hemificat drept sau stîng.

***Exemple de diagnostic clinic:***

* Ciroză hepatica de etiologie virală B, faza activă, evoluţie progresivă, decompensată. Stadiul *Child-Pugh* C (11 puncte), *MELD* – 15 puncte.
* Ciroză hepatică de etiologie virală C, faza activă evoluţie progresivă, compensată, stadiul *Child-Pugh* A (6 puncte) *MELD* – 20 puncte, Carcinom hepatocelular (CHC) segmentul 3, BCLC (*Barcelona clinic liver cancer*) stadiul A.
* Ciroză hepatică de etiologie virala VHB decompensată portal și parenchimatos (MELD 12). Chist adenom mucinos mezenteric operat (data operației) pentru care la (data intervenției) s-a practicat transplant hepatic ortotopic cu hemificat drept de la donatorul viu, cu urmatoarele anastomoze: 1) Vena hepatică dreaptă donator – vena hepatică dreaptă receptor. 2) Tributara pentru segment 5 reconstruită prin grefon venos iliac – trunchi comun vena hepatică medie și vena hepatică stîngă. 3) Vena hepatică dreaptă inferioară donator – vena cava inferioară receptor. 4) 2 vene porte sectoriale reconstruite cu patch venos – vena portă receptor anastomoza termino-terminală. 5) Artera hepatică dreaptă donator – artera hepatică proprie receptor anastomoza termino-terminală. 6) Hepaticojejuno- anastamoză pe ansa în Y tip Roux cu 2 canale sectoriale, protezate pe stenturi exteriorizate transjejunal.
* Stare după hepatectomie reglată dreaptă pentru donare de organ (data operaţiei). Pleurezie pe dreapta.

**A.2 Codul bolii (CIM 10)**

K 74.6 Ciroză hepatica etiologie neprecizată

K74.3 Colangita biliară primitivă

K70.3 Ciroză alcoolică a ficatului

K-71.7 Boală toxică a ficatului cu fibroză și ciroză a ficatului

K71.0 Boală toxică a ficatului cu colestază

K71.1 Boală toxică a ficatului cu necroză hepatică

K71.2 Boală toxică a ficatului cu hepatita acută

K74.0 Fibroză hepatică

K76.0 Degenerescența grăsoasă a ficatului

K76.5 Boala veno-ocluzivă a ficatului

C 22.0 Carcinom hepatocelular

C 22.1 Colangiocarcinom hepatic

K72.0 Insuficiență hepatică acută și subacută

Z94.4 Stare după transplant hepatic

T 86.4 Eșecul și respingerea unei grefe de ficat

Z 52.8. Donator de organe și țesuturi

**A.3 Utilizatorii**

* oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicului de familie)
* centrele de sănătate (medici de familie)
* centrele medicilor de familie (medici de familie)
* instituțiile/secțiile consultative (gastroenterolog, hepatolog, în lipsa lor infecționist)
* AMT (medici de familie și gastroenterolog, hepatolog, în lipsa lor infecționist)
* secţia consultativă a SCR (medic gastoenterolog, hepatolog, în lipsa lor – medic gastrochirurg);
* secţiile de hepatologie, secția chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (gastroenterologi, hepatologi, gastrochirurgi).

**A.4 Scopurile protocolului**

1. Aprecierea criteriilor de selecție a pacienților cu ciroză hepatică decompensată, carcinom hepatocelular, maladiilor autoimune și ereditar-metabolice cu identificarea candidaților potriviți pentru TH și stabilirea unui plan de pretransplant.
2. A îmbunătăţi calitatea examinării, tratamentului şi supravegherii pacienţilor cu maladii hepatice terminale, depistarea precoce a CHC și mărirea ratei de supravețuire al acestora prin TH.
3. A ameliora calitatea vieții pacienților cu maladii hepatice terminale, CHC.
4. A reduce ponderea deceselor prin ciroză hepatică decompensată, maladiilor autoimune și maladiilor ereditar-metabolice

**A.5 Data elaborării protocolului: 2019**

**A.6 Data următoarei revizuiri: 2024**

**A.7 Lista şi informaţiile de contact ale autorilor şi ale persoanelor care au participat la**

**elaborarea protocolului.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Numele** | **Funcţia** |
| **Vladimir Hotineanu** | academician, membru al AŞRM, d.h.ș.m., Om emerit, Laureant al Premiului de Stat al Republicii Moldova; |
| **Adrian Hotineanu** | d.h.ș.m., profesor universitar USMF „Nicolae Testemiţanu”; |
| **Grigore Ivancov** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Sergiu Burgoci** | asistent universitar, Catedra chirurgie nr 2, USMF „Nicolae Testemiţanu”; |
| **Sîrghi Vitalie** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Dumitru Cazacu** | medic chirurg, secţia Chirurgie hepato-bilio-pancreatică şi transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Eugen Tcaciuc** | d.h.ș.m., profesor universitar, şef Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemiţeanu”; |
| **Iulianna Lupașco** | d.h.ș.m., conferenţiar cercetator, cercetător ştiinţific superior, şef Laborator Gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Natalia Taran** | d.ș.m., cercetător ştiinţific superior, Laboratorul de gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”; |
| **Angela Peltec** | d.ș.m., conferenţiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, USMF„Nicolae Testemiţeanu”; |
| **Diana Buga** | doctorand, Disciplina Gastroenterologie,USMF „Nicolae Testemiţeanu”. |

**Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat**

|  |  |
| --- | --- |
| **Denumirea institu**t**iei** | **Persoana responsabil**a **–semn**a**tura** |
| Seminarul Științific de profil Medicină generală, Specialitatea Transplantologie |  |
| Catedra Chirurie nr.2 USMF „Nicolae Testemiţeanu”. |  |
| Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale | **vladislav zara-semnatura1** |
| Compania Naţională de Asigurări în Medicină | **Osoianu** |
| Consiliul de Experţi al MS RM | Grosu |

# **A.8 Definiţiile folosite în document**

|  |  |
| --- | --- |
| **Definiţiile folosite în document** | |
| **Ascita** | Colecția de lichid în cavitatea peritoneală care apare la pacienții cu ciroză hepatica prin mecanismele specific cirozei: HTP și insuficiența hepatică. Instalarea ascitei denotă decompensarea cirozei și reducerea semnificativă a duratei de viață, fiind cea mai frecventă complicație cu o incidență de 5% anual, iar mortalitatea asociată cu apariția ascitei este de 40% la 1 an. |
| **Ascita refractară** | Ascita care nu poate fi evacuată sub dietă și terapie diureticămaximală timp de 7 zile sau se reacumulează rapid (< 4 săptămîni) după evacuare.Pacienții cu ascită refractară au un prognostic nefavorabil indiferent de scorul MELD, fiind asociată cu o supravețuire medie de 6 luni, ceea ce sugerează necesitatea prioritizării acestora în vederea TH |
| **Ciroza hepatică** | Reprezintă stadiul final cicatriceal de evoluție al tuturor hepatopatiilor cronice, indeferent de etiologie și se caracterizează printr-un proces de fibroză hepatică extinsă care delimitează nodulii de regenerare și determină bulversarea arhitectonicii normale hepatice. Consecințele acestui proces anatomic sunt hipertensiunea portală (htp) și insuficiența hepatică (ih) |
| **Donarea de organe** | Donarea de ţesut biologic sau a unui organ al corpului uman, de la o persoană în viaţă sau moarte cerebrală, la un destinatar care trăieşte în necesitatea unui transplant |
| **Donator în moarte cardiacă** | Prelevarea grefei hepatice de la donator aflat în moarte cardiacă |
| **Donator în moarte cerebrală** | Prelevarea grefei hepatice de la donator aflat în moarte cerebrală |
| **Encefalopatia hepatică (EH)** | Spectru de anomalii neuropsihiatrice potențial reversibile apărute la pacienții cu afectare hepatică la care s-au exclus alte anomalii neurologice și/sau metabolice. Se datorează anomaliilor metabolice care sunt consecința insuficienței hepatice, simptomele fiind reversibile după recuperarea funcției hepatice. |
| **Hipertensiune pulmonară (HTP)** | Se definește ca un sindrom caracterizat prin creșterea presiunii în sistemul vascular portal PVP (presiunea venoasă portală) > 10 mm Hg și creșterea gradientului venos portohepatic (GVPH) > 5 mmhg. Circulația colaterală se dezvoltă la un gradient GVPH > 10 mmhg, iar colateralele gastroesofagiene au semnificație clinică majoră, fiind responsabile de principala complicație a HTP- hemoragia prin ruptură variceală. |
| **Hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP)** | Creșterea presiunii medii în artera pulmonară (MPAP) peste 35-50 mmhg, diagnosticată prin ecocardiografie sau cateterism cardiac |
| **Insuficiența hepatică acută (IHA)** | Afecțiune sistemică complexă determinată de afectarea brutală și catastrofală a parenchimului hepatic, caracterizată prin coagulopatie severă, icter și encefalopatie progresivă, dezvoltate într-un interval scurt de timp, în absența unei afecțiuni hepatice preexistente. TH pentru IHA reprezintă 5-12 % din totalitatea procedurilor de TH. |
| **Moarte cerebrală** | Stare de comă ireversibilă cu abolirea consecutivă a reflexelor: cu absența reflexelor de trunchi cerebral, absența ventilației spontane, confirmată de testul de apnee, prezența a 2 trasee EEG cu interval de 6 ore, ce confirmă lipsa electrogenezei corticale |
| **Peritonita bacteriană spontană (PBS)** | Reprezintă una din cele mai frecvente infecții la pacienții cu CH decompensată (25% din toate infecțiile), cu o prevalență 1,5-3,5 % pînă la 10 % în cazul pacienților spitalizați. PBS- reprezintă infectarea lichidului în absența unei surse infecțioase intraabdominale tratabilă chirurgical. Popularea bacteriană intestinală cauzează translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în ganglionii limfatici, iar bacteriemia în condițiile mecanismelor de apărare deficitare va însămînța lichidul ascitic. |
| **Sindromul hepato-pulmonar (SHP)** | Creșterea gradientului alveolo-capilar al oxigenului > 15 mm Hg și pao2 < 70 mmhg, supravețuirea medie a pacienților cu SHP este aproximativ de 10 luni |
| **Sindromul hepatorenal (SHR)** | Este un sindrom potențial reversibil, care apare la pacienții cu ciroză hepatică, ascită și HTP, la pacienții cu insuficiența hepatică fulminantă, hepatita alcoolică. Se caracterizează prin perturbarea funcției renale (oligurie, retenție urinară severă de sodiu), alterarea marcată a funcției cardiovasculare și hiperactivitatea sistemelor nervos simpatic și renină- angiotenzină- aldosteron. Se descriu 2 forme de SHR: tip I (creatinina serică > 220 mmol/l), tip II (creatinina serică 132-220 mmol/l). În absența TH, durata medie de supravețuire a pacienților cu SHR tip I este aproximativ 2 săptămîni, iar al pacienților cu SHR tip II- de 6 luni. |
| **Transplantul de organ** | (Sinonim cu grefă de organ) - înlocuirea totală sau parțială a unui organ sau [țesut](http://ro.wikipedia.org/wiki/%C8%9Aesut) bolnav cu un organ sau țesut sănătos, sau cu părți ale acestuia, provenind de la un donator. |
| **Transplantul hepatic de la donator viu** | Activitate medicală cu scop de reconstituire a funcției organismului uman prin transfer a unei portiuni de ficat (lob drept sau lob stîng) de la un donator viu la un primitor. |
| **Transplantul hepatic ortotopic cu ficat împărțit, *split liver*** | Transplantarea grefei hepatice de la donator în moarte cerebrală și împărțirea ei la doi primitori. |
| **Transplantul hepatic ortotopic de la donator aflat în moarte cerebrală (TH)** | Explantarea ficatului cirotic al primitorului cuimplantarea grefei hepatice integrale a donatorului, în moarte cerebrală |
| **Transplantul hepatic ortotopic de la donator viu (LD, LS)-** | Explantarea ficatului cirotic al primitorului cu implantarea LD (sau LS) hepatic de la donator viu |

# **A.9 Informaţia epidemiologică**

Transplantul hepatic reprezintă cea mai fiziologică metodă de tratament a CH decompensate, CHC, IHA și cronice și asigură o calitate de viață net superioară altor metode de substituție a funcției hepatice. Prevalența globală a infecției cu virusul hepatitei B (VHB) și a virusului hepatitei C (VHC) este estimată la 350-400 milioane de persoane și 130-170 milioane de persoane, respectiv.

Insuficiența hepatică datorată hepatitei acute sau cronice B sau C, precum și dezvoltarea carcinomului hepatocelular timpuriu (CHC) în boala hepatică avansată VHB sau VHC sunt indicații importante pentru transplantul de ficat în întreaga lume. Insuficiența hepatică datorată hepatitei B sau B / D cronică reprezintă aproximativ 5% din transplanturile hepatice în regiunile Eurotransplant (ET) și regiunea Unită Globală Rețea pentru Distribuire a organelor (UNOS). Boala hepatică cronică asociată hepatitei C reprezintă 13-25% din transplanturile hepatice în regiunile ET și UNOS.

În Republica Moldova au fost efectuate mai multe operații de transplant de ficat atît de la donator în viață cît și de la donator în moarte cerebrală. Pe perioada 2013-2018, incluși în lista de așteptare 173 primitori, din ei 90 (52, 02%) cu VHD, vârsta medie de 44,86±2,18 ani, 40 (23,12%) cu VHC vârsta medie 57,86±2,10 ani, 16 (9,25%) - cu VHB vârsta medie 49,86±2,18 ani, scorul MELD 15- 32. Decedați din lista de așteptare 67 (38, 73%) primitori, din care 36 (53, 73%) cu VHD, 18 (26,86%) -cu VHC. Din lista de așteptare transplantați – 41 primitori, din care 27(65, 85 %) cu VHD, vârsta medie 46, 41±1,59ani, 5 (12,19%)- VHB, virsta medie 50, 41±1,59 ani, 8 (19,51%) - VHC, virsta medie 56, 94±1,54 ani. Recurența virusului hepatic B (VHB) dezvoltată la 6 primitori, tratamentul antiviral substituit cu Tenofovir. primitorii cu VHC in pre- si post- TH tratati cu DAAs, cu RVS (raspuns viral sustinut). Decedați post-transplant – 8 primitoru, din ei 4- VHD, 2- VHC, 1- VHB (rejet hiperacut de grefa, rejet celular cronic, tromboza de artera hepatica (1), recidiv de CHC cu Mt (1).

**A.10 Indicaţiile pentru transplant hepatic**

**Tabelul 1 - Indicaţiile către transplant hepatic**:

|  |  |
| --- | --- |
| **Insuficienţa hepatică fulminantă** **în rezultatul:**   * Hepatitelor virale A, B, C, D, E * Hepatita acută toxic-medicamentoasă * Intoxicaţiilor cu ciuperci şi altor toxine * Distrofia hepatică acută a gravidelor   + - Ficatul gras acut de sarcină     - Sindromul HELLP     - Hiperemesis gravidarum * Hepatita autoimună * Boala Wilson * Sindromul Budd-Chiari * Hepatita ischemică * IHA de cauză neprecizată | **Ciroza hepatică în stadiul terminal:**   * Ciroza hepatică de etiologie virală * Ciroza hepatică etanolică * Ciroza hepatică de etiologie autoimună * Colangita biliară primitivă * Colangita biliară secundară * Colangită sclerozantă primitive * Ciroza hepatică criptogenică |
| **Afecțiuni genetice:**   * Deficitul alfa-1-antitripsină * Boala Wilson * Hemocromatoza ereditară * Tirozinemia * I tip de glicogenoză * IV tip de glicogenoză * Fibroză chistică a ficatului * Sindromul histiocitar Sea-blue * Hiperoxaluria de tip I * Dereglările ciclului de sinteză a ureei * Hipercolesterolemie homozigotă familiară | **Indicații variate:**   Boala polichistică hepatica   Fibroză hepatică congenitală   * Boala Carolli * Colestaza intrahepatică familială * Sindromul Budd- Chiari * Sarcoidoză hepatică cu sindrom colestatic * Hiperamoniemia familială * Amiloidoza familială * Hiperoxaluria ereditară    Boala Niemann-Pick   Sindromul Krigler-Najjar   * Sindromul Alagille * Deficitul congenital al proteinei C * Protoporfiria eritropoetică |
| **Formaţiuni hepatice benigne şi neoplazice**: | **Afecțiuni maligne:** |
| * Hemangiomatoză * Adenomatoză * Hamartomatoză | * Cancerul hepatic primitiv (hepatocarcinom) * Cancere hepatice metastatice: tumori neuroendocrine |

# 

|  |  |
| --- | --- |
| **Caseta 1****. Patologia hepatică cauzată de VHB (HVB)**   * Ciroza hepatică decompensată de etiologie virală B este considerată o indicație pentru TH. În vederea indicațiilor penrtru TH este esențială cunoașterea statutului HBV și prezența replicării VHB. * Inițierea tratamentului antiviral în cazul ADN VHB pozitiv cu entecavir/ tenofovir cît mai rapid posibil. Terapia antivirală cu analogi nucleotidici are două obiective: a) îmbunătățirea funcției hepatice, b) scăderea riscului recurenței infecției VHB. * Prezența ADN-VHB în timpul TH influențează rata de mortalitate prin recurența VHB și dezvoltarea ulterioară de CHC. Din moment ce terapia cu interferon este contraindicată pacienților cu ciroză decompensată *unicul tratament antiviral este terapia cu AN*. * În cazul pacienților cu CH decompensată preparatul de elecție este tenofovir/entecavir. Au fost raportate cazuri de lactat-acidoză la pacienții cu MELD ≥ 20, tratați cu entecavir (23). * Este necesară ajustarea dozelor de AN la pacienții cu o scadere a clearance-ului creatininei (≤ 50 ml/min) (19, 24). * La pacienții cu *reactivarea infecției VHB tratamentul cu AN este o urgență*. * În 25% cazuri, terapia antivirală poate deteriora funcția hepatică, inclusiv pînă la deces în primele 6 luni de la inițierea tratamentului antiviral. * La pacienții cu VHB/VHD coninfecție, replicarea VHB poate fi suprimată, dar nu și activitatea VHD.   Prezența replicării VHD nu este o contraindicație pentru TH atît timp cît se va efectua profilaxia VHB post-transplant  **Scopul tratamentului antiviral pre-TH**  Prevenirea reinfecției VHB a grefei  Menținerea viremiei nedectabile post-TH  Obținerea negativării ADN VHB la momentul efectuării TH  La pacienții cu HBsAg+ cu 3 luni înainte de transplant hepatic este indicată terapia cu analogi nucleoz(t)idici (lamivudină, entecavir, tenofovir, TAF) cu scop de diminuare a viremiei sau obținerea aviremiei (în lipsa contraindicațiilor).  Managementul pacienţilor infectaţi VHB înainte de transplant hepatic  ADN-VHB pozitiv>300 copii/ml  ADN-VHB negativ <300 copii/ml   |  | | --- | | Înainte de transplant hepatic  Analogi nucleo(t)zidic  (lamivudina, entecavir, tenofovir)  ADN VHB apreciat la fiecare 3 luni  Fără terapie antivirală ADN-VHB la fiecare 3 luni |   ***Recomandări:***   1. Terapia antivirală necesită efectuată la toți pacienții cu CH decompensată și nivel seric ADN VHB detectabil. Durata terapiei antivirale - nedefinită. (Gradul I) 2. Analogii nucleotidici (entecavir și tenofovir (TDF)) sunt medicamentele de primă linie în tratamentul pacienților cu CH decompensată VHB. O reactivare severă a VHB necesită un tratament de urgență cu AN. Peg-IFN este contraindicat la pacienții cu CH decompensată.(Gradul II-2) 3. Tenofovir alafenamida (TAF) sau entecavir este rezonabil de utilizat la pacienții cu risc crescut de afecțiune renală. 4. Lamivudina este utilizată pe larg datorită ratei scăzute de risc de replicare, dar *administrarea antiviralelor TDF sau TAF prezintă cel mai scăzut risc de rezistență pe termen lung*. 5. La pacienții cu CH și deteriorarea funcției hepatice pe parcursul terapiei ativirale, evaluarea VHD este necesară. Replicarea VHD nu este o contraindicație pentru TH (Gradul II- 1/2) 6. Replicarea virală și/sau CHC sunt factori de risc pentru recurența infecției VHB post-transplant (Gradul II - 2/3) 7. Prezența tratamentului antiviral nu exclude necesitatea supravegherii pe termen lung cu CHC. Toți pacienții HBsAg pozitivi cu ciroză necesită examinați la screening cu AFP la fiecare 6 luni 8. Nu există factori predictivi ai evoluției decompensării hepatice. Pacienții trebuie rapid evaluați pentru TH în ciuda tratamentului antiviral. (Gradul III) 9. Toti analogii nucleo (t)zidici, inclusiv entecavir și tenofovir, necesită administrate cu prudență la pacienții cu ciroză decompensată cu un scor MELD ≥ 22 10. Toti analogii nucleo (t)zidici necesită ajustați în dependență de funcția renală.   11) Potența antivirală ridicată a adenofovirului și entecavirului are ca rezultat o scădere rapidă a încărcăturii virale. Acest mecanism este avantajos la pacienții care așteaptă un transplant de ficat, deoarece o încărcătură virală ridicată la momentul transplantului este asociată cu un risc crescut de infecție a grefei cu HBV.  **Notă**: *Interferon Pegilat este contraindicat în tratamentul cirozelor hepatice decompensate* |

|  |
| --- |
| **Caseta 2.** **Patologia hepatica cauzată de VHC.**  ***Recomandările pentru tratament antiviral pentru VHC la pacienții aflați pe lista de așteptare de transplant hepatic cu CH decompensată fără CHC***   * Tratamentul antiviral a pacienților din lista de așteptare pentru TH are două obiective:   a) îmbunătățirea funcției hepatice pre-transplant  b) prevenirea reinfectării grefei post-transplant.   * Tratamentul pacienților cu CH decompensată aflați pe lista de așteptare pentru TH necesită tratament combinat dintre sofosbuvirum și un NS5A inhibitor (ledipasvirum, velpatasvirum).   Pacienții cu CHC fără ciroză sau CH compensată care au indicații pentru TH pot fi tratați pînă la TH cu toate că tratamentul antiviral nu va întîrzia TH, doar va preveni recurența infecției și va îmbunătăți prognosticul post-transplant.   1. Pacienții cu CH decompensată fără CHC aflați pe lista de așteptare cu un scor MELD ≤ 18-20 necesită tratament antiviral cît mai curînd posibil, pînă la TH, deoarece îmbunătățirea semnificativă a funcției hepatice poate duce la delistarea în anumite cazuri. (A1) 2. Dacă timpul de așteptare pe o listă de TH este mai mare de 6 luni, pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) cu un scor MELD ≥ 18-20 necesită tratament înainte de transplant, cu toate că beneficiul clinic pentru acești pacienți nu este bine stabilit (B1). 3. Schemele fără IFN sunt singurele opțiuni la pacienții infectați cu VHC monoinfectați și la pacienții coinfectați cu HIV cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C), cu sau fără indicație pentru TH și la pacienți după TH datorită eficacității lor virologice, siguranță și tolerabilitate (A1). 4. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu speranță de viață limitată datorită comorbidităților non-hepatice (B2). |

|  |
| --- |
| 1. Pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) necesită tratați în centre experimentate, cu acces facil la TH și monitorizare atentă în timpul tratamentului, cu posibilitatea sistării terapiei cu evidențierea degradării decompensării în timpul tratamentului (A1). 2. Inhibitorii de proteaze nu trebuie utilizați la pacienții CH cu scorul Child-Pugh B și C (A1) 3. Pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) fără CHC aflați pe lista de așteptare cu un scor MELD ≤ 18-20 necesită tratament cu una din următoarele combinații: sofosbuvir și ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5 și 6) sau cu sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile), cu ribavirină zilnică pe bază de greutate (1000 sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv 75 kg) sau ribavirina poate fi inițiată la doza de 600 mg / zi și doza ajustată ulterior în funcție de toleranță timp de 12 săptămâni (A1).; 4. Pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) cu contraindicații la utilizarea ribavirinei sau cu toleranță scăzută la ribavirină, necesită includerea combinațiilor cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5 sau 6) sau combinația cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile) timp de 24 de săptămâni fără ribavirină (A1). 5. Riscul crescut al efectelor adverse raportate la pacienții cu CH decompensată, care așteaptă TH, necesită evaluări clinice și de laborator frecvente în mod corespunzător în timpul și după tratamentul antiviral cu VHC (B1). 6. Pacienții cu CH decompensată fără CHC aflați pe lista de așteptare cu un scor MELD ≥ 18-20 necesită transplantați cu inițierea imediată a tratamentului antiviral post-transplant (B1) 7. Pacienții cu CH decompensată fără CHC din lista de așteptare cu un scor MELD ≥ 18-20 necesită tratați pînă la TH dacă durata de așteptare pe listă depășește 6 luni (B1).   ***Recomandările pentru tratament antiviral pentru VHC la pacienții aflați pe lista de așteptare de transplant hepatic pentru CH decompensată cu CHC:***   1. La pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) cu CHC care așteaptă TH cu o infecție cu VHC, transplantul hepatic trebuie considerat drept obiectiv terapeutic principal, iar decizia de tratament antiviral trebuie luată de la caz la caz printr-o discuție multidisciplinară (A1). 2. Tratamentul antiviral necesită inițiat înainte de TH pentru prevenirea recurenței infecției VHC și a complicațiilor posttransplant, cu condiția să nu interfereze cu gestionarea pacientului pe lista de așteptare (A2). 3. Tratamentul antiviral poate fi utilizat și după TH, luând în vedere probabilitatea înnaltă de raspus virologic susținut (RVS) (A2). 4. Pacienții cu CHC fără CH sau cu CH compensată (Child-Pugh A) în așteaptarea TH se tratează înainte sau după TH, conform recomandărilor generale privid pacienții fără CHC (A1).   Toți pacienții cu recidivă post-transplant a infecției cu VHC trebuie luați în considerare pentru terapie antivirală (A1). |

|  |
| --- |
| **Caseta 3. Boala alcoolică a ficatului**   * Boala hepatică alcoolică este cea mai frecventă cauză a bolii hepatice avansate în Europa. * Alcoolul este responsabil pentru 11,0% din cazuri pentru bărbați și 1,8% pentru femei. Mortalitatea asociată cu alcoolul este de 10% în rândul femeilor tinere și de 25% în rândul tinerilor. * Ratele mortalității datorate cirozei alcoolice variază considerabil între țările europene Majoritatea programelor de transplant necesită o perioadă de abstinență de 6 luni înainte de evaluarea transplantului la pacienții cu ciroză alcoolică. * Ratele de supraviețuire a pacienților după TH pentru ciroza alcoolică la 1, 3, 5 și 10 ani sunt raportate la 84-89%, 78-83%, 73-79% și, respectiv, 58-73%, care sunt mai bune comparativ cu transplanturile pentru ciroza VHC sau pentru CHC și similare cu alte indicații pentru TH. * Rezultatele excelente sunt asociate cu îmbunătățirea sănătății fizice și mentale, mediului de acasă și locului de muncă, relației sexuale și familiare cît și cu prietenii. * O perioadă de abstinență de 6 luni este obligatorie. * Regula abstinenței de 6 luni include cîteva scopuri: * abstinența poate îmbunătăți funcția hepatică atât de mult încât TH nu este necesar; * această perioadă permite evaluarea disciplinei pacientului. * Abordarea multidisciplinară cu consiliere psihologică și psihiatrică, în cazul de necesitate conseliere nutriționala atît pre- cît și post-transplant * transplantul hepatic este o alternativă în cazul ineficienței tratamentului cu glucocorticosteroizi.   criteriile de selecție ale pacienților pentru efectuarea TH vor fi foarte stricte si decizia se va lua interdisciplinar. **Recomandari privind managementul bolii hepatice alcoolice**Transplantul hepatic oferă beneficii de supraviețuire la pacienții cu hepatita alcoolică acută, clasificat după stadiul Child-Pugh C sau cu MELD ≥15 puncte  1. Perioadă de abstinență de 6 luni înainte de înscrierea pacienților pe listă de așteptare, evită TH pentru pacienții a căror stare se îmbunătățește spontan 2. Monitorizarea periodică a bolilor cardiovasculare și neoplazice este foarte importantă înainte și după TH 3. Necesită evaluarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și neoplazii, în special în cazul fumatului 4. Pacienții cu o stare avansată a patologiei hepatice pot fi luați în considerare pentru TH ca excepție la discreția coordonatorilor de transplant. Acești pacienți trebuie să urmeze terapia de reabilitare post TH. 5. Persoanele eligibile pentru TH trebuie examinate conform testelor speciale la utilizarea alcoolului și a altor substanțe nocive.   Imunosupresia necesita optimizată pentru utilizarea celei mai mici doze posibile necesare pentru prevenirea respingerii grefei. Utilizarea sirolimusului sau a everolimusului poate fi luată în considerare în cazul altor medicamente imunosupresoare.  **Severitatea hepatitei alcoolice după evaluarea scorului Maddrey și Lille**   * Indicele Maddrey se calculează după formula: 4,6 x (TP pacient –TP control) + bilirubina totală (mcmol/l) ÷17 * **Scorul Maddrey** are o bună valoare prognostică fiind util în practică pentru aprecierea severităţii şi luarea deciziei terapeutice. Hepatita alcoolică este considerată severă când acest scor este mai mare de 32. Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează la indivizii cu afecţiune severă – indice Maddrey peste 32, cu encefalopatie, dar fără hemoragie digestivă superioară; mortalitatea scade cu 25%, rămânând însă de 44%. * **Modelul Lille** este un instrument de stratificare a riscurilor care are ca scop furnizarea unui prognostic în cazurile în care nu avem răspuns la corticoterapie la aproximativ 7 zile de la initiereatratamentului. Scorul provenit din centrul CHRU Lille se aplică de obicei în cazurile în care scorul Maddrey a fost de peste 32 și a determinat administrarea urgentă a tratamentului. Dacă starea pacientului nu se îmbunătățește și dacă valorile bilirubinei nu prezintă semne de ameliorare, ar putea fi cazul unui prognostic rezervat. * Orientările modelului descriu scoruri sub 0,45 pentru a fi consecvente cu o rată de supraviețuire la 6 luni de 85%, în timp ceea ce este peste limita de 0,45 prezice o rată de supraviețuire la 6 luni de 25% * **Scorul Lille** se calculeaza după formula: **Exp(-R)/(1 + Exp(-R)) unde,** R = [3.19 - (0.101 x vîrsta în ani)] + (1.47 x albuminaîn g/dL) + [0.28215 x (bilirubina initială – bilirubina din a 7-a zi în mg/dL)] - (0.206 x creatinine în mg/dL) - (0.11115 x bilirubina initial în mg/dL) - (0.0096 x timpul de protrombină în secunde)   *Notă:*[**https://www.thecalculator.co/health/Lille-Score-for-Alcoholic-Hepatitis-Calculator-851.html**](https://www.thecalculator.co/health/Lille-Score-for-Alcoholic-Hepatitis-Calculator-851.html)  [**https://www.mdcalc.com/maddreys-discriminant-function-alcoholic-hepatitis**](https://www.mdcalc.com/maddreys-discriminant-function-alcoholic-hepatitis) |

|  |
| --- |
| **Caseta 4. Boala ficatului gras nonalcoolic și steato-hepatita nonalcoolică**   * Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) și steato-hepatita non-alcoolică (SHNA) este recunoscută ca indicație pentru TH în stadiul de ciroză și insuficiență hepatica (49). * La acest grup de pacienți este necesar de evaluat prezența comorbidităilor legate de sindromul metabolic, care poate crește riscul complicațiilor în timpul intervenției chirurgicale (50). * În special obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia necesită o evaluare în faza de pre-transplant și post-transplant (51). * Obezitatea morbidă reprezintă un factor ce limitează transplantul din cauza creșterii riscului pentru complicații infecțioase, la fel influențează durata de spitalizare în terapia intensivă și staționar (51).   Indicațiile pentru transplant hepatic la pacienții obezi cu IMC >35 kg/m2 necesită discutate în echipa multidisciplinara, care va include nutritionist, psiholog, hepatolog, anesteziolog și chirurg.  **Recomandări privind managementul BFGNA**   * Obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia necesită asistarea și evaluare pre- și post transplant. (Gradul III) |

|  |
| --- |
| **Caseta 5. Colangita biliară primară**   * Administrarea acidului ursodeoxicolic ca tratament de bază în CBP au modificat semnificativ istoria naturală a bolii cu îmbunătățirea supraviețuirii și reducerea numărului de canditați pentru transplant hepatic. Însă eficacitatea acestuia pe termen lung nu a fost pe deplin studiată (53). * Indicație pentru transplant hepatic se consideră atunci cînd supraviețuirea este mai mică de un an în cazul pacienților cu ciroză decompensată complicată cu hipertensiune portală. Un prurit intens și necontrolat medicamentos incluzînd MARS, este o indicație pentru transplant hepatic. (54) |

# 

|  |
| --- |
| **Caseta 6.** **Colangita sclerozantă primară**   * Indicațiile specifice pentru transplant hepatic la pacienții cu CSP este prezența icterului intens, episoade de colangită necontrolată de antibioticoterapie, colangită secundară biliară complicatăcu hipertensiune portală. * Riscul de colangiocarcinom crește la acești pacienți cu o prevalență de 10-15% după 10 ani de la stabilirea diagnosticului. * În unele cazuri depistarea colangiocarcinomului este doar în timpul intervenției chirurgicale, în alte cazuri este suspectat în cazul progresiei sindromului de colestază cît și la creșterea CA 19-9. O suspecție la colangiocarcinom este indicație pentru transplant hepatic, dar contraindicat în cazul unui stadiu avansat. * Boala inflamatorie intestinală este frecvent asociată cu CSP, dar nu este o contraindicație pentru transplant. BII activă trebuie stabilizată pînă la transplant cu continuarea tratamentului post-transplant.   ***Recomandări privind managementul colangitei sclerozante primare***  1. La pacienții cu CSP, cu indicații pentru transplant sunt: prezența decompensării hepatice complicată cu hipertensiune portală și cu episoade repetate de colangită.  2. CSP este un factor de risc pentru dezvoltarea colangiocarcinomului. Colangiocarcinomul trebuie exclus prin efectuarea investigațiilor radiologice și dozarea markerilor biologici pînă la transplant.  3. Pacienții cu CSP si colită ulcerativă necesita efectuarea anuala a colonoscopiei pînă și după transplant hepatic datorită riscului înalt de dezvoltare a cancerului de colon. |
| **Caseta 7. Hepatita autoimună**   * Hepatita autoimună este o nozologie care se întîlnește mai frecvent la femeile tinere, în unele cazuri pot afecta și femeile în vîrstă și bărbații. * Tabloul clinic este variabil, și răspunde destul de bine la tratamentul imunosupresiv incluzînd steroizi. * TH este indicat la pacienții cu ciroză decompensată datorată hepatitei autoimune in cazurile cind raspunsul la tratamentul medicamentos este nul sau în cazurile unei hepatite autoimune fulminante. |

|  |
| --- |
| **Caseta 8. Boli genetice**   * Patologia genetică hepatică poate fi manifestată prin afectarea parenchimatoasă (patologia colestatică genetică, boala WILSON, hemocromatoza ereditară, tirozinemia, alfa 1 antitripsina) sau ele pot fi patologii genetice localizate în ficat caracterizate prin ficat aproape intact arhitectural (patologia ciclului ureic, sindromul Crigler-Najjar, neuropatia familială amiloidă, hiperoxaluria primară tip 1, sindromul hemolitico-uremic atipic). * Pentru prima grupă, complicațiile hepatice sunt indicațiile de novo a transplantului hepatic, pentru a doua grupă manifestările extrahepatice reprezintă cauza primară a morbidității și mortalității în timp ce funcția hepatică este păstrată. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 9.** **Boala Wilson**   * Boală hepatică care se poate manifesta ca insuficiență hepatică acută acompaniată prin hemoliză și insuficiență renală sau insuficiență hepatică subacută sau cronică, care poate progresa spre patologie hepatică decompensată. * Tratamentul reprezintă medicamentul ce leagă cuprul(penicilamina, trietina) sau sărurile de zinc (prin blocarea absorbției intestinale de cupru). * Transplantul hepatic este indicat in cazul insuficienței hepatice acute sau în cazul progresiei spre boala decompensată. * La pacienții cu sindrom neurologic transplantul hepatic poate îmbunătăți funcția creierului cu recuperarea completă în 57-77% cazuri. * Pentru pacienți cu simptomatologie neuropsihiatrică este obligatorie evaluarea neuropsihiatrică al candidaților pentru transplant hepatic.  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Scorul Dhavan pentru evaluarea severității disfuncției hepatice în Boala Wilson** | | | | | |  | **1 punct** | **2 puncte** | **3 puncte** | **4 puncte** | | **Bilirubina mg/dL** | 5,8-8,7(99,18-148,8) | 8,8-11,7(148,8-200,07) | 11,7-17,5(200,07-299,25) | >17,5 (299,25) | | **ALT** | 100-150 | 151-300 | 301-400 | >400 | | **INR** | 1,3-1,6 | 1,7-1,9 | 2,0-2,4 | >2,4 | | **Leucocite 109** | 6,8-8,3 | 8,4-10,3 | 10,4-15,3 | >15,3 | | **Albumina (g/l)** | 34-44 | 25-33 | 21-24 | <21 | |

|  |
| --- |
| **Caseta 10. Hemocromatoza**   * Flebotomia terapeutică este terapia de bază în hemocromatoză. * Flebotomia este recomandată în cazul dacă feritina serică este > 1000 ng/ml, de regulă terapia se inițiază cu exfuzia a 500 ml/săptămână și se continuă pînă la normalizarea nivelului de feritină serică (<50 ng/ml) cu evaluarea concomitentă a hematocritului (<20% modificări între flebotomii). * Candidații pentru TH necesită o evaluare extinsă a sistemului cardiac pentru excluderea patologiilor cardiace. * Rata de supraviețuire post-transplant este de 80,7% la un an și 74% la 5 ani. |

|  |
| --- |
| **Caseta 11. Hiperoxaluria primara tip I**   * Boală autozomal recisivă asociată cu depunerea enzimatică al alanin- glioxilat aminotransferazei ce rezultă în diminuarea conversiei al glioxilatului în glicină. * Creșterea glioxilatului care nu este convertit în oxalați, care formează săruri insolubile care se depun în rinichi și alte organe. * Transplantul hepatic înaintea patologiei renale decompensate din contextul HO tip I și oxalozei sistemice duce la înlocuirea ficatului cu corectarea defectului metabolic și previne instalarea insuficienței renale. * O altă posibilitate este efectuarea transplantului combinat rinichi-ficat |

|  |
| --- |
| **Caseta 12. Polineuropatia amiloida familială.**   * Este o boală progresivă degenerativă cu transmitere autosomal dominantă. * Este cauzată de mutația transtiretinei, unul din prealbumine care cel mai frecvent duce la substituirea valinei cu metionina în poziția 30 (Val30Met). * Patologia se caracterizează prin acumularea extracelulară a țesuturilor amiloide. * Clinic se manifestă prin polineuropatie asociată periferică și autonomă cu pierderea sensibilității, deficit motor și disfuncție autonomă.   ***Recomandări:***  TH necesită propus pacienților simptomatici cât mai urgent posibil, deoarece la pacienții transplantați în mod semnificativ se prelungește supraviețuirea comparativ cu cei netransplantați. Dacă boala se află într-un stadiu avansat, TH nu îmbunătățește simptomele  TH este indicat în ambele boli genetice cu afectarea hepatică parenchimatoasă și genetică, cu predominarea manifestărilor extrahepatice (Gradul II-3)  Dacă defectul genetic afectează alte organe, indicația pentru TH este mai puțin probabilă și necesită discuție în Consiliu multidisciplinar de înaltă performanță (Gradul III)  Indicația de TH la pacienții cu boală Wilson se efectuează în caz de insuficiență hepatică acută sau boală hepatică în stadiu terminal. TH poate îmbunătăți simptomele neurologice, dar unele simptome, se pot agrava după procedură. Evaluarea neurologică înainte de TH este obligatorie (Gradul III)  Hemocromatoza ereditară poate fi o indicație de TH, în special dacă este asociată cu CHC. Evaluarea cardiacă înainte TH necesită precauție, deoarece prezenta cardiomiopatiei se asociază cu supraîncărcarea cu fier (Gradul III)  Timpul și abordarea TH pentru hiperoxalurie primară tip 1 sunt controversate. Efectuarea transplantului combinat de ficat-rinichi sau de ficat, înaintea dezvoltării insuficienței renale este o opțiune(gradul III).   1. TH pentru un pacient cu polineuropatie amiloidă familială necesită efectuat cât mai curând posibil după apariția simptomelor. Beneficiul TH constă în lipsa manifestărilor avansate ale bolii. (Gradul III) |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 13. Carcinomul hepatocelular**   * Cancerul hepatic primitiv reprezintă cea de 5-a cauză de cancer și cea de a 3-a cauză de deces prin cancer în lume. CHC reprezintă aproximativ 5 % din toate indicațiile de TH din lume. * Screeningul CHC se aplică tuturor pacienților cu CH aflați pe listele de așteptare pentru TH, indiferent de etiologie, ecografia abdominală fiind repetată fiecare 6 luni. * Scorul MELD pentru pacienții cu CHC se include in scorul MELD-20 la pacienții cu CHC stadiul I si scorul MELD -24 al pacienților cu CHC stadiul II. * Un nou sistem de alocare elaborat de Centrul de Transplant de la Bologna (29) prioritizează pacienții cu CHC fară a defavoriza major pacienții fară CHC. * Scorul MELD ajustat include suma urmatoarelor variabile: scorul MELD-Na, scorul datorat stadiului CHC (nodul unic <3 cm- 5 puncte, nodul unic > 3 cm sau CHC multicentric in cadrul criteriilor Milano -8 puncte, protocol de scădere a stadiului CHC *downstanding* -12 puncte) și scorul datorat timpului de așteptare (1 punct pentru fiecare lună). * Recent, s-a demonstrat că TH poate fi efectuat cu rezultate similare și in cazul pacienților cu CHC in afara criteriilor Milano.   **Indicaţiile către transplant hepatic în cazul carcinomului hepatocelular**  Lipsa răspîndirii extrahepatice a procesului neoplazic, ganglionilor limfatici regionali şi semnelor de invazie vasculară, limitate după mărime şi numărul de ganglioni limfatici (**criteriile de la Milano sau UKSF)**  **Criteriile de selecție**  ***Criteriile Milano***   1. nodul unic <5 cm 2. 2-3 noduli, cu diametrul <3 cm, 3. fără invazie vasculară macroscopică sau metastaze ganglionare loco-regionale 4. fară metastaze ganglionare loco-regionale sau la distanță.   ***Criterii San Francisco***   1. tumora unica avind diametrul maxim de 6,5 cm 2. cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale <8,5 cm) - sugerează scurtarea perioadei de așteptare pînă la transplant pentru pacienții cu CHC la 2-3 luni.   **Criterii de delistare în caz de CHC**   1. Valoarea AFP la un nivel de 200 ng / ml sau mai > de 15 ng / ml în lună a fost raportată [139] în calitate de factor de risc pentru delistarea pacienților din lista de așteptare pentru TH. 140, 141], 2. Tumoră unică> 5 cm și/sau diametru ≤ 7 cm unde a fost evidențiată o progresie a tumorii (creșterea volumului cu <20%), și /sau răspândirea extrahepatică și formării de noduli noi mai mult de 2 cm pentru o perioadă de 6 luni.   **Criteriile de excludere a recipienților din lista în caz de CHC**   1. Invazia macrovasculară - identificată în orice moment la radiologia imagistică sau la rezecția hepatica. 2. Metastaze nodulare în orice moment 3. Metastaze extrahepatice în orice moment 4. Ruptura CHC în orice moment 5. Terapiile anti-cancer locale sau sistemice pot fi întreprinse pentru realizarea stadiului de down-staging a CHC, dar pentru pacienții care au suportat rezecții chirurgicale, sau terapii ablative în termen de 1 an de la înregistrare, leziunile rezecate sau ablate vor continua să fie luate în calcul diametrul leziunilor determinat de patologia rezecției sau imagistica de pre-intervenție cu cel mai mare diametru utilizat.   Pacienții vor fi eliminați din lista de așteptare dacă depășesc criteriile Duvoux sau dezvoltă un criteriu de excludere așa cum este menționat mai sus.  **Criteriile Duvoux de excludere din lista de așteptare a recipienților cu CHC**   |  |  | | --- | --- | | **Variabile** | **Puncte** | | **Mărimea tumorii (cm)** |  | | ≤3 | 0 | | 3-6 | 1 | | >6 | 4 | | **Numărul de noduli** |  | | 1-3 | 0 | | ≤4 | 2 | | **AFP (ng/mL)** |  | | ≤100 | 0 | | 100-1000 | 2 | | >1000 | 3 | |

|  |
| --- |
| **Caseta 14****. Recomandări de alocare a organelor in cazul pacienților cu neoplazii hepatice**  **Indicațiile pentru listarea pacienților cu neoplazii hepatice***:*  1) Prioritate trebuie acordată candidaților cu CHC în criteriile Milano;  2) Carcinomul fibrolaminar și hemangioendotelioma epitelioidă.  **Criteriile pentru listarea recipienților**   1. La pacienții cu CH și formaținui tumorale: 1) O singură tumoare ≤5cm în diametru; 2) Până la 5 tumori toate ≤ 3cm; 4) nivelurile AFP> 400 ng / ml pentru confirmarea diagnosticului sunt suficiente două tehnici imagistice (rezonanța magnetică nucleară în regim angiograpic, și tomografia computerizata în regim angiograpic). Terapia locoregională +/- chimioterapie poate fi administrată în acest moment. 2. Scor de prioritizare a CHC : scorul MELD calculat, valoarea alfa-fetoproteinei (AFP) (< 100- 0 puncte; 100-1000 – 2 puncte; >1000- 3 puncte), mărimea tumorii (< 3 cm – 0 puncte; 3-6 cm – 1 punct; >6 cm- 4 puncte), rata de creștere a tumorii (Tumoră unică> 5 cm și/sau diametru ≤ 7 cm unde nu a fost evidențiată o progresie a tumorii (creșterea volumului cu <20%), în absența răspândirii extrahepatice și formării de noduli noi pentru o perioadă de 6 luni.). Numai candidații cu tumori stadiul > T2 vor primi puncte adiționale.   *Notă*: *Candidații cu CHC trebuie să se mențină în criteriile Milano cel puțin 3 luni, înainte de a primi puncte adiționale. Scorul de prioritate MELD/CHC va fi recalculat la fiecare 3 luni și poate crește sau scădea în funcție de caracteristicele tumorii, scorul MELD subiacent si timpul în care s-a aflat în criteriile Milano. În cazul în care perioada de așteptare este mai mare de 6 luni, trebuie luată în considerare terapia neoadjuvantă locoregională*.  **Urmarirea CHC în lista de așteptare:**   1. Terapia locală sau sistemică pentru CHC este permisă în timp ce pacientul se află pe lista de așteptare. 2. Intervalul maxim dintre evaluaruile imagistice efectuate prin CT sau RMN și aprecierea nivelului AFP va fi de 3 luni. 3. CT pulmonar, CT abdomenal și CT pelvis vor fi necesare la intervale de 3 luni pentru a evalua prezența sau absența bolii extrahepatice. 4. Transplantul hepatic de la donator viu- este o metodă alternativă pentru pacienții cu o perioadă de așteptare mai mult de 6-7 luni. 5. Pentru tumorile mai mici de 2 cm (BCLC 0) ablația prin radiofrecvență și chemoembolizarea furnizează un răspuns complet în mai mult de 90% din cazuri cu rezultate bune pe termen lung 6. Ablația prin radiofrecvență este recomandată în majoritatea cazurilor ca principala metodă de terapie ablativă pentru tumori mai mici de 5 cm. Injectarea cu etanol este recomandată în cazurile în care ablația prin radiofrecvență nu este fezabilă din punct de vedere tehnic 7. Chemoembolizarea este recomandată pentru pacienții cu stadiul B de BCLC, tumori asimptomatice multifocale fără invazie vasculară și răspîndire extrahepatică. 8. Chemoembolizarea nu este recomandată pentru pacienții cu boală hepatica decompensată, disfuncție hepatică severă, invazie macroscopică sau răspândirea extrahepatică a tumorii   9) Tratamentul cu sorafenib se consideră standardul terapiei sistemice a CHC. Este indicat la pacienții cu funcție hepatică compensată (clasa A Child-Pugh) și în stadiul tardiv al tumorii (BCLC C), precum și la pacienții cu progresie tumorală cu tratament locoregional. |

|  |
| --- |
| **Caseta 15. Colangiocarcinomul**   * Cholangiocarcinomul este al doilea cancer cel mai frecvent întâlnit printre neoplasmele hepatice primare, reprezentând 5-20% din malignitățile hepatice. * TH pentru cholangiocarcinom rămâne o problemă controversată din cauza riscului ridicat de recurență [87]. * Candidații trebuie să îndeplinească criteriile de diagnostic pentru CCA hilar: strictură malignă diagnosticată la colangiografie și una dintre următoarele: antigenul carbohidrat 19-9 ≥ 100 U / mL, sau biopsia sau rezultatele citologiei care demonstrează malignitate   **Indicații CCA pentru transplant hepatic**   * Formațiune de 3 cm sau mai mica, diagnosticată prin examinare imagistică prin tomografie computerizată [CT], sau prin rezonanță magnetică [RMN] * Cholangiocarcinom perihilar cu folosirea terapiei adjuvante sau neoadjuvante * Excluderea metastazelor intra- și extrahepatice prin studii de imagistică transversală a toracelui și abdomenului la momentul examinării și la fiecare 3 luni înainte de creșterea scorului   **Contraindicații pentru transplantul hepatic în caz de colangiocarcinom**   * Implicarea regională a ganglionilor limfatici hepatici și a metastazelor peritoneali evaluată prin stadializare operativă după finalizarea tratamentului neoadjuvant și înainte de TH. * Tumora este considerată inoperabilă, fiind dignosticată prin imagistică prezența maladiilor hepatice de bază (de exemplu, colangita sclerozantă primară). * Metastaze intra- și extrahepatice, metastaze a toracelui și abdomenului la momentul examinării inițiale și la fiecare 3 luni înainte de evaluarea scorului. * Implicarea regională a ganglionilor limfatici hepatici și a metastazelor peritoneali, evaluate prin stadializare chirurgicală după finalizarea tratamentului neoadjuvant și înainte de TH |

**A.11 Contraindicaţiile pentru transplant hepatic**

**Tabelul 2. Contraindicațiile pentru transplant hepatic**

|  |
| --- |
| ***Contraindicații absolute*** |
| ***Generale:***   * Afectiuni cardiace severe, cu rezervă funcțională limitată (boala ischemică coronariană, cardiomiopatia severă, disfuncția ventriculară severă, hipertensiunea pulmonară severă, bolile valvulare, stenoza aortică cu gradient presional semnificativ). * Afecțiuni respiratorii severe, cu rezervă funcțională limitată (hipertensiune pulmonară severă, BPCO severă sau fibroză avansată) * Alte maladii concomitente grave, ce nu sunt corejate de transplant. * Tromboza malignă de venă portă * Colangiocarcinomul în stadiu tardiv (III, IV) * Sindromul hepato-pulmonar la care presiunea medie al AP>50 mm/Hg * Incapacitatea de a respecta regimul medical * Ciroza hepatică compensată (scor Child Pugh <7) |
| **Specifice:**   * Alcoolism cronic activ- folosirea în continuare a alcoolului, în timpul aflării pacientului în lista de aşteptare. * Maladii neoplazice extrahepatice şi metastatice, * Tromboză răspîndită ale tuturor venelor abdominale, * Nesesizarea de către bolnav a caracterului intervenţiei: necesitatea efectuării, riscul acestuia, deasemenea evaluarea prognosticului şi necesitatea administrării permanente a imunosupresoarelor şi evidenţei permanente, * Afecţiunile ireversibilecerebrale, * SIDA, * Maladiile cronice şi acute, ce nu pot fi corijate cu tratament specific. * Infecții active necontrolate * Sepsis sistemic necontrolat * Anomalii anatomice * Efectuarea TH în caz de hepatită toxico-etanolică necesită abstinența recipientului de la alcool minimum de 6 luni. |
| ***Contraindicațiile relative*** |
| **Contraindicații relative**  ***Generale*:**   * Vîrsta mai mare de 65 ani în lipsa comorbidităților. * Vârsta mai mare de 50 de ani, cu factori de risc cardiovascular crescut * Colangiocarcinomul gr. I, II. * Pacienţii infectaţi cu HIV, fără SIDA. * Obezitatea IMC>35 kg/m2 * pacientii cu BMI mai mic de 18,5 kg/m2 * Pacienții cu aderență socială, psihologică, sau psihiatrică slaba |
| ***Specifice*:**   * Hipoxie gravă în rezultatul sindromului hepato-pulmonar (presiunea medie al AP>35 mm/Hg) * Afecțiuni valvulare după valvuloplastie sau protezare * Labilitatea psihologică * Tromboză totală a sistemului portal, * Maladii concomitente, ce pot fi corijate cu tratament medicamentos sau chirurgical: * Encefalopatie hepatica gr.IV * Tromboză de vena porta * Astmul, hidrotoraxul drept, disfuncție respiratorie de cauză musculară * Infecţie biliară activă. |

|  |
| --- |
| **Caseta 16 -Contraidicații pentru listare a pacienților cu neoplazii hepatice.**   * Colangiocarcinomul; * Colangiocarcinomul asociat cu CHC; * Metastazele hepatice al tumorilor extrahepatice: colorectale și neuroendocrine; * Ruptura tumorală; * AFP > 1000 iu / ml; * Răspândirea extrahepatică și invazia macroscopică vasculară. |

# **B. PARTEA GENERALĂ**

## **B.1.1 Nivel de asistenţă medicală primară (primitor)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Descriere *(măsuri)*** | **Motive *(repere)*** | **Paşi *(modalităţi şi condiţii de realizare)*** |
| **1. Screeningul**  **C.2.3.3** | * Determinarea potențialilor primitori de transplant hepatic | * Screningul se efectuează conform cerințelor speciale (castele 37-38) |
| **2. Diagnostic**  **C.2.3**  **C.2.3.2.** | * Diagnosticul de maladii hepatice, a complicațiilor patologiei hepatice și extrahepatice, manifestate clinic si laborator. | * Anamneza * Examenul clinic (casetele 26-36) * Investigaţiile paraclinice obligatorii și recomandate (tabelul 4,5) * Consultaţia altor specialişti (cardiolog, ORL, neurolog, la necesitate) |
| **3. Urmărirea primitorilor în perioada post transplant hepatic.** | * Asigurarea continuării evalurării primitorilor de transplant hepatic în perioada post-transplant. | * Criteriile de consultaţie de la medic-specialist sau de spitalizare |
| **4. Supravegherea primitorilor**  **C.2.9.3** | * Asigurarea continuării supravegherii primitorilor. | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale   tabelele (32 și 33) |
| **5. Tratament** |  |  |
| **5.1 Tratament nemedicamentos**  **C.2.5.1** | * Optimizarea regimului și alimentația micșorează progresia procesului patologic în ficat. | * Recomandările privind modificarea stilului de viață a pacienților cu ciroză hepatică decompensată, primitorilor în post transplant hepatic. (tabelul 6 ) |
| **5.2 Tratament medicamentos**  **C.2.5.2** | * Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de a ameliora funcția hepatică, diminuarea progresiei a procesului patologic în ficat. | Obligatoriu:   * Prelungirea tratamentului antiviral indicat de hepatolog/gastroenterolog * Tratamentul cirozei hepatice decompensate și a complicațiilor acesteia (tabelele 7, 8, 9 Casetele 40,41,42) |

## **B.1.2 Nivel de asistenţă medicală primară(potentialul donator de ficat)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descriere *(măsuri)*** |  | **Motive *(repere)*** | | | | **Paşi *(modalităţi şi condiţii de realizare)*** |
| **1. Screeningul C.2.3.3** |  | Determinarea potențialilor donatori de transplant hepatic | | | | Screningul se efectuează conform protocolului elaborat |
| **2. Diagnostic**  **C.2.3**  **C.2.3.2.** |  | Evaluarea potențialului donator la prezenta hepatopatiilor de diferită geneză, altor patologii extrahepatice | | | | * Anamneza * Examenul clinic (casetele 26-36) * Investigaţiile paraclinice obligatorii și recomandate (tabelul 4,5)   Consultaţia altor specialişti (cardiolog, ORL, neurolog, la necesitate |
| **3. Urmărirea donatorilor în perioada post transplant hepatic.** |  | * Asigurarea continuării evalurării potențialilor donatori de transplant hepatic în perioada post-transplant. | | | | * Criteriile de consultaţie de la medic-specialist sau de spitalizare. |
| **4. Supravegherea donatorului în viață** |  | * Asigurarea continuării supravegherii donatorilor în viață. | | | | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale |
| **3 Tratament** |  |  | | | |  |
| **3.1Tratament nemedicamentos**  **C.2.5.1** |  | * Optimizarea regimului și alimentația micșorează progresia procesului patologic în ficat. | | | | * Recomandările privind modificarea stilului de viață a donatorilor * Modificare de regim şi tratamentul nemedicamentos (tabelul 6) |
| **4. Tratamentul medicamentos**  **C.2.5.2** | ·  · | Ameliorareafuncției hepatice, prevenirea complicațiilor posibile extrahepatice | | | | * Tratamentul conservator |
| **B.2.1 Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(primitor)** | | | | | | |
| **Descriere *(măsuri)*** | | |  | **Motive *(repere)*** | **Paşi (*modalităţi şi condiţii de realizare)*** | |
| **1. Screening-ul** | | | · | * Evidenţierea primitorilor potenţiali de ficat | * Screening-ul se efectuează conform cerinţelor speciale   (castele 37-38) | |
| **2. Selectarea primitorilor de ficat** | | | · | * Evaluarea prezumptivă a primitorilor de ficat conform cerinţelor speciale | * Anamneza şi examenul clinic (casetele 26-36) * Investigaţiile paraclinice (tabelul 4,5) * Consultaţia altor specialişti (cardiolog, ORL, neurolog, psiholog, la necesitate). | |
| **3. Diagnostic** | | | | | | |
| **3.1Aprecierea indicațiilor pentru transplant și includerea în lista de așteptare** | | |  | * Examinarea aprofundată a primitorului potențial de ficat conform cerințelor pentu TH | * Anamneza * Examenul clinic (casetele 26-36) * Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 7,8) | |
| **3.2 Luarea deciziei: consultația altor specialiști și/sau spitalizarea** | | |  | * Tratamentul chirurgical și/sau endoscopic în caz de hipertensiune portală progresivă ameliorează prognosticul bolii. | * În caz de hipertensiune portală, se recomandă consultația gastrochirurgului. * Evaluarea criteriilor de spitalizare | |
| **4. Supravegherea** | | | · | * Prevenirea complicaţiilor tardive agrefei hepatice | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale | |

**B.2.2 Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)**

**(potențialul donator de ficat)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descriere *(măsuri)*** |  | **Motive *(repere)*** | **Paşi (*modalităţi şi condiţii de realizare)*** |
| 1. Screening-ul | * Evidenţierea donatorilor potenţiali de ficat în   viaţă | | * Screening-ul se efectuează conform cerinţelor speciale (castele 37-38) |
| 2. Selectarea donatorului potenţial de ficat în viaţă | * Evaluarea prezumptivă a donatorilor potenţiali de ficat în viaţă conform cerinţelor speciale | | * Anamneza şi examenul clinic (casetele 26-36) * Investigaţiile paraclinice (tabelul 4,5) * Consultaţia altor specialişti (cardiolog, ORL, neurolog, psiholog, psihiatru, narcolog, restul la necesitate) |
| 3. Diagnostic |  | |  |
| 3.1 Luarea deciziei: consultația altor specialiști. | * Confirmare finală referitor la corespunderea cerinţelor de donare de ficat. * Asigurarea efectuării prelevării hepatice (LD, LS) în condiţii optime | | * Comisia specializată multidisciplinară formată în fiecare caz aparte după necesitate |
| 4. Supravegherea  **C.2.9.3** | * Prevenirea complicaţiilor precoce şi tardive ale prelevării hepatice | | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale (Tabelele 32 și 33) |

## **B.3.1 Nivel de staţionar (instituţiile abilitate de transplant hepatic)(primitor)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descriere *(măsuri)*** |  | **Motive *(repere)*** |  | | **Paşi (*modalităţi şi condiţii de realizare)*** |
| 1. Spitalizare şi transfer  **C.2.8** | Evaluareaindicilor biochimici pentru aprecierea funcției hepatice și manifestărilor extrahepatice, tratamentului necesar, prevenirea complicațiilor precoce după TH | |  | * Necesitatea şi direcţia spitalizării se efectuează conform criteriilor de spitalizare * Evaluarea criteriilor de transfer în ATI * Evaluarea criteriilor de transfer în alte secţii (caseta 53) | |
| 2. Tratamentul  **C.2.5.2**  **C.2.5.3** | * Efectuarea prelevării hepatice * Prevenirea dezvoltării complicaţiilor precoce * Minimizarea riscului complicaţiilor tardive | |  | * Modificare de regim (tabelul 6) şi tratamentul nemedicamentos * Tratamentul conservator * Tratamentul chirurgical (caseta 50, Tabelul 13,14,15) | |
| 3. Supravegherea  **C.2.9.3** | * Prevenirea complicaţiilor precoce şi tardive ale grefei hepatice | |  | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale (Tabelele 32 și 33) | |

## **B.3.2 Nivel de staţionar (instituţiile abilitate de transplant hepatic)(potențialul donator de ficat)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descriere *(măsuri)*** |  | **Motive *(repere)*** |  | **Paşi (*modalităţi şi condiţii de realizare)*** |
| 4. Spitalizare şi transfer  **C.2.8** |  | * Confirmare finală referitor corespunderii cerinţelor de donare de ficat. * Asigurarea efectuării prelevării hepatice (LD, LS) în condiţii optime |  | Necesitatea şi direcţia spitalizării se efectuează conform criteriilor de spitalizare   * Evaluarea criteriilor de transfer în alte secţii (caseta53) |
| 4. Tratamentul  **C.2.5.2** |  | * Efectuarea prelevării hepatice * Prevenirea dezvoltării complicaţiilor precoce * Minimizarea riscului complicaţiilor tardive | * Modifcare de regim (tabelul 6) şi tratamentul nemedicamentos. * Tratamentul chirurgical (caseta 50, Tabelul 13,14,15) | |
| 5. Supravegherea **C.2.9.3** |  | * Prevenirea complicaţiilor precoce şi tardive ale prelevării hepatice | * Supravegherea se efectuează conform algoritmelor speciale   (Tabelele 32 și 33) | |
| 6. Externare sau transfer |  | * Asigurarea condiţiilor de recuperare eficientă în continuare * Revenirea pacientului în cîmpul de muncă | * Evaluarea criteriilor de externare şi de transfer (caseta 53) | |

# **C.1 ALGORITMUL DE CONDUITĂ**

## **C.1.1 Algoritmul general de conduită a primitorului de ficat.**

Depistarea potenţialului candidat pentru TH în CMF, Spital Raional sau altă instituţie medicală

Instituţia specializată în transplantul hepatic

Evaluarea clinica si paraclinica

Consultarea multidisciplinară

Indicaţie către transplant

TH este contraindicat

Includerea în lista de aşteptare

Tratament paliativ

Monitorizarea şi pregătirea preoperatorie

Efectuarea intervenţiei chirurgicale

Tratamentul postoperator

Externarea la domiciliu cu evidenţa şi monitorizarea permanentă în dinamică

## **C.1.2 Algoritmul general de conduită a donatorului de ficat în viaţă**

Informare de către personalul medical

Medic-specialist hepatolog, echipa de transplant hepatic

Adresare de

sinestătătoare

Examinarea la nivelul medicului specialist (hepatolog, gastroenterolog)

**Pacientul nu corespunde cerințelor**

Eliminarea din lista de Donatori potențiali

Agenția de Transplant

**Informație**

Examinarea în Consilium medical cu Coordonatorul echipei de TH

Comisia independentă de avizare,

Examinarea la staționarele specializate cu drept de transplant hepatic.

**Răspuns negativ**

Staționarul abilitat de transplant hepatic

**Informație**

Explantarea hepatică

Tratamentul postoperator

Criterii de externare și de transfer

Evaluarea postoperatorie

Tratamentul hepatoprotectorîn condiții de ambulator

Evaluarea repetată la 1,2,3,6,12 luni apoi anual la medicul specialist hepatolog implicat în TH, medicul gastroenterolog și medicul de familie

**Complicații tardive lipsesc Complicații tardive prezente**

Conduita conform patologiei depistate

Pacientul practic sănătos

## **C.1.3 Algoritmul de diagnostic al CHC**

**Masă tumorală/nodul la USG**

<

cm

1

1 cm

>

USG o dat

ă

la 4 luni

CT

cu contrast sau RMN cu contrast

multifazic sau RMN cu gadoxen

**cu creștere /**

**modificare a**

**patternului**

fără

creștere

rezultat pozitiv

1

(

imagine caracteristică

**NU**

DA

CT cu contrast multifazic

sau RMN contrast

multifazic, USG cu

contrast

1

investigație

pozitivă.

imagine caracteristică

pentru CHC

**Nu**

**Da**

CHC

**biopsie**

**-**

**Proces**

**neoplazic non CHC**

**-**

**Proces benign**

**Biopsie**

**neconcludentă /**

**biopsie repetată**

*EASL Clinical Practice Guidelines: Managementof hepatocellular carcinoma. J.Hepatology 2018*

**C.1.4 Managementul pacienților cu CHC**

*EASL Clinical Practice Guidlines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatology 2018*

## **C.1.5 Managementul prelevării hepatice de la donatorul aflat în moarte cerebrală**

**Coordonatorul de transplant, medici ATI, neurolog**

**Diagnosticul morţii cerebrale**

**Analizele serologice, biologice**

**Acord de prelevare obţinut**

**Refuzul prelevării de organe**

**Contraindicaţii relative**

**Lipsa contraindicaţiilor**

**Contraindicaţii absolute**

**Pregătirea sălii de operaţie**

**Pregătirea donatorului**

**Laparotomie – Toracotomie**

**Inspecţia**

**Contraindicaţii prelevare**

**Indicaţii prelevare**

**Prelevare vase sanguine**

**PRELEVARE FICAT**

**„BACK-TABLE”**

**Suturarea plăgii donatorului**

**Transportare**

## **C.1.6Algoritm de screening al infecției VHB la donatorii în moarte cerebrală**

**Donator decedat**

**HBsAg**

Transplant de organe

Transplant de organ cu careva precauții:

- monitorizarea VHB la primitor

-Vaccinare VHB

**alte organe**

Transplant de ficat doar la primitori care au primit tratament a/viral profilactic sau au fost vaccinați VHB

**Ficat: VHB-ADN**

Transplant de organ doar după profilaxia antivirală VHB la primitorii cu VHB

*Guide to the quality and safety of ORGANS FORTRANSPLANTATION 7th Edition2018*

## **C.1.7 Algoritm de screening a infecței VHC la donatorii potențiali de organe**

# **a) Risc- standard**

Transplant de organe donator cu risc non-standard. (Pentru acești primitori tratament antiviral VHC)

Transplant de organe donator cu risc non-standard. (Pentru acești primitori acord informat)

VHC-ARN

Transplant de organe

anti-VHC

**Donator decedat cu risc standard de infecție VHC**

*Guide to the quality and safety of ORGANS FORTRANSPLANTATION 7th Edition2018*

## **C.1.8 Algoritm de screening a infecței VHC la donatorii potențiali de organe**

### **b) Risc- crescut**

**Donator decedat cu risc crescut de infecție VHC**

anti-VHC

VHC-ARN

Transplant de organe donator cu risc non-standard. (Pentru acești primitori tratament antiviral VHC)

VHC-ARN

Transplant de organe donator cu risc non-standard. (Pentru acești primitori acord informat)

Transplant de organe

simultan

(ambele trebuie să fie NR)

*Guide to the quality and safety of ORGANS FORTRANSPLANTATION 7th Edition2018*

# **C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ŞI PROCEDURILOR**

## **C.2.1 Scorurile prognostice de evaluare a stadiului final al bolilor hepatice**

În scopul de apreciere a prognosticului patologiei hepatice au fost propuse diverse scoruri. Cel mai utilizat este scorul MELD modificat. Selecția candidaților pentru TH depinde de riscul de deces prin progresia bolii hepatice. Cuantificarea acestui risc este foarte dificilă in practică, deacea pentru predicția mortalității la pacienții cu CH este utilizat **scorul MELD** pentru adulți.

|  |
| --- |
| **Caseta 17. Scorurile prognostice MELD-Na.**  Conform regulilor specifice de repartiție a organelor pentru atribuirea grefei hepatice este necesar aplicarea unui scor, care ia în calcul următoarele:   1. Aprecierea severității afecțiunii hepatice – conform **scorului MELD-Na.** Scorul MELD-Na este calculat în baza celor 4 variabile biochimice (creatinina, bilirubina, INR (raportul internațional normalizat) și Na seric) și reprezintă un factor predictiv pentru mortalitate la 3 luni după transplant, în cazul pacienților aflați pe lista de așteptare. Scorul MELD-Na se calculează după formula:   **Scorul MELD** = 0.957 \* Ln (creatinina mg/dL) + 0.378 \* Ln (bilirubina mg/dL) + 1.120 \* Ln(INR) + 0.643  Coeficientul de transfer al bilirubinei mmol/l în mg/dl = 17,1  Coeficientul de transfer al creatininei mmol/l în mg/dl = 88,4  **MELD Na** = MELD − Na − [0.025 × MELD × (140 − Na)] + 140  Scorul MELD-Na 15 este considerat pragul de la care supraviețuirea pacientului cu transplant depășește supraviețuirea în lipsa transplantului. Mortalitatea crește proporțional cu creșterea scorului MELD-Na (vezi mai jos). *Astfel, pentru un pacient cu un scor > 25, scorul se va recalcula săptămânal, în timp ce pentru pacienții cu un scor < 10, acesta se va recalcula anual.* TxH conferă un beneficiu clar de supraviețuirea pacienților cu scorul MELD-Na> 17. Scorul MELD-Na> 20 este considerat un factor de risc pentru mortalitatea primitorilor peste 1 an după transplant.  ***Nota***: Factorii de risc asociati cu mortalitatea pe lista de așteptare pentru TH includ: sexul feminin, insuficiența hepatică fulminantă, grupa sanguina 0, urgența medicală (status I dupa UNOS), scor Child Pugh > 11, scor MELD> 20 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Caseta 18. Complicații care alterează semnificativ prognosticul pacienților cirotici și nu sunt incluse in scorul MELD** | |
| * manifestarile hipertensiunii portale * ascita refractară * hiponatriemia asociată | * hidrotoraxul refractar * encefalopatia hepatică * hemoragia variceală |

***Nota***:Dupa includerea pe lista de așteptare, valorile de laborator ale pacienților trebuie revazute conform anexei de rectificare, altfel candidatilor la transplant li se vor atribui automat valorile anterioare scăzute din scorul MELD:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 3. Rectificarea scorului MELD** | | |
| **Scor** | **Recertificare** | **Valori de laborator** |
| 25 | La fiecare 7 zile | 48 ore |
| 24-19 | La fiecare 30 zile | 7 zile |
| 18-11 | La fiecare 90 zile | 14 zile |
| 10 | La fiecare 6 luni | 30 zile |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **Caseta 19.- *Afecțiunile /condițiile recunoscute ca excepții ale scorului MELD***   1. carcinomul hepato-celular 2. sindromul hepato-pulmonar 3. polineuropatia amiloidozică familială 4. oxaluria primară.   **Alte afecțiuni/complicatii, care afectează substanțial prognosticul pacienților, nerecunoscute ca excepții ale scorului MELD:**   |  |  | | --- | --- | | 1. ascita refractară, | 1) hiponatriemia, | | 1. insuficiența renală, | 2) encefalopatia hepatică, | | 1. colangita recurentă | 3) complicaţiile biliare | | 1. singerarea variceală | 4) hidrotoraxul hepatic refractar | | 1. malnutriția, | 5) pruritul rebel, | | 1. tumorile neuroendocrine hepatice, | 6) Infecția HIV, | | 1. sindromul Budd-Chiari, | 7) colangiocarcinomul, | | 1. boalapolichistică hepatica | 1. insuficiența hepatică fulminantă, | |  **C.2.2 Aspectele medicale și chirurgicale ale donatorului viu de ficat** |
| **Caseta 20. Aspectele medicale și chirurgicale ale donatorului viu de ficat**  Pentru a se asigura că donatorul a dat consimțământul valabil, trebuie respectate următoarele cerințe:   * Decizia de a dona trebuie să fie voluntară și exprimată fără presiune. * Donatorul trebuie să poată revoca consimțământul în orice moment înainte de recuperarea organului, fără a fi nevoie de o procedură oficială specifică. * Înainte de acordarea consimțământului, potențialul donator viu de ficat trebuie să fie informat despre tipul și riscul intervenției chirurgicale de către chirurgul care va efectua procedura și de către un alt medic care nu participă direct la procedurile donatorilor sau beneficiarilor. Informațiile trebuie să se extindă asupra posibilelor complicații pe termen scurt și lung, atât medicale cât și psihosociale, inclusiv a riscului individual pentru donator. * Donatorul viu potențial trebuie, de asemenea, să fie informat cu privire la posibilele efecte nefaste asupra primitorului de organ: riscul de respingere a organelor, complicații medicale și chirurgicale și posibilitatea de insuficiență a organelor. * Consimțământul informat în scris trebuie să fie dat de donator după ce a fost intervievat și de preferință aprobat de un avocat independent care nu este implicat în îngrijirea destinatarului. * Donarea de organe trebuie precedată de testele medicale necesare pentru a se asigura că riscul pentru donator este acceptabil. * Rezultatul evaluării medicale a stării de sănătate a potențialului donator ar trebui să fie documentat de un medic experimentat și calificat în donarea de organe. Declarația scrisă trebuie să concluzioneze că: "nu există contraindicații pentru donarea de organe", de asemenea furnizând dovezi medicale adecvate. * Dacă riscul pentru donator este inacceptabil sau există îndoieli cu privire la capacitatea donatorului de a da consimțământul în cunoștință de cauză, atunci donarea de organe nu trebuie să se desfășoare, indiferent dacă potențialul donator ar consimți. * Orice potențial beneficiar de organe ar trebui să rămână pe lista de așteptare până la data transplantului; până la acel moment, destinatarul ar trebui să poată primi un organ de la DMC. Acest aspect este important pentru menținerea transparenței și unitatea sistemului și pentru furnizarea de feedback în caz de retragere neașteptată a consimțământului sau de descalificare medicală a donatorului viu. * Fiecare donator viu trebuie să beneficieze de o monitorizare permanentă pe termen lung, gratuită. În cazul în care donatorul refuză evaluarea post-operatorie, donarea trebuie examinată cu atenție în contextul donatorului individual. Informațiile privind starea lor de sănătate în momentul donării și pe termen lung ar trebui să fie documentate într-un registru special. * Donatorul viu nu trebuie să solicite sau să primească beneficii materiale de la destinatarul de organ, sau de la o terță parte, care ar putea fi considerată fie coerciție, fie recompensă. Cu toate acestea, donarea de la donator viu ar trebui să fie neutră din punctul de vedere al costului pentru donator, care ar trebui să primească rambursarea tuturor cheltuielilor legate de donare și perioada de recuperare imediată. Donatorul viu nu ar trebui să fie supus vreunui prejudiciu care să dăuneze ocupării forței de muncă, asigurării sau obținerii de credite, împrumuturi sau credite ipotecare. * Achiziționarea de organe de la donator viu trebuie efectuată numai la centre autorizate în mod specific și de către personalul medical care are permisiunea oficială și calificările corespunzătoare. |

|  |
| --- |
| **Caseta 21. Criterii de eligibilitate donator viu de ficat**   * Compatibilitate după grup sanguin, rezus factor. * Vîrsta 19-45 ani. * Adecvat din punct de vedere medical pentru a dona; * Stabil psihologic; |

|  |
| --- |
| **Caseta 22. Contraindicații absolute de donare de ficat de la donator viu**   * Fumatul (Trebuie să renunțați cu 6 săptămâni înainte de momentul donării); * Antecedente de afecțiuni hepatice; * Boala coronariană (evaluată și confirmată de către un specialist); * Istoric de tromboză venoasă profundă; * Tulburări de sângerare sau de coagulare; * Chirurgie abdominală majoră; * Expunerea la tuberculoză (anamnestic) * Incurajarea financiară sau dovezi de constrângere; * Incapacitatea de a se prezenta la evaluările medicale pe termen lung; * Boli psihiatrice * Alcoolismul activ sau consumul frecvent de alcool; * Persoanele cu encefalită activă sau meningită cu etiologie infecțioasă sau necunoscută; * Persoanele cu antecedente de demență sau tulburări neurologice degenerative. * Persoanele cu rabie * Persoanele cu antecedente de infecție cu HIV, VHB, VHC. * Persoanele cu infecții care ar prezenta un risc semnificativ pentru recipient   **Notă:** În plus, se aplică următoarele contraindicații suplimentare sau criterii de excludere:   * persoanele cu limfadenopatii inexplicabile sau leziuni mucocutanate; * persoanele cu urme de ac sau alte semne de abuz de droguri injectabile; * persoanele cu infecții active de importanță clinică; * persoanele cu sifilis; și persoanele cu malignitatăți.   \* Pentru sifilis, un ficat poate fi donat pentru transplantare dacă proba de sânge al donatorului este reactiva pentru un test nontreponemal, dar negativ sau nereactiv pentru un test de confirmare specific treponemal. Dacă se efectuează numai testul specific pentru treponema pentru sifilis, ficatul nu va fi donat pentru transplant dacă specimenul donatorului este reactiv sau pozitiv. |
| **Caseta 23. Contraindicații relative de donare de ficat de la donator viu**   * Terapia hormonala; * Istoric de diabet zaharat; * Indicele de masă corporală > 30; * Hipertensiune arterială |

|  |
| --- |
| **Caseta 24. Evaluarea donatorilor cu factori de risc asociat cu HIV, VHB și VHC:**   * Persoanele care raportează injectarea intravenoasă, intramusculară sau subcutanată nonmedicală a medicamentelor în ultimii cinci ani; * Bărbații care au făcut sex cu un alt bărbat în ultimele 6 luni; cunoscută sau suspectată de a avea hiv sau vhb activ sau clinic activă; * Persoanele cu antecedente de consum de cocaină intranazal în ultimele 6 luni, * Persoanele care au fost expuse, în ultimele 6 luni , la sânge infectat cu hiv, vhb și / sau vhc cunoscut sau suspectat prin inoculare percutană sau prin contact cu o plagă deschisă * Persoanele care au fost în instituții de recuperare, închisori timp de mai mult de 72 de ore consecutiv în ultimele 6-12 luni; * Persoanele care, în decurs de 6-12 luni înainte de donare, au fost supuse tatuajului, piercingului urechii sau perforării corporale în care nu au fost utilizate proceduri sterile * Pentru infectia cmv și ebv, ficatul poate fi donat pentru transplant dacă proba de sânge al unui donator este pozitiva sau dacă rezultatele testelor sunt în așteptare. |

# 

# **C.2.3 Conduita primitorului potențial de TH**

|  |
| --- |
| **Caseta 25. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale**  • Maladii hepatice sau biliare preexistente (colică hepatică, icter etc.)  • Intervenţii chirurgicale suportate  • Transfuzii de sînge şi/sau ale substituenţilor de sînge  • Particularităţi de alimentaţie  • Maladii metabolice (diabet zaharat, gută, dereglarea metabolismului lipidic)  • Abuz de alcool  • Folosirea medicamentelor  • Activitate profesională, îndeletniciri sau hobby-uri, care pot avea o acţiune toxică asupra ficatului (pictură în ulei şi diverşi coloranţi chimici, zugrăviri, reutilizarea lacurilor volatile)  • Toxicomanie, narcomanie  • Călătorii în străinătate  • Perversiuni sexuale  • Maladii ereditare hepatice |

## **C.2.3.1.Anamneza**

## **C.2.3.2 Examenul clinic**

|  |
| --- |
| **Caseta 26. Evaluarea medicală și criteriile de excludere pentru donarea de ficat viu**  Odată ce un pacient se află pe lista de așteptare pentru transplantul de ficat, i se poate oferi posibilitatea transplantului de ficat de la donatorul viu în centrele unde se efectuează procedura. Evaluarea posibilelor donatori începe atunci când se solicită în mod voluntar informații despre acest proces. În general, se recomandă:   * Vârstă maximă de 45 de ani pentru a începe evaluarea. * Grupa sanguineă să fie identică sau compatibilă cu cea al beneficiarului și cu o stare aparent normală de sănătate fără boli asociate. * Dacă sunt îndeplinite criteriile etice și legale, procesul de evaluare poate începe. * Aceasta implică hepatologi, chirurgi și psihologi/psihiatri * O evaluare complexă a stării de sănătate a potențialului donator este obligatorie pentru a reduce la minimum impactul unei intervenții chirurgicale majore abdominale. * Este foarte important să excludem prezența bolilor hepatice, infecțioase sau neoplazice. De asemenea, trebuie efectuată o evaluare psihologică. * Potențialii donatori de ficat pot fi: * Părinţii, fraţii, soţii/soţiile; * Alte rude ca: unchi, mătuşi, bunici, fiice, fii, veri; * Prieteni, colegi de muncă, anonimi; |

|  |
| --- |
| **Caseta 27. Acuzele posibile ale pacienţilor cu CH**  • Astenie, reducerea potenţialului de lucru, fatigabilitate, labilitate emoţională, insomnie, dispoziţie suprimată, scăderea capacităţii de concentrare, cefalee – toate aceste semne fac parte din *sindromul asteno-vegetativ*, prezenţa căruia poate indica dereglarea funcţiei hepatice.  • Dureri surde în hipocondrul drept, senzaţii de greutate, compresiune în această zonă – de obicei, sunt condiţionate de reacţia capsulei ficatului (a tunicii seroase, a peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie (în hepatitele acute şi cronice, CH, ficat de stază). Uneori aceste acuze apar din cauza inflamaţiei capsulei, a aderenţelor dintre tunica fibroasă şi peritoneul parietal (în sifilis, abces, cancer hepatic).  • Reducerea poftei de mîncare, greţuri, mai rar vome, eructaţii, senzaţii de greutate şi de plenitudine în epigastru, intoleranţa alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipaţii, intoleranţa alcoolului şi a fumului de ţigară – acestea formează *sindromul dispeptic*, care deseori este prezent la pacienţii cu hepatite cronice şi cu ciroze hepatice.  • Pierderea în greutate este posibilă în cadrul cirozelor hepatice, în tumori.  • Icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificarea culorii scaunului şi a urinei, tegumentele de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în: ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, ciroza hepatică activă decompensată, HC cu colestază, litiază biliară, colangită, colecistită, dischinezie biliară.  • Tulburări endocrine – reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, impotenţă, glandă tiroidă mărită şi/sau disfuncţia ei, diabet zaharat, ginecomastie, atrofie testiculară – sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.  • Hemoragii nazale şi rectale, gingivoragii, hematoame subcutanate, vasculite hemoragice, hemoragii gastrointestinale sunt proprii cirozei hepatice (sindrom hemoragipar).  • Tulburări psihoneurologice – reducerea memoriei, tulburarea ritmului de somn, comportament neadecvat, dezorientare în timp şi în spaţiu, precomă, comă – în cirozele hepatice.  • Steluţe vasculare, creşterea în volum a abdomenului, limbă şi buze roşii, eritem palmar, căderea şi fragilitatea părului, mărirea glandelor submaxilare, reţeaua venoasă a peretelui abdominal, contractura Dupuytren, dereglări de lacrimaţie sunt caracteristice pentru ciroza hepatică |

|  |
| --- |
| **Caseta 28. Evaluarea funcției cardiace**   * La pacienții cu ciroză hepatică o decompensare cardiacă este posibilă. Mai mult, prezența unei disfuncții cardiace care include o combinație dintre scaderea contractilității cu disfuncție sistolică și diastolică și prezența unei dereglări electrofiziologice. * Evaluarea funcției cardiace este foarte importantă. Riscul cardiovascular se referă la prezența unei patologii coronariene la pacienții cu patologie hepatică și poate servi ca un indicator în evaluarea riscului cardiovascular preoperator . * Electrocardiograma și ecocardiografia transtoracică trebuie efectuată la toți candidații pentru transplant hepatic, pentru excluderea patologiei cardiace. * La pacienții cu mai mulți factori de risc cardiovasculari și cu o vîrstă ≥ 50 ani este necesară efectuarea unui test cu efort pentru excluderea unei ischemii asimptomatice.   ***Recomandări:***   1. Vîrstă mai mare de 60 ani pentru recipienții de TH, necesită o evaluare multidisciplinară și este necesară pentru excluderea comorbidităților (Gradul III) 2. Electrocardiograma și ecocardiografia transtoracică trebuie efectuată la toți candidații pentru transplant hepatic (Gradul II-3) 3. La pacienții cu factori de risc cardiovascular, cu virsta ≥ 50 ani, se efectuiază testul cu efort. Dacă se obține un test neconcludent se recomandă efectuarea testului de stres farmacologic (Gradul II-3) |

|  |
| --- |
| **Caseta 29.** **Evaluarea funcției respiratorii**   * Evaluarea funcției respiratorii este recomandată la toți candidații de transplant hepatic (radiografia toracică, evaluarea funcțională pulmonară). * În cazul suspecției unui sindrom hepato-pulmonar sau a unei hipertensiuni porto-pulmonare este necesară efectuarea investigațiilor suplimentare. * Sindromul hepato-pulmonar se întîlnește la cca 10-17% dintre pacienți cu ciroză și se caracterizează prin dilatație vasculară intrapulmonară. * Sindromul hepato-pulmonar poate fi diagnosticat prin calcularea gradientului alveolo-arterial la ecocardiografia cu contrast. * Este destul de important de evaluat gradul de severitate a SHR. Pacienții cu PaO2 ≤ 50 mmHg și lipsa reversibilității, au un risc crescut de insuficiență respiratorie ireversibilă și deces în perioada post-transplant. * Hipertensiunea porto-pulmonară se întîlnește in 2-8 % cazuri la pacienții ci ciroză hepatica. * Un dezechilbru între mecanismele de vasodilatație și vasoconstricție servește drept factor favorabil în dezvoltarea hipertensiunii porto-pulmonare. * Diagnosticul HPP se stabilește în cazul în care presiunea sistolică în artera pulmonară este ≥ 30 mmHg determinată la ecocardiografie și confirmată la cateterizarea inimii drepte. HPP moderată (PMAP ≥ 35 mmHg) și severă (PMAP ≥ 45 mmHg) este asocită cu un risc crescut de deces post transplant. * La o PMAP mai mare de 40 mmHg se recomanda efectuarea CT pulmonar * În etapa pretransplant la pacienții cu HPP se recomandă terapia cu vasodilatatoare.   Studiile recente au demonstrat un efect benefic asupra hemodinamicii pulmonare la administrarea prostaciclinelor, analogilor de prostaciclină, antagoniștilor de receptori ai endotelinei și a inhibitorilor de fosfodiesterază 5.  ***Recomandări:***   1. Funcția respiratorie trebuie evaluată. În particular prezența și stadiul SHP și HPP trebuie evaluată (Gradul II-3) 2. Sindromul HPP este inducație pentru transplant hepatic (Gradul II-2/3)   3. TH trebuie luat în considerație la pacienții cu HPP care răspund la terapia medicamentoasă cu vasodilatatoare și cu PMAP ≤ 35 mmHg (Gradul II-2/3) |

|  |
| --- |
| **Caseta 30. Evaluarea funcției renale**   * Pacienții cirotici cu insuficiență renală au un risc crescut de deces, motiv pentru care este necesară o evaluare minuțioasă a funcției renale pretransplant. * Boala cronică renală se definește ca o scădere a filtrării glomerulare ≤ 60 ml/min mai mult de 3 luni. * În cazul pacienților cu patologie hepatică terminală și cu o FGR ≤ 30 ml/min sau SHR necesită terapie de substituție prin hemodializă pe o perioadă de 8-12 săptămîni. * În cazul biopsiei renale care evidențiază o glomeruloscleroză și o fibroză de 30% este necesar transplantul combinat Ficat-Rinichi.   ***Recomandări:***   1. Sindromul hepato-renal nu este o contraindicație pentru TH (Gradul II-2) 2. Boala cronică renală poate fi severă și ireversibilă, fiind necesar transplantul combinat Ficat-Rinichi (Gradul II-2) |

|  |
| --- |
| **Caseta 31. Evaluarea statutului nutrițional**   * Evaluarea malnutritiei este esentială din cauza ratei de supravietuire joasă dupa TH la pacientii cu BMI mai mic de 18,5 kg/m2. * Parametrii clinici si biologici folosiți clasici (BMI si prealbumina) nu pot fi aplicați la pacienții cu insuficiență hepatică severă. * Un rol important pentru evaluarea sarcopeniei este examinarea prin CT cu măsurarea grosimii transversale a mușchiului psoas. * Interventiile nutritionale inainte de TH au un rol important in cazul IMC ≥40, Diabet zaharat și sindrom metabolic. |

|  |
| --- |
| **Caseta 32. Recomandări privind managementul pacienților cu deficit nutrițional.**   * Malnutriția este o complicație obișnuită a insuficienței hepatice în stadiu terminal (ciroză hepatică) și reprezintă un indicator de prognostic important al rezultatelor clinice (rata de supraviețuire, durata spitalizării, morbiditatea în post-transplant și calitatea vieții) la pacienții cu CH. * Malnutriția este frecventă în ciroza hepatică; raportată la 20% dintre pacienții cu CH compensată și la mai mult de 50% dintre pacienții cu boală hepatică decompensată. * Progresia malnutriției este asociată cu progresia insuficienței hepatice, în timp ce malnutriția poate fi mai puțin evidentă în ciroza compensată, și este ușor recunoscută la pacienții decompensați * Are loc epuizarea țesutului adipos, cât și țesutului muscular; femeile mai frecvent dezvoltă o epuizare a depozitelor de grăsime, în timp ce bărbații pierd mai repede țesutul muscular. * Se recomanda efectuarea screening-ului nutrițional rapid la toți pacienții cu CH decompensata cu completarea detaliată a celor cu risc de malnutriție pentru a confirma prezența și gravitatea malnutriției. * Riscul pentru malnutriție este ridicat dacă IMC <18,5 kg / m2 sau in cazul pacientilor cu scorul Child-Pugh C. În toate celelalte cazuri, se recomanda utilizarea unor instrumente de screening nutrițional pentru a evalua riscul malnutriției * Scăderea masei musculare poate apărea și la pacienții cu IMC>30, dar datorită coexistenței obezității, sarcopenia poate fi trecută cu vederea. * Obezitatea și obezitatea sacropenică pot agrava prognosticul pacienților cu ciroză hepatica. La pacienții cu CH decompensată, încercările de reducere a greutății corporale trebuie monitorizate foarte atent. Acestea pot fi realizate prin reducerea conținutului de carbohidrați și lipide din dietă, menținînd în același timp aportul de proteine. Implementarea unui program de nutriție și stil de viață pentru a obține o pierdere progresivă în greutate (> 5-10%) la pacienții obezi cirotici (IMC> 30 kg / m2 corectată pentru retenția apei). Adoptarea unei diete adaptate, moderat hipocalorice (-500-800 kcal / zi), care include o cantitate adecvată de proteine (> 1,5 g proteină / kg BW / zi) pentru a realiza scăderea în greutate fără a compromite depozitele de proteine la pacienții cu obezitate cirotică * Episodul acut de EH necesită o restricție temporară de proteine 0,6-0,8 g / kg / zi până la determinarea și eliminarea cauzei EH, după care administrarea conținutului ridicat de proteine se va relua. Se recomandă consumul 4-6-7 mese frecvente, cu porții mici pe parcursul zilei, cu distanțarea conținutului de proteine, astfel încât să nu existe o suprasolicitare mare de proteine, este recomandabilă suplimentarea unei gustări de seară bogată în carbohidrați și proteine. O declarație de consens emisă de Societatea Internațională pentru Encefalopatia Hepatică și Metabolismul Azotului mentioneaza că pacienții cu EH cu recurență sau persistentă necesita consumul unei diete bogate în proteine vegetale și scăzută în proteine animale. * La pacienții cu CH decompensata cu ascită progresiva, conform evaluarii restricției de sodiu (administrarea de sodiu ~ 80 mmol zi = 2 g sodiu corespunzător la 5 g de săruri adăugate zilnic în regimul alimentar dietetetic în conformitate cu ghidurile recomandate EASL) este necesara îmbunătățirea gustului alimentar, deoarece acest regim poate provoca reducerea aportului caloric. * Pentru reducerea translocării bacteriane intestinale și îmbunătățirea funcției imune intestinale, se recomandă administrarea pre-și probioticelor în dietă. * Pentru pacienții cu CH decompensată, se recomandă suplimentarea în dietă a vitaminelor (A, D, E și K), si microelementelor (zinc și selenium); Deficiențele acestor nutrienți sunt frecvent observate la pacienții cu CH compensată. Se recomandă monitorizarea valorilor serice ale vitaminei A și D, inițial și apoi anual. * Nivelurile serice extrem de scăzute devitamina D sunt asociate cucreșterea mortalității la paciențiicu CH, corelînd cugradul de disfuncție hepatică și severitatea bolii.Se recomanda evaluarea nivelului vitaminei D la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece deficiența este foarte răspândită și afectează în mod negativ rezultatele clinice. Se recomanda suplimentarea vitaminei D orale la pacienți cu CH cu niveluri de vitamina D <20 ng / ml, cu scopul obtinerii unui nivel seric de vitamina D (25 (OH) D)> 30 ng / ml * Pentru pacienții cu antecedente de abuz de alcool, se recomandă administrarea acidului folic, a vitaminei E, A si tiaminei.Deficitul de vitamina A se atesta la 50% in ciroză alcoolică, nivelurile reduse de retinol sericmai mici de 0,78 mmol / l sunt asociate cu rata ridicată de mortalitate la acesti pacienti. (dozele mari de vitamina A sunt potential hepatotoxice). * Se recomanda utilizarea densitometriei lombare și femurale (DEXA) pentru diagnosticarea osteoporozei și a osteopeniei. Radiografii laterale ale coloanei vertebrale dorsale și lombare pentru diagnosticarea fracturilor vertebrale. Se recomanda control DEXA după 2-3 ani la pacienții cu BMD normal și în decurs de <1 an, când se atesta pierderea rapidă osoasă. Sunt recomandate suplimente de calciu (1000-1,500 mg / zi) și 25-hidroxi-vitamină D (400-800 UI / zi sau 260 μg la fiecare 2 săptămâni) la pacienții cu CLD și un scor T sub -1,5. Utilizarea bifosfonaților este indicata la pacienții cu CH cu osteoporoză și la cei care așteaptă transplantul hepatic. |

|  |
| --- |
| **Caseta 33. Aprecierea forței musculare**   * Evaluarea masei musculare prin imagistică CT, în cazul în care aceasta este disponibilă (efectuată în alte scopuri). * Antropometria, DEXA sau BIA sunt alternative posibile, care permit măsurătorile în serie * Evaluarea funcției musculare, în practica clinică, prin aprecierea rezistenței la mâner (HGS) și bateriei de performanță fizică scurtă (SPPB) |

|  |
| --- |
| **Caseta 34.** **Evaluarea patologiei osoase**   * Densitometria osoasă prezice riscul fracturilor patologice si indică necesitatea efectuării acesteia. * Femeile cu IMC scăzut, fumătoare au un risc inalt a patologiei oasoase în cazul cirozei. Densitometria trebuie inclusă in evaluarea tuturor pacienților incluși în lista de așteptare.***Recomandari:***  1. Statutul nutrițional este greu de evaluat la pacienții cirotici, in vederea acesteia este necesară evaluarea grosimii mușchiului psoas prin CT. 2. Îmbunătățirea statutului nutrițional este indicat pentru amelioarera rezultatelor de transplant hepatic. 3. Osteoporoza asociată cu ciroza si densitometria este o parte din evaluarea pentru transplant hepatic. |

|  |
| --- |
| **Caseta 35.** **Evaluarea Imunologică**   * Anticorpii antiHLA donor specifici (ADS) joacă un rol cheie în dezvoltarea rejetului acut sau cronic a grefei hepatice mediate de anticorpi (RMA) şi asupra progresiei leziunilor histologice ca fibroza, recurenţa bolii şi prevalenţa complicaţiilor biliare (1) * Prezenţa unui nivel ridicat de ADS Clasa II preexistenţi sau *de novo* a fost asociată cu respingerea şi supravieţuirea joasă atît a grefei cît şi a recipientului. * Studiile recente evidenţiază cu cît este mai mare incompatibilitatea dintre antigenele leucocitare umane (HLA) cu atît rezultatele sunt mai nefaste pentru recipienţii de ficat de la donatorii vii (2) * Evaluarea de rutină a donatorului şi recipientului la prezenţa anti HLA preexistenti vor facilita prezicerea RMA acută şi cronică şi vor furniza date de referinţă care ar influenţa managementul pacienţilor pre- şi post-transplant. |

|  |
| --- |
| **Caseta 36. Evaluarea anatomică**   * Șunturile porto-cavale, prezența ligaturărilor efectuate chirurgical și ligamentelor arcuate necesita evaluate. * Tromboza venei portă reprezinta indicație pentru TH. * Sunt binevenite trombectomii chirurgicale, trombovenectomii cu reconstrucții venoase cu interpoziția grefei venoase, hemitranspoziția porto-cavală și intervenții raiologice endovasculare. * Tratamentul anticoagulant este necesar pentru prevenirea extensiei trombului. * Tromboza completă a sistemului portal este contraindicație pentru TH. * Evaluarea arborelui biliar este importantă pentru cei ce primesc grefa de la donatorul viu, este indicata efectuarea RMN in regim colangio-pancreatografic   ***Recomandari:***   1. Evaluarea anatomiei recipientului este absolut necesară cu folosirea CT abdominal trifazic intravenos sau RMN trifazic. 2. Prezenta trombozei VP nu este o contraindicație pentru TH. În cazul trombozei extinse a sistemului portal, trombozei mezenterice TH este contraindicat. |

|  |
| --- |
| **Caseta 37. Statutul social și psihologic** Evaluarea statutului social, psihiatric în vederea aderenței pacientului post transplant la tratament cu imunosupresive. In cazul encefalopatiei hepatice evaluarea neuropsihologică prin testare, CT craniu, neuroRMN si EEG permite determinarea reversibilitații condițiilor neuropsihiatrice.   * Administrarea activă de droguri si alcool este contraindicație pentru TH (din cauza riscului de recidivă, de necomplianță, lezare a grefei). * Abstinența stabilă, menținută de metadonă la pacienții dependenți de opium, este o indicație pentru TH (metadonul este necesar de suspendat pentru a fi eligibili pentru lista de așteptare). * Screeningul toxicologic permite folosirea canabisului mai mult de 2 luni dupa ultima administrare. * Pacienții care folosesc marijuana regulat, necesită excluderea din lista de așteptare. * Pacientii cu abuz de polisubstanțe au rata inaltă de recidivă, ce poate influența recidivă post transplant. * Sistarea fumatului este absolut necesară pentru candidații de TH, deoarece fumatul crește riscul dezvoltării patologiei cardiovasculare post-transplant, riscul de tromboză a arterei hepatice post-transplant, riscul de patologie malignă orofaringiană.   ***Recomandari:***   1. Evaluarea psihologică, psihiatrică este absolut necesară pentru aprecierea aderenței recipientului și riscului potențial aparut la cei non-aderenți la TH. 2. Pacienții abstinenți stabili si opiați dependenți, ce necesită menținerea cu metadonă nu sunt criterii de excludere pentru TH.  Sistarea fumatului este absolut necesară pentru toți candidații de TH. |

### **C.2.3.3 Screening**

|  |
| --- |
| **Caseta 37. Screeningul infecțiilor oportuniste**   * Pacienții cu CH sunt vulnerabili la infecții, în rezultatul cărora aceștea pot evalua spre insuficiență poliorganică și pot cauza decesul. * TH impune efectuarea unui screening pentru infecțiile bacteriene, virale și antimicotice. * La potențialii candidați pentru efectuarea TH acest screening include 3 niveluri:   I – se refera la toți candidații potențiali pentu efectuarea transplantului hepatic  II — se referă la primitorii, eligibili pentru efectuarea TH la momentul includerii în lista de așteptare  III — se referă la primitorii cu factori de risc sau la pacienții, care s-au întors din zone endemice.  ***Infecțiile, în care transplantul hepatic se amînă.***   * Translocarea bacteriană activă predispune pacienții cirotici pentru dezvoltarea infecției țesuturilor moi ce reprezintă 11% și poate fi cauzată de bacteria gram- pozitive, stafilococus si streptococus, si gram- negative (klebsielaspp). * Celulita este cea mai frecventa infecție a pielii la pacienții cirotici cu o recurența de 20 %.   ***Infecții active, în care transplantul hepatic este contraindicat*.**   * Bacteriemie spontană sau ca o consecința a infecție tegumentară, pulmonară, a tractului urinar. * Bacteriemia tranzitorie asociată cu diferite manipulații terapeutice invazive (chemoembolizarea transarterială, scleroterapia transcutanată) nu necisită profilaxia cu antibiotice. * Pneumonia este a 3 cauză de infecție la pacienții cirotici ce crește riscul de bacteriemii. Pneumonia comunitară este provocată de stafilococus pneumonia si hemofilus, ca rezultat vaccinarea contra pneumococului este recomandată pentru pacienții cu CH. * Candidemia — Este necesară evaluarea in special a pacienților cu colangită sclerozantă primitivă, in special la cei cu stricturi dominante. * Prezența aspergilozei este o contraindicație pentru transplant hepatic. Recipienții necesita tratați pină la ameliorarea clinică, biologică si microbiologică. * In cazul infectiei cu HIV: indicațiile pentru tratament vor fi HIV controlate: absența manifestarilor cauzate de SIDA (CD4 mai mare de 100-150 mm3) * VHB+ HIV coinfecție este indicatie pentru transplant hepatic. * VHC+ HIV este contraindicație pentru transplant hepatic. Se recomandă efectuarea tratamentului VHC înainte de TH.   Toți candidații potențiali pentru includerea în lista de așteptare vor fi examinați la infecțiile virale:   * VHB, AgHBs, anti HBcor sum, antiHBs, anti HBe, HBeAg, ADN VHB cantitativ, * VHD- anti VHD, ARN VHD cantitativ, * VHC- anti VHC, ARN VHC cantitativ, genotipul VHC, * VHE – anti VHE IgM, ADN VHE cantitativ, * Infecția CMV - anti CMV Ig M, anti CMV Ig G, ADN CMV cantitativ, * infecția herpetică- anti HSV1,2 IgM, anti HSV1,2 Ig G, la necesitate ADN NSV, * infecția cu virusul EBV- anti EBV Ig M, anti EBV Ig G, la necesitate ADN EBV * Aprecierea imunoenzimatică la Ag HIV şi anti HIV, ARN HIV * Aprecierea reacţiilor serologice complexe la sifilis (anti-T, pallidum). La pacienții cu SIDA și infecție virală HIV controlată cu numărul de limfocite CD4 > 100–150/мкл, transplantul hepatic este indicat. * Testul la Micobacterium tuberculosis, proba Mantu, testare la QuantiFERON   Toți candidații potențiali pentru includerea în lista de așteptare vor fi examinați la prezența sau absența unei infecții active prin efectuarea următoarelor examinări:   * hemocultura, * urocultura, * exudatul faringian, exudatul nazal și auricular * coprocultura și examenul coproparazitologic * analiza lichidelor de puncție (pleural, peritoneal, pericardic) * analiza secrețiilor vaginale * anticorpi la Aspergiloza fumegatum, plamînul fermierului, Ag cu Galactomanan * Screeningul la tuberculoză se face din: produse respiratorii, sînge, spută, lichide obținute sterile (lichid peritoneal și sau pleural). Se urmăresc și testele la tuberculină: proba Mantu, testul QuantiFERON pentru depistarea infecției tuberculoase latente * Aprecierea anticorpilor la Toxoplazmoză: IgG, IgM.   ***Recomandari:***   1. Screening pentru infecții fungice, bacteriane, este obligatoriu pentru TH 2. Prezența infecției active este contraindicație pentru TH 3. Statutul de infecție CMV donor/ recipient determină tipul de profilaxie. |

|  |
| --- |
| **Caseta 38. Screeningul patologiilor oncologice**   * Istoric de cancer tratat in anamneză nu este o contraindicație pentru transplant hepatic. * Screeningul pentru leziuni neoplazice este necesar de efectuat in timpul evaluarii pentru includerea in lista de așteptare și se ia in considerație virsta, sexul, consumul de alcool, statutul de fumător a primitorului. * Screeningul pentru cancer colorectal se face la candidații cu virsta mai mare 50 ani, dacă colonoscopia este riscantă se indica CT colonografie (la pacienții cu ascită mai putin eficientă). * Evaluarea prezenței neoplaziilor pulmonare, gitului si a capului, a cavității bucale, esofagului, vezicii urinare este obligatorie în cazul dependenței de fumat și alcool. * Evaluarea urechii, nasului, gitului se efectuiază prin nasofibroscopie. Examinarea cavității bucale prin endoscopie digestivă superioară (EDS). EDS se efectuiază pentru screeningul cancerului și evaluarea prezenței de varice esofagiene. * Femeile necesită evaluate la examenul ginecologic de rutina + PAP test, mamografia si/ sau USG glandelor mamare. * Screeningul pentru patologia prostatei se face la indicația urologului. * Examinarea tegumentară este importantă (se iau in considerație leziunile maligne nonmelanomice care nu reprezintă contraindicație pentru TH) * Screeningul pentru malignități hepatice se bazează pe evaluarea metastazelor, ce include scintigrafia osoasă și CT pulmonară. PET este suficienta pentru depistarea neoplaziilor nedetectabile prin alte modalitați imagistice.   ***Recomandari:***   1. Screeningul pentru evaluarea leziunilor neoplazice este necesar în evaluarea pentru TH 2. Evaluarea neoplaziilor pulmonare, a gitului, capului, cavității bucale, esofagului, vezicii urinare, este necesar in cazul dependenței de alcool si fumat. 3. Istoric de cancer tratat nu este contraindicație pentru TH. |

### 

# **C.2.4 Examenul paraclinic**

**Tabelul 4. *Investigaţii instrumentale şi de laborator la donatorii potenţiali de ficat***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Metoda de examinare** | **Manifestare clinică** | **Nivelul asistenţei medicale** | | |
| **MF** | **AS** | **CTH** |
| Analiza generală desfașurată de sânge cu trombocite | Prezenţa modificărilor patologice solicită corecţia lor cu reevaluare peste 1-2 luni | O | O | O |
| Analiza generală de urină, albuminuria | Prezenţa modificărilor patologice ale urinei şi/sau sedimentului urinar permit obiectivizarea BCR (contraindicaţie pentru donare hepatică) sau unei afecţiuni reno-urinare acute | O | O | O |
| Filtraţia Glomerulară | Gradul de afectare a funcţiei de filtraţie (în prezenţa diurezei nictemirale cel puţin 500 ml) Ambulator se calculează după formula MDRD sau Cockraft-Gault | - | R | O |
| Examinări imunologice de  bază I | Anti CMV IgM, IgG, ADN CMV, Anti EBV IgM, IgG, AND EBV, Anti HSV1,2 IgM, IgG, ADN HSV . anti Toxoplasma IgG, IgM | - | O | O |
| Analize biochimice (sânge) | Creatinina, ureea *(afecarea funcţiei renale)*, glicemia, *(diabet zaharat)*, ALT, AST, FA, GGTP, coagulograma, INR *(afecţiunile hepatice)*, bilirubina (*afectarea căilor biliare*), amilaza pancreatică, lipaza (*afectare pancreatică*), lipidograma desfășurată, ionograma (Na, K, Ca, Cl), fer seric, feritina, coeficientul de saturatie a transferinei, alfa-1-antitripsina, Cu seric si Cu urinar/24 ore, proteina totala, albumina, proteina C reactiva. | R | O | O |
| Examinări imunologice de bază | AgHBs, anti-HBs, anti-VHC, anti-HBc, anti-VHD (*patologia hepatică*), anti HEV Ig M, Ig G,analiza HIV, reacţia MRS; grup sangvin, Rh-factor (*transfuziile de sînge*), HIV 1 şi 2; | R | O | O |
| Markeri autoimuni | Anti dsDNA, Anti Mitocondriali M2, Anti LKM, Anti Nucleari, ASMA, ANCA | - | O | O |
| Markerii tumorali | AFP, CEA, CA-19-9, CA 125, PSA | - | R | R |
| Hormonii glandei tiroide | FT3, FT4, TSH, Anti TPO | - | R | R |
| Examinarea la culturi: | hemocultura, urocultura, frotiu nazo-faringe |  |  |  |
| Altele | Test de sarcină; B-HCG  • Testul cutanat la tuberculoza (in cazul identificarii factorilor de risc)  Notă: Dacă testul este pozitiv, trebuie să excludeți vaccinarea anterioară sau BCG, necesita confirmare radiologica toracica]  • Arteriograma | - | O | - |
| Teste de bază | Tipizarea HLA, nivelul anticorpilor preexistenţi. | - | R | R |
| ECG | Prezenţa afecţiunilor cardiace (*contraindicaţie pentru transplant hepatic*) | R | O | O |
| EcoCG | Prezenţa eventualei patologii cardiace (*contraindicaţie pentru transplant hepatic)* | - | O | O |
| USG abdominală | Prezenţa şi gravitatea eventualei patologii hepatice (*contraindicaţie pentru transplant hepatic*) | - | O | O |
| Radiografia toracică | +Spirografie – în aprecierea funcţiei respiratorii preoperator. Pentru evaluarea eventualelor complicaţii cardio-respiratorii postoperator (obligator). | - | O | O |
| Doppler sistemului portal | Sunt importante pentru excluderea hipertensiunii portale, determinarea gradului de HTP, evidentierea fluxului venos | - | O | O |
| CT abdominal regim angiografic cu aprecierea volumetriei hepatic hepatice | Sunt importante pentru evaluarea volumetriei hepatice, tipului și variantei de vascularizare şi excluderea patologiilor asociate,(pre-operator și după 6 luni post-operator) | -I | O | O |
| IRM abdominal regim colangiopancreatografic | Sunt importante pentru vizualizarea arborelui biliar și aprecierea tacticii de tratament chirurgical | - | O | O |
| Consultatiile specialistilor: | Cardiolog, Pulmonolog, Neurolog, Psihiatru, psiholog, ORL, Ginecolog, Urolog |  |  |  |

**Tabelul 5. *Investigaţii instrumentale şi de laborator la primitorii de ficat***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Metoda de examinare** | **Manifestare clinică** | **Nivelul asistenţei medicale** | | |
| **MF** | **AS** | **CTH** |
| Analiza generală de sânge desfasurata cu trombocite, reticulocite | Prezenţa modificărilor patologice solicită corecţia lor cu reevaluare conform scorului de rectificare | O | O | O |
| Analiza generală de urină, albuminuriaI,Rp,U,M | Prezenţa modificărilor patologice ale urinei şi/sau sedimentului urinar permit obiectivizarea BCR sau unei afecţiuni reno-urinare, Cu urinar | O | O | O |
| Filtraţia Glomerulară | Gradul de afectare a funcţiei de filtraţie (în prezenţa diurezei nictemirale cel puţin 500 ml) Ambulator se calculează după formulaMDRD sau Cockroft-Gault | - | R | O |
| Examinări imunologice de  bază I, Rp | Anti CMV IgM, IgG, ADN CMV, Anti EBV IgM, IgG, ADN EBV, Anti HSV1,2 IgM, IgG, ADN HSV, anti Toxoplasma IgG, IgM*(evaluarea virusurilor hepatotropi)* | - | O | O |
| Analize biochimice (sânge) | Creatinina, ureea , glicemia, ALT, AST, FA, GGTP, coagulograma desfasurata, INR , bilirubina, amilaza pancreatică, lipaza, lipidograma desfășurată, ionograma (Na, K, Ca, Cl, Mg), fer seric, feritina, coeficientul de saturatie a transferinei, alfa-1- antitripsina, Cu seric, D3, amoniu seric, proteina totala, albumina, pseudocolinesteraza, proteina C reactiva*(evaluarea funcțiilor hepatice și extrahepatice)* | R | O | O |
| Examinări imunologice de bază | AgHBs, anti-HBs, anti-VHC, anti-HBc, HBeAg,anti HBe, anti-VHD (*patologia hepatică*), anti HEV Ig M, Ig G, analiza HIV, reacţia MRS; grup sangvin, Rh-factor (*transfuziile de sînge*), HIV 1 şi 2, *(evaluarea infecției HIV)* IgG, IgA, Ig M*(evaluarea profilului immunologic umoral)* | R | O | O |
| Markeri autoimuni | Anti dsDNA, Anti Mitocondriali M2, Anti LKM, Anti Nucleari, ASMA, ANCA*(evaluarea procesului autoimun)* |  | O | O |
| Examinareala culturi: | hemcultura, urocultura, lichid ascitic, lichid pleural, frotiu nazo-faringe*(evaluare procesului inflamator de diferită etiologie)* |  | O | O |
| Markerii tumorali | AFP, CEA, CA-19-9, CA 125, PSA*(evaluarea markerilor tumorali, criterii de includere în lista și efectuarea TH)* |  |  |  |
| Hormonii glandei tiroide | FT3, FT4, TSH, Anti TPO*(evaluarea funcției glandei tiroide)* |  |  |  |
| Examinari la Candida | Anticorpi la Aspergiloza fumegatum, plaminul fermierului, Ag la Galactomanan*(evaluarea agenților micotici)* |  | R | R |
| Teste de bază | Tipizarea HLA, nivelul anticorpilor preexistenţi, *de novo(prevenirea riscului de rejet)* | - | R | R |
| ECG I, Rp, U, M | Prezenţa afecţiunilor cardiace | R | O | O |
| EcoCG | Prezenţa eventualei patologii cardiace | - | O | O |
| USG abdominală | Prezenţa şi gravitatea eventualei patologii hepatice | - | O | O |
| Radiografia toracică  La PMAP ≥ 40 mmHg – efectuarea CT pulmonar | +Spirografie – în aprecierea funcţiei respiratorii preoperator. Pentru evaluarea eventualelor complicaţii cardio-respiratorii postoperator (obligator). | - | O | O |
| Doppler sistemului portal | Sunt importante pentru confirmarea diagnosticului (HTP), excluderea trombozei sistemului portal, evidentierea fluxului venos, precizarea indicelui de congestive, demonstrarea colateralelor, pentru diagnostic diferential | - | O | O |
| CT abdominal regim angiografic | Sunt importante pentru confirmarea diagnosticului, aprecierea tacticii chirurgicale de tratament, cit si pentru screening in unele cazuri | -I | O | O |
| RMN abdominal regim colangiopancreatografic | Sunt importante pentru vizualizarea arborelui biliar in scop diagnostic și aprecierea tacticii de tratament chirurgical | - | O | O |
| CT pulmonar | Se efectuiaza in cazul PMAP ≥ 40 mmHg , pentru screeningul CHC, delistarea recipientilor, pentru confirmarea diagnosticului |  | O | O |
| RMN cerebral, EEG | Se efectuiaza pentru aprecierea leziunilor craniene (hematom, hemoragie), excluderea tumorilor, abceselor, inclusiv encefalopatiilor metabolice, excluderea hiperamonieemiilor de alte cauze |  | O |  |
| Colonoscopia | La pacientii dupa 50 ani, in cazul CHC, pentru confirmarea diagnosticului, *evaluarea procesului neoplazic* |  | O | O |
| CT bazinului mic | La pacientii suspecti pentru un proces de volum in bazinul mic (miom uterin, adenom de prostata, polichistoza ovariana) |  |  |  |
| Mamografia, USG glandelor mamare | Se efectuiaza cu scop de excludere a unor formatiuni maligne sau benigne, |  |  |  |
| Scintigrafia osoasa | Se efectuiaza in scop diagnostic pentru excluderea Mt extrahepatice, si screening |  |  |  |
| Osteodensitometria | Se efectuiaza cu scop de apreciere a sistemului osos, in scop diagnostic pentru excluderea osteoporozei |  |  |  |
| Consultatiile specialistilor: | Cardiolog, Pulmonolog, Neurolog, Psihiatru, psiholog, ORL, Ginecolog, Urolog, la necessitate- hematolog |  |  |  |

***Notă 1:*** Evaluarea iniţială se recomandă de efectuat în condiţii de servicii gastroenterologice specializate înainte de spitalizare. Dacă o examinare recomandată nu s-a efectuat în condiţii de ambulator şi nu a fost consultată de specialist înainte de spitalizare, atunci această investigaţie se efectuează obligator în condiţii de staţionar

***Notă 2:*** Se efectuează orice investigaţie necesară în funcţie de complicaţia survenita.

# **C.2.5 Tratamentul**

## **C.2.5.1. Tratamentul nemedicamentos**

**Tabelul 6. *Alimentaţia şi suplimentele dietetice, recomandate donatorilor în viaţă și primitorilor potentiali de ficat***

|  |  |
| --- | --- |
| **Dieta** | **Recomandări** |
| **Aportul hidric** | Aportul zilnic de lichide = diureză + pierderi extrarenale (de obicei 0,5 l) La fiecare 5oC în plus ale mediului (≥ 25oC) şi la fiecare 1oC în plus a temperaturii corpului (≥ 37oC) se recomandă creşterea aportului de apă cu 0,5-1 l/zi. |
| **Prelucrarea produselor alimentare** | Se recomandă administrarea alimentelor termic prelucrate (fierte, coapte, preparate la vapor), uşor digerabile, fără adaos de condimente.  *Se exclud* produsele acre, sărate, condimentate; soiuri grase de carne şi peşte (gîsca, raţa, carnea de porc, de capră, de miel), gustări acre, produse alimentare prăjite, sărate şi afumate, slănină, ficat, boboase, cafea, ceai şi cacao tare, băuturi alcoolice. |
| **Aportul caloric** | Se recomandă la nivel 25-30 kkal/kg/zi, dar în caz de stare hipercatabolică – 35 kkal/kg/zi, poate fi necesară alimentaţie artificală. |
| **Aportul proteic** | Aportul obişnuit de proteine 1-1,2 g/kg/zi. În caz de asociere a disfuncţiei renale aportul de proteine poate fi limitat până la 0,8-1,0 g/kg/zi. |
| **Aportul de lipide** | 0,7-1,0 g/kg/zi, cel puţin 1/3 din grăsimi trebuie să fie de provenienţă vegetală (acizii graşi polinesaturaţi). |
| **Carbohidratele** | Se recomandă la nivelul 4-5 g/kg/zi. Se preferă carbohidratele uşor digerabile. |
| **Potasiul** | Se limitează la pacienţii cu *IRA* (fructe şi produsele din ele). |
| **Sodiul** | Se limitează pînă la 3-5 g/zi în caz de *edeme şi/sau HTA*. |
| **Fosforul** | Se limitează în caz de *IRA* (carne, peşte, produsele lactate). |
| **Vitamine şi antioxidante** | Acid ascorbic comp. 0,5 x 3 ori/zi şi Tocoferol acetat 400 UI, 1-2 caps/zi au efect pozitiv în special în timpul reconvalescenţei. |

***Notă*:**Pentru alimentația preoperatorie, se recomanda utilizarea regimurilor de nutriție standard deoarece regimurile specializate (de exemplu, diete îmbogățite cu BCAA (aminoacizi cu catena ramificata), probiotice, corectia imunologica) nu au demonstrat ameliorarea starii, morbiditatea sau mortalitatea. După transplantul hepatic, se inițiază alimentarea normală a alimentelor și / sau alimentatie enterala, de preferință în 12-24 ore postoperator sau cât mai curând posibil, pentru a reduce ratele de infectare. Atunci când alimentația orală sau enterală nu este posibilă , se prefera alimentația parenterală pentru reducerea ratelor de complicații, tipului de ventilație mecanică și perioada de aflare la UTI. După perioada postoperatorie acută, se asigură un aport de energie de 35 kcal / kg-1-d-1 și un aport de proteine de 1,5 g / kg-1-d-1.

|  |
| --- |
| **Caseta 39. Managementul malnutriției la recipienții de TH**   1. Aportul caloric adecvat (35 kcal / kg greutate corporală zilnic) 2. Aportul zilnic de proteine (1,2-1,5 g / kg greutate corporală zilnic) 3. Aportul adecvat de fibre vegetale sau de substanțe brute 4. Exerciții regulate pentru a menține masa musculară 5. Adăugarea la timp util a suplimentelor enterale 6. Adăugarea la timp util a aminoacizilor cu catenă ramificată |

## 

## **C.2.5.2 Tratamentul medicamentos pre transplant hepatic**

### **C.2.5.2.1 Tratamentul etiologic al cirozei hepatice**

**Tabelul 7. Preparate antivirale recomandate in terapia cirozei hepatice virale B cu sau fără VHD**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Agentul antiviral** | **Eficacitate anti VHB** | **Bariera de resistență** | **Dozaj** |
| **Analogi nucleti(zi)dici de I-ă linie** | | | |
| Tenofovirum | Înaltă | Înaltă | 300 mg/zi per os |
| Entecavirum | Înaltă | Înaltă | 0,5 mg/zi per os |
| **Analogi nucleoti(zi)dici de linia a II-a** | | | |
| Lamivudina | moderată | redusă | 100 mg/zi per os |

**Tabelul 8. Posologia analogilor nucleoti(zi)dici la pacienții cu ciroza hepatică virală B în funcție de afectarea renală**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicamentul** | **CrCl ≥ 50 ml/min** | **CrCl 30-49 ml/min** | **CrCl 10-29 ml/min** |
| Tenofovirum | 300 mg în 24 ore | 300 mg fiecare 48 de ore | 300 mg fiecare 72-96 ore |
| Entecavirum | 0.5 mg zilnic | 0.25 mg zilnic, or 0.5 mg fiecare 48 ore | 0.15 mg zilnic or 0.5 mg fiecare 72 ore |
| Entecavirum la pacienții cu ciroză decompensată | 1 mg zilnic | 0.5 mg zilnic or 1 mg fiecare 48 de ore | 0.3 mg zilnic or 1 mg fiecare 72 ore |

**Tabelul 9. Preparate antivirale recomandate in terapia cirozei hepatice virale C**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Genotip** | **Preparat** | **Posologie** | **D**urata |
| **1a** | Sofosbuvir/Velpatasvir | 400mg/100 mg o data în zi | 24 săptămîni |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 300mg/120 mg o data în zi |
| Sofosbuvir/ledipasvir | 400mg/90 mg o data în zi |
| **1b** | Sofosbuvir/Velpatasvir | 400mg/100 mg o data în zi | 24 săptămîni |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 300mg/120 mg o data în zi |
| Sofosbuvir/ledipasvir | 400mg/90 mg o data în zi |
| **2** | Sofosbuvir/Velpatasvir | 400mg/100 mg o data în zi | 24 săptămîni |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 300mg/120 mg o data în zi |
| **3** | Sofosbuvir/Velpatasvir | 400mg/100 mg o data în zi | 24 săptămîni |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 300mg/120 mg o data în zi |
| **4** | Sofosbuvir/Velpatasvir | 400mg/100 mg o data în zi | 24 săptămîni |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 300mg/120 mg o data în zi |
| Sofosbuvir/ledipasvir | 400mg/90 mg o data în zi |

## **C.2.5.2.2 Tratamentul patogenetic al cirozei hepatice decompensate**

### **C.2.5.2.2.1 Ascita**

**Tabelul 10. Tratamentul ascitei la pacienții cu ciroză hepatică.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Complicatii CH** | **Metoda terapeutică** | **Posologie, durata și periodicitatea tratamentului** |
| **Ascita** | Diuretice economisitoare de potasiu:  Spironolactonum | * *Ascita de gradul I* – 50-200 mg /zi, per os, una sau 2 prize pe zi, pînă la dispariţia ascitei, apoi doza de menţinere – 25-50 mg/ zi timp îndelungat (în schema de 20 de zile per lună); * *Ascita de gradul II* – 200 mg /zi, per os, 2 prize per zi, de lungă durată (în schema de 20 de zile per lună, iar la dispariţia ascitei – doza de menţinere – 50 mg/zi, timp îndelungat). Poate fi combinată cu Furosemidum; * *Ascita de gradul III* – 100-400 mg /zi, per os, 2 prize per zi pînă la dispariţia ascitei, apoi doza de menţinere – 50 mg /zi, timp îndelungat. Poate fi combinat cu Furosemidum. |
| De ansă:  Furosemidum | * *Ascita de gradul II – 40-60 mg/zi,* soluţie injectabilă, i.v.sau 40-160 mg /zi, per os, 2-3 zile pe săptămînă; * *Ascita de gradul III – 60-80 mg/zi,* soluţie injectabilă, i.v.sau 80-160 mg /zi, per os, 2-3 zile per săptămînă |
| Torasemidum | Torasemidum 10 mg echivalent 40 mg Furosemidum |
| Albumina | 5%; 10% |
| Baclofenum\* | Administrarea baclofenum (10mg /zi, cu o creștere săptămânală de 10 mg/zi până la 30 mg/zi) la pacienții cu crampe musculare |
| **Recomandări:**   1. Terapie diuretică nu este recomandată la pacienții cu encefalopatia hepatica severa, insuficienta renala acuta, prezenta crampelor musculare (III; 1). 2. Diureticele se anuleaza în cazul: hiponatremiei severe (concentrație serică de sodiu <125 mmol / l), 3. Furosemidul necesita sistat în cazul unei hipokaliemii severe (<3 mmol / l). 4. Anti-mineralocorticoizii se anuleaza la o hiperkaliemie severă (> 6 mmol / l) (III; 1). | | |

**Tabelul 11. Tratamentul ascitei refractare la pacienții cu CH decompensată**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Complicația CH** | **Metoda terapeutică** | **Indicații** | **Contraindicații** |
| **Ascita refractară** | Paracenteza hepatică | * Paracenteza hepatica este terapia de primă linie la pacienții cu ascită refractară * La pacienții supuși PH evacuatorii > de 5 L de lichid ascitic, expansiunea volumului plasmatic se efectuiaza prin infuzie de albumină (8 g / l de ascită eliminată). (I; 1). * După PH, pacienții necesita doze minime de diuretice pentru prevenirea-acumularii lichidului ascitic (I, 1). * PH, la necesitate, este recomandata si la pacienții cu IRA sau PBS (III; 1) * Diureticele necesita sistate la pacienții cu ascita refractara care nu excretă> 30 mmol / zi de sodium urinar sub tratament diuretic (III; 1). * Indicatiile cu NSBB necesita prudență. Doze mari de NSBB necesita evitate   ( propranolol> 80 mg / zi) (II-2; 1). Utilizarea carvedilolum nu este recomandată în prezent (I, 2).   * Pacienții cu ascite refractare sau recurente (I; 1) sau cei cu PH ineficiente necesita evaluati pentru TIPS (III; 1). * Introducerea de TIPS este recomandată pacienților cu ascite refractare cu recurențe (I; 1), deoarece îmbunătățește supraviețuirea (I; 1) * Diureticele și restricția de sare necesita continuate după instalarea TIPS până la rezolvarea ascitei (II-2; 1) * Selecția pacienților pentru introducerea TIPS este cruciala. * Administrarea de clonidină sau midodrină la tratamentul diuretic nu este recomandat (III; 1).   Implantarea de Alfapump la pacienții cu ascita refractara si care nu sunt supuși la TIPS, sunt efectuate în centre experimentate. (I; 2). | * Pacient necooperant * Infecții cutanate abdominale locale * Sarcina * Coagulopatie severă (INR >1,5, trombocite < 40000, IP <40%). * Distensie intestinală severă |
| **TIPS** | * Pacienții cu ascite refractare sau recurente (I; 1) sau cei cu PH ineficiente necesita evaluati pentru TIPS (III; 1). * Introducerea de TIPS este recomandată pacienților cu ascite refractare cu recurențe (I; 1), deoarece îmbunătățește supraviețuirea (I; 1) * Diureticele și restricția de sare necesita continuate după instalarea TIPS până la rezolvarea ascitei (II-2; 1) * Selecția pacienților pentru introducerea TIPS este cruciala. | **TIPS**  nu este recomandată   * la pacienții cu bilirubina serică> 3 mg / dl (51,3 mmoll) și trombocite < 75 x 109 / L, EH curenta grad ≥2 sau EH cronică, infecție activă concomitenta, insuficiență renală progresivă, disfunctie severă sistolică sau diastolică, hipertensiune pulmonară (III, 1). |
| **Clonidina, midodrina** | * Administrarea de clonidină sau midodrină la tratamentul diuretic nu este recomandat (III; 1). |  |
| **Alfapump** | * Implantarea de Alfapump la pacienții cu ascita refractara si care nu sunt supuși la TIPS, sunt efectuate în centre experimentate. (I; 2). | Necesita monitorizare, prezinta risc crescut de disfuncții renale si dificultati tehnice (I; 2). |
| **Recomandari privind medicația paciențiilor cu ascită**   * Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene nu se recomanda la pacienții cu ascită datorită riscului ridicat de dezvoltare a retenției de sodiu, hiponatremiei, și IRA (II-2; 1). * Inhibitorii angiotensinei-enzimei de conversie, Antagoniștii angiotensina II sau blocanții receptorilor -adrenergici nu se recomanda la pacienții cu ascită datorită riscului crescut de insuficiență renală (II-2; 1). * Aminoglicozidele necesită evitate datorita riscului crescut de AVC, administrarea lor este rezervată la pacientii cu infecții bacteriene severe din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate (II-2; 1). * La pacienții cu ascită și funcția renală afectată, utilizarea mediilor de contrast nu pare să fie asociată cu un risc crescut de insuficiență renală, dar se recomanda precauție (II-2). | | | |
|  | | | |
| **Caseta 40. Complicații la terapia diuretic-indusa**   * EH diuretic-indusă provoacă dezvoltarea encefalopatiei în absența oricărui alt factor precipitant * Insuficiența renală diuretic-indusă este o creștere a creatininei serice cu> 100% la o valoare> 2 mg / dl (177 mmol / l) la pacienții cu ascita care răspund la tratament * Hiponatremia diuretic-indusă este definită ca o scădere a sodiului seric cu> 10 mmol / l la un sodiu seric <125 mmol / l * Hipo-sau hiperkaliemia diuretic indusă este definită ca o modificare a potasiului seric <3 mmol / L sau> 6 mmol / l în ciuda tratamentului adecvat * Dezvoltarea crampelor musculare | | | |

### **C.2.5.2.2.3 Hiponatriemia**

|  |
| --- |
| **Caseta 41. Recomandări privind tratamentul hiponatriemiei la pacienții cu CH decompensată.**   1. Restricție moderată a consumului de sodiu (80-120 mmol / zi, (corespunde la 4,6-6,9 g de sare) la pacienții cu ascita moderata, necomplicata (I; 1). 2. Nutriție adecvată, educarea pacienților cu privire la modul de administrare a sodiului dietetic este recomandata (II-2; 1). 3. Dietele cu un conținut foarte scăzut de sodiu (<40 mmol / zi) trebuie evitate, deoarece favorizează complicațiile induse de diuretice și pot pune în pericol starea nutrițională a pacientului(II-2; 1). |

### **C.2.5.2.2.4 Hemoragia digestivă superioară**

|  |
| --- |
| **Caseta 42. Managementul HDS la pacienții cu CH decompensată**   1. Screeningul EDS la pacienții fără varice, la care factorul etiologic persistă și / sau continua decompensarea hepatica, necesita efectuat anual. (III; 2) 2. Profilaxia primară trebuie inițiată după detectarea "Varicelor cu risc ridicat" (varice mici cu semne roșii, varice medii sau mari, indiferent de clasificarea Child-Pugh sau varice mici la pacienții Child-Pugh C) din cauza riscului crescut de hemoragie variceala (HV) (I; 1). 3. Pacienții cu varice mici cu marcaj roșu sau Child-Pugh C necesita tratați cu NSBB (III; 1). 4. Pacienții cu varice medii și mari necesita tratați cu NSBB sau EBL (I; 1). 5. Ttratamentul se bazeaza pe datele locale ( EDS),preferintele pacientului, indicatiile, contraindicațiile și efectele adverse (III; 2). 6. NSBB sunt preferabile, deoarece scad HTP, prezinta efecte potențial benefice (II-2; 2). 7. Ascita nu este o contraindicație pentru NSBB, dar necesita atenție in administrare in cazurile de ascita severa sau ascita refractara (I; 1). 8. In CH decompensata dozele mari de NSBB trebuie evitate (II-2; 1). Utilizarea carvedilolului în present nu se recomanda (I; 2). 9. La pacienții cu hipotensiune progresivă (TA sistolic <90 mmHg) sau la pacienții care dezvoltă un epizod acut intercurent (sângerare, sepsis, PBS sau IRA), NSBB necesita anulate (III, 1). După recuperare, reluarea NSBB poate fi încercată (III, 2). 10. Cand persista intoleranța sau contraindicațiile catre NSBB, pacienții cu risc de sângerare necesita gestionati rapid catre endoligaturare (III, 1). 11. Se recomandă terapia combinata cu NSBB + EBL, deoarece reduce riscul de resingerare în comparație cumonoterapia (I, 1). 12. Recomandări similare sunt acceptate in cazul profilaxiei primare cu privire la utilizarea NSBB la pacienții cu ascita sau dezvoltarea afectiunilor acute intercurente (III, 2). 13. Dacă pacientul continuă să fie intolerant la NSBB, se recomandă TIPS, in absenta contraindicațiilor (III, 1). 14. Se recomandă o strategie restrictivă de transfuzie de masa eritrocitara la majoritatea pacienților cu Hb70 g/dl 15. **Profilaxia antibacteriana** este recomandată în tratamentul pacientilor cu CH cu epizod acut de sângerare gastrointestinală , deoarece reduce incidența infecțiilor și îmbunătățește controlul sângerării și supraviețuirea. Tratamentul necesita inițiat la debut de sângerare și continuat până la 7 zile (I; 1). 16. **Ceftriaxona (1 g / 24 h**) este preferabila la pacienții cuCH decompensată, cei aflați deja pe profilaxia cu chinolone și în spitalele cu prevalență ridicată de infecții bacteriene rezistente la chinolonă. 17. Beta-blocantele și vasodilatatoarele trebuie evitate în tratamentul episodului acut de sângerare activa, (III, 1 18. **Tratamentul cu medicamente vasoactive** necesita inițiat cât mai curând posibil, in cazul unei sângerări variceale acute și înainte de endoscopie. 19. **Terlipressina, somatostatina** sau octreotida sunt opțiunile acceptate. 20. La pacienții cu sângerări variceale acute terapia medicamentoasa cu NSBB se administreaza timp de 3-5 ani (I; 1). 21. EDS se efectuiaza în primele 12 ore cind pacientul este stabil hemodinamic,pentru precizarea cauzei hemoragiei și asigurării terapiei endoscopice (II-2; 1). 22. Cand sangerarea variceala acuta este confirmata de endoscopie, ligaturarea variceală trebuie efectuată în cadrul aceleași proceduri (I; 1). |

### **C.2.5.2.2.5 Infecțiile bacteriene**

**Tabelul 12. Managementul infecțiilor bacterine.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Complicația CH** | **Metoda terapeutică** | **Indicație** | **Mod de administrare** |
| **Peritonita bacteriană spontană** | **Antibiotico-terapia** | **Tratamentul PBS** | * Cefatoximum 2 g la 12 ore minimum 5 zile. * Amoxicilinum (1g) şi acid clavulanic (200mg) i/v 3 ori pe zi x ~ 5 zile, urmat de administrare per/os 500mg/125 mg 3 ori pe zi ~ 3 zile. * Ciprofloxacinum 200mg i/v la 12 ore x 7 zile * Ciprofloxacinum 200mg i/v la 12 ore x 2 zile, urmat de 500 mg per/os la 12 ore x 5 zile |
|  | **Profilaxia peritonitei bacteriene spontane** | Pacienții cu CH cu concentrație proteică în lichidul ascitic ≤ 10 g/l și/sau valori crescute ale bilirubinei serice. | * Tab. Norfloxacinum 400mg/zi (Child Pugh ≥9 pct, bilirubina serică ≥3 mg/dl ) |
|  | **Paracenteza de urmărire** | Este necesară numai în caz de evoluţia atipică (a simptomelor, analizei lichidului de ascită, examenului bacteriologic, răspunsului la tratament) sugestive pentru peritonita secundară. |  |
|  | **Albumina** | Reduce incidenţa afectării funcţiei renale şi îmbunătăţeşte supravieţuirea. Albuminum intravenoasă reduce afecatrea funcţiei renale de la 33% la 10% şi diminuă mortalitatea de la 29% la 10%. | Sol. Albuminum i/v perfuzie 1,5g/kg în timpul stabilirii diagnosticului şi 1g/kg timp de 3 zile |

### **C.2.5.2.2.6 Insuficiența renală acută**

|  |
| --- |
| **Caseta 43. Managementul pacienților cu IRA**   1. În cazul în care nu există o cauză evidentă a IRA, stadiul IR > 1A sau IRA indusa de infecție, trebuie utilizată o soluție de albumină 20% -1 g / kgcorp (cu un maxim de 100 g albumină) timp de 2 zile consecutiv (III, 1). 2. La pacienții cu IRA și ascite tensionate, paracenteza terapeutică necesita asociată cu perfuzia albuminei chiar și în cazul unui volum redus de fluid ascitic evacuat (III, 1). |

### **C.2.5.2.2.7 Sindromul hepato-renal**

|  |
| --- |
| **Caseta 44. Terapia medicamemtoasă a pacienților cu sindrom hepato-renal**   1. Vasoconstrictorii și albumina sunt recomandați la toți pacienții care corespund definiției actuale a stadiului IRA-HRS > 1A (III; 1). 2. Terlipressina si albumina trebuie considerată prima opțiune terapeutică pentru tratamentul Sdr HR. Terlipresina se utilizeaza i.v. in bolus, la doza inițială de 1 mg la fiecare 4-6 ore. În cazul non-răspunsului (scăderea SCr <25% față de valoarea maximă), după 2 zile, doza de terlipressina trebuie crescută în mod treptat până la maxim 12 mg / zi (I; 1). 3. Soluția de albumină (20%) trebuie utilizată la doză 20-40 g / zi cu monitorizarea parametrilor vitali cu scopul prevenirii supraincarcarii circulatorii prin optimizarea echilibrului fluidului și ajustarea dozelor de albumină (II-2; 1). 4. Spre deosebire de terlipressina, utilizarea noradrenalinei necesită întotdeauna o linie venoasă centrală șitransferul pacientului în ATI. Midodrinași octreotida pot fi o opțiune numai atunci când terlipresina sau noradrenalina sunt indisponibile. (I; 1). 5. Un raspuns complet la tratament obtinem atunci cind SCr- 0,3 mg / dl (26,5 lol / L) față de valoarea initiala, în timp ce răspunsul parțial obtinem la valori ale SCr ≥0,3 mg / dl (26,5%) lmol / L) față de valoarea inițială (III; 1). 6. Reactiile adverse ale terlipressinei sau noradrenalinei includ evenimente ischemice și cardiovasculare. Este recomandată examinarea clinică, inclusiv electrocardiograma înainte de initierea tratamentului. (I; 1). |

### **C.2.5.2.2.8 Insuficiența hepatică acută**

|  |
| --- |
| **Caseta 45. Managementul terapeutic al pacienților cu IHA**   1. În prezent, nu există o terapie specifică pentru IHA în afara terapiei antivirale la pacienții cu IRA datorită reactivării infecției cu VHB. Funcția organelor, în special ficatul, rinichii, creierul, plămânii, dereglarea sistemului decoagulare,, trebuie monitorizată frecvent și cu atenție în timpul spitalizării, deoarece IHA este o condiție dinamică. Cu toate acestea, monitorizarea și managementul trebuie individualizat în funcție de circumstanțe specifice, în special vârsta pacienților și comorbiditățile (III, 1). 2. Diagnosticul și gradul IHA trebuie stabilit în baza scorului de prognostic CLIF-C   10 x [0.03 x Vîrsta + 0.66 x Ln (Creatinina) + 1.71 x Ln (INR) + 0.88 x Ln (Leucocite) – 0.05 x Sodiu + 8]   1. Se recomandă identificarea și tratamentul precoce a factorilor predispozanti al IHA, în special a infecțiilor bacteriene. Cu toate acestea, la unii pacienți IHA progresează în ciuda tratamentului etiologic (III; 1). 2. Administrarea analogilor nucleozidici (tenofovir, entecavir) necesita inițiată cât mai curând posibil la pacienții cu IHA datorate infecției cu VHB (I; 1). 3. Este recomandată trimiterea timpurie a pacienților cu IHA la centrele de transplant hepatic pentru evaluare imediată (II-3; 1). 4. Retragerea suportului de terapie intensivă continuă poate fi sugerată la pacienții care nu sunt candidați la TH, cu patru sau mai multe disfunctii de organe după o săptămână de tratament intensiv adecvat (II-2,2) |

**Notă:** [**http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf**](http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf)

### **C.2.5.2.2.9 Insuficiența adrenală relativă (IAR)**

|  |
| --- |
| **Caseta 46.**  IAR este condiția în care există răspuns cortizolic neadecvat la stres.   * Diagnosticul se bazează pe nivelul cortizolului delta total din ser după administrarea a 250µg corticotropina care va fi mai mic de 248 nmol/L (<9µg/dL) sau nivelul cortizolului total < de 276 nmol/l (<10µg/dL). Determinarea cortizonului salivar este de preferat fiindcă concentrația cortizolului liber în ser poate fi influențată de reducerea nivelului seric a globinei ce leagă cortizol și albumina, ce frecvent se întâlnește la pacienții cu ciroza hepatică. * Tratamenntul cu hidrocortizona (doza 50 mg/6 ore) nu este recomandat în prezent |

### **C.2.5.2.2.10 Cardiomiopatia cirotică (CMC)**

|  |
| --- |
| **Caseta 47.**  **Cardiomiopatia cirotică (CMC)** este o disfuncție cardiaca cronică la pacienții cu ciroza hepatică diagnosticată, ce se caracterizează prin răspuns contractil întîrziat (teșit) la stres (farmacologic/chirurgical sau inflamator) și alterarea relaxării diastolice, frecvent asociat cu abnormalități electrofiziologice așa ca prelungirea intervalului QT. Acest fenomen apare în afara altor patologii cardiace.  **Managementul terapeutic a pacienților cu CMC**   1. **Caracteristica disfuncției sistolice în CMC**: Disfuncția sistolică se manifestă prin alterarea răspunsuluicontractil a ventricolului stâng la stres, care la examen ecocardiografic se evidențiază prin diminuarea fracției de ejecție a ventricolului stâng (<55%). Ecocardiografia este necesara de efectuat după stresul indus de exerciții sau stresul farmacologic, din cauza că disfuncția sistiolică poate fi mascată de circulația hiperdinamică și reducerea postsarcinii 2. **Analiza imagistică a deformației miocardului pentru evaluarea disfucției sistolice**. Analiza imagistică a deformației miocardului este o tehnică ecocardiografică modernă care evaluiază scurtarea fibrelor muculare a miocardului (deformarea) care influeințează mișcările peretelui cordului. Măsurarea deformației globale longitudinale sistolice a ventricolului stâng reprezintă un marcher sensibil al funcției sistolice a ventricolului stâng și facilitează diagnosticul disfuncției sistolice în repaos. Rezonanța magnetică cardiacă poate la fel identifica modificări structurale a miocardului. 3. **Caracterizarea disfuncției diastolice în cardiomiopatia cirotică**. Disfuncția diastolică poate apărea ca semn precoce al cardiomiopatiei în contextul funcției sistolice normale și este necesar să fie diagnosticată folosind media E/e`> 14; velocicitatea tricuspidă >2,8 m/s; indexul volumului atriului stâng > 34 ml/m2 4. **La pacienți cu decompensarea acută a cirozei hepatice,reducerea debitului cardiac** (ca manifestarea CMC) are o semnificație prognostică privind asocierea cu dezvoltarea injuriei renale acute (disfuncției hepatorenale specifice) după infecție așa ca peritonita spontană bacteriană   5. **Prolongarea intervalului QT** este comună pentru ciroza și se evaluiază, fiind un indicator a evoluției negative. Agenții medicamentoși care pot prelungi intervalul QT este necesar să fie utilizați cu precauție |

### **C.2.5.2.2.11 Sindromul hepatopulmonar (SHP)**

Patru complicații pulmonare apar in CH: *pneumonia, hidrotorax hepatic, sindrom hepatopulmonar (SHP) și hipertensiunea portopulmonară (HPP)*. SHP este dereglarea oxigenării pulmonare, cauzată de vasodilatarea intrapulmonară și mai rar prin comunicari arteriovenoase pleurale și pulmonare care apar în contextul HTP.

|  |
| --- |
| **Caseta 48. Managementul terapeutic a pacienților cu SHP**   1. Prezența **tahipnoe și polipnoie, hipocratismului digital** și/sau cianozei la pacienți cu patologia hepatică cronică necesită evaluare privind SHP 2. Puls oximetria este o metodă sceening pentru SHP la adulți. Pentru pacienți cu SpO2<96% analiza gazelor arteriale se efectuiază. PaO2 mai > de 80 mmHgși/sau gradientul de oxigen alveolar- arterial (P[A-a]O2) ≥ 15 mmHg la respirație cu aer ambiant necesită evaluari în continuare. Pentru adulți ≥ 65 ani pentru P[A-a]O2 se folosește cut-off de≥ 20 mm Hg 3. Pentru **caracterizarea SHP** se recomandă folosirea ecocardiografiei cu contrast (microbubble) 4. Pentru **excluderera definitivă a șuntului intracardiac** se folosește ecocardiografia transesofagiană cu contrast 5. **Scintigrafia cu albumina macroagregată marcată cu tehnițium 99** se efectuiază pentru quantificarea gradului șuntării la pacienți cu hipoxemie severă și prezența bolii pulmonare coexistente sau în vedera asistării prognozei la pacienți cu SHP și hipoxemia foarte severă (PaO2<50mmHg) 6. **Angiografia pulmonară** se efectuază la pacienți cu hipoxemie severă ( PaO2 < 60 mm Hg), care slab răspund la tratament cu oxigen 100% și la care există suspecție la comunicare arteriovenoasă care poate fi embolizată 7. **Oxigenoterapia de lungă durată** este recomandată la pacienți cu SHP și hipoxemie severă 8. Pacienții cu SHP și PaO2< 60 mmHg sunt evaluați pentru TH 9. **Hipoxemia severă (PaO2< 45-50 mm Hg)** este asociată cu o mortalitate crescută posttransplant, evaluarea gazelor din sângele arterial se efectuiază fiecare 6 luni la pacienți din lista de transplant pentru a facilita prioritizarea pentru TH |

### **C.2.5.2.2.12 Hipertensiunea portopulmonară (HTPP)**

HTPP apare la pacienți cu hipertensiunea portală stabilită în absența altor cauze de hipertensiunea pulmonară arterială sau venoasă, așa ca tromboembolismul cronic, patologia pulmonară cronică/hipoxia, patologia cronică a cordului stâng.

|  |
| --- |
| **Caseta 49. Managementul terapeutic la pacienții cu HTPP**   1. **Screening pentru HTPP** se efectuiază cu folosirea ecocardiografiei Doppler transtoracice la potențiali recipienți pentru TH; la cei cu testul screening pozitiv se efectuiiază cateterismul cordului drept 2. **La pacienți cu HTPP** din lista de aștepatare pentru TH ecocardiografia se repetă la necesitate 3. **La pacienți cu HTPP** dovedita, medicația cu beta-blocheri se oprește și managementul varicelor esofagiene se efectuaiză cu metode endoscopice 4. **Tratamentele acceptate pentru hipertensiunea pulmonară arterială primară au beneficii și în HTP**P și îmbunătățesc toleranța la exerciții și hemodinamica. Antagoniștii endotelinei sunt necesari să fie folositi cu precauții din cauza potențialului de afectare hepatică 5. **TIPS ul nu se folosește la pacienți cu HTPP** 6. **În caz de presiunea arterială pulmonară medie (PAPm) < 35 mmHg și pastrarea funcției ventricolului drept se recomandă TH** 7. **La paciențui cu PAPm ≥ 35 mmHg** se administrează terapia ce diminuie PAPm și îmbunătățește funcția ventricolului drept. Funcția ventricolului drept este necesara periodic de evaluat 8. **MELD** excepția poate fi aplicată la pacienți cu HTPP stabilită și la care terapia nu permite diminuarea PAPm < 35 mmHg, dar facilitează normalizarea rezistenței vasculare pulmonare la < 240 dynes/s cm-5 și funcției ventriculare 9. **MELD** exceția este absolut necesară la pacienți cu HTPP cu severitatea moderată (PAPm ≥ 35 mmHg) la care tratamentele permit diminuarea PAPm < 35 mmHg și rezistenței vasculare pulmonare < 400 dynes/s cm-5 |

# **C.2.5.3 Tratamentul chirurgical**

## **C.2.5.3.1 Prelevarea hepatică de la donatorul aflat în moarte cerebrală**

|  |
| --- |
| **Caseta 50.**  Prelevarea hepatică, de obicei parte a prelevării multiorgan, reprezintă etapa premergătoare transplantului hepatic şi are ca obiectiv furnizarea unei grefe hepatice cât mai bune în condiţiile preexistente legate de donator. Donatorii care fac obiectul prelevării hepatice pot fi donatori aflaţi în moarte cerebrală cu activitate cardiacă prezentă sau donatori aflaţi în stop cardiac (“non-hearth-beating donors”). Prima grupă de donatori este cea mai frecventă şi este unanim aceptată de majoritatea centrelor.  În funcţie de stabilitatea donatorului există trei variante tehnice folosite mai frecvent: prelevarea rapidă – folosită în cazul donatorilor instabili, o variantă intermediară – cea mai frecvent folosită şi tehnica clasică – constă în disecţia extensivă a structurilor înainte de perfuzarea cu soluţie de prezervare (nu e folosită frecvent pentru că pretează la ischemia ficatului prin torsiunea pediculilor).  În protocolul clinic respectiv am decis a descrie tehnica intermediară de prelevare, precum ca cea mai utilizată tehnică. |

**Tabelul 13.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pregătirea sălii de operaţie** | Este necesară dotarea sălii de operaţie cu aparatajul şi instrumentariul necesar (Anexa 2). Dat fiind faptul prelevării hepatice în diferite spitale (raionale, municipale), şi dotarea de diferit nivel ale acestora, există necesitatea formării unor truse de instrumente şi material pentru prelevare de organe (Anexa 3), pregătite în permanenţă, disponibile echipei de transplant.  La sosirea echipei de transplant, se pregăteşte sala de operaţie cu amenajarea meselor sterile, instrumentariul, verificarea aparatajului, transportarea donatorului în sala de operaţie, pregătirea chirurgilor. |
| **Pregătirea donatorului către operaţia de prelevare** | Pozitia donatorului pe masa de operaţie este în decubit dorsal în uşoară extensie, pentru o mai bună expunere a viscerelor abdominale. În timpul poziţionării donatorului, se urmăreşte cu atenţie morfologia tegumentelor cu vizualizarea de eventuale cicatrici postoperatorii, hematoame, deformări, răni, zonele de vătămare, cancer de piele, etc. După prelucrarea sanitară a tegumentelor donatorului se efectuiază dezinfectarea tegumentară, se face de la nivelul mandibulei până la nivelul treimii medii a coapselor, izolarea cu câmpuri sterile lăsând vizibile simfiza pubiană şi incizura suprasternală, lateral se fixează câmpurile la nivelul liniei axilare anterioare.  Este necesar de aplicat sistemul de încălzire a corplui donatorului atât preoperator cât şi în timpul prelevării de organe, pentru a evita dereglările de coagulare. |
| **Tehnica chirurgicală a prelevării hepatice** | |
| **1.Abordul (laparotomia)** | Abordul se face printr-o incizie xifo-pubiană completată ulterior de o sternotomie mediană; sternotomia este urmată de deschiderea pericardului pentru obţinerea unei mai bune deschideri a plăgii de sternotomie şi, în cazul în care nu se recoltează cordul, pentru expunerea adecvată a venei cave inferioare intrapericardice.  După efectuarea laparotomiei şi sternotomiei se montează retractoarele abdominale (OmniTrack sau Thompson) care oferă un câmp vizual larg şi stabil pe parcursul operaţiei, ceea ce asigură evitarea de leziuni a organelor, eficacitate şi rapiditatea intervenţiei.  Iniţial se efectuiază laparotomia xifopubiană cu hemostază pe parcurs, ligaturarea venei ombelicale (ligamentul rotund), electrocauterizarea ligamentului falciform până la venele hepatice.  Inspecţia cavităţii abdominale poate evidenţia leziuni hepatice sau hematoame retroperitoneale în cazul în care moartea cerebrală este de cauza traumatică sau poate evidenţia malignităţi ale viscerelor abdominale sau posibile cauze de sepsis intraabdominal (de ex. un volvulus sigmoidian cu necroza parietală descoperit intraoperator, reprezintă o contraindicaţie pentru prelevarea hepatică). |
| **2. Inspecţia cavităţii abdominale** | Se efectuiază inspecţia minuţioasă a cavităţii abdominele cu evaluarea potenţialelor afecţiuni. Importanţa majoră o are efectuarea inspectiei ficatului care trebuie facută cu mare atenţie, după mobilizarea lobului stâng hepatic şi după secţionarea micului epiploon (de ex. un nodul de lob caudat descoperit cu ocazia unei prelevări, necesită ablaţia acestuia pentru efectuarea unui examen histopatologic extemporaneu).  Evaluarea macroscopică a ficatului este foarte importantă din punctul de vedere al consistenţei şi aspectului; o consistenţă crescută a ficatului poate fi întâlnită în cazul unei hiperhidratări, circumstanţă des întâlnită la pacienţi cu episoade frecvente de hipotensiune; un aspect fin granular poate defini existenţa unei hepatopatii, aceasta necesitând efectuarea unei biopsii hepatice; o coloraţie hepatică mai închisă poate atrage atenţia asupra unui moment de hipotensiune al donatorului sau chiar asupra iminenţei unui stop cardiac, putând necesita măsuri specifice anestezice sau accelerarea prelevării; o coloraţie hepatică cu tentă gălbuie ridică suspiciunea prezenţei unei steatoze, aceasta necesitând biopsie hepatică şi examen histopatologic extemporaneu – steatoza grefei hepatice aduce un risc suplimentar de non-funcţie primară, steatoza macroveziculară fiind o contraindicaţie pentru prelevare; între 10 şi 30% steatoza poate fi acceptabilă pentru un ficat marginal, unele centre acceptând şi procente până la 60%.  Despre calitatea ficatului şi posibilitatea de prelevare sau nu al acestuia – este informat Centrul unde va fi ulterior transplantat pentru pregătirea recipientului către operaţie. |
| **3. Toracotomia** | După inspecţia ficatului, acesta se protejează cu un câmp de tifon umezit cu ser cald. Se realizează sternotomia prin incizia tesuturilor moi pe linia mediană cu 1-2 cm superior de manubriu până la incizia laparotomiei. Cu degetul (indexul) se pătrunde în planul retrosternal, utilizând o bridă metalică bontă. Cu ajutorul unui conductor se trece retrosternal ferestrăul Gigli cu realizarea sternotomiei.  Se utilizează ceara sterilă, electrocauterul pentru hemostaza din marginile sternului. |
| **4. Examinarea elementelor ligamentului hepatoduodenal** | O atenţie deosebită trebuie acordată vascularizaţiei arteriale hepatice, variante anatomice de vascularizaţie arterială putând fi întâlnite în 23-45% din cazuri. Cunoaşterea acestor variante este obligatorie (atât ca traiect cât şi ca număr), interceptarea accidentală a unei surse de vascularizaţie arterială poate compromite integritatea grefei hepatice. |
| **5. Prelevarea hepatică propriu-zisă** | Începutul prelevării propriu-zise este reprezentat de colecistectomie, urmată de disecţia şi ligatura coledocului cât mai distal, cu secţionarea lui proximal de ligatură. Mobilizarea lobului hepatic stâng, se identifică şi ligaturează arterele pilorică şi gastroduodenală; este recomandată păstrarea cât mai lungă a bontului de arteră gastroduodenală (aceasta permite la momentul transplantului verificarea fluxului sangvin prin artera hepatică sau detrombozarea acesteia prin bontul de gastroduodenală în cazul survenirii acestei complicaţii). În continuare se identifică şi ligaturează arterele gastrică stângă şi splenică, evidenţiându-se trunchiul celiac; o disecţie prea amanunţită a trunchiului celiac în acest moment poate duce la sângerări neplăcute, consecutiv lezării arterelor diafragmatice ce au originea la baza trunchiului celiac. Se evidentiază aorta la nivel infradiafragmatic prin secţionarea sau disocierea pilierului diafragmatic drept. Disecţia circumferenţială a aortei la acest nivel este de preferat să fie facută sub control digital pentru a depista înainte de a leza o arteră vertebrală prezentă pe faţa posterioară a aortei. Lăţuirea aortei infradiafragmatice are ca scop izolarea viscerelor abdominale ce urmează a fi prelevate, în vederea perfuzării lor într-o circulaţie izolată, după momentul “cross-clamping-ului”. |
| **6. Pregătirea perfuziei cu soluţie rece de conservare** | Înainte de perfuzie se pregăteşte soluţia de conservare de organe. Cea mai utilzată este soluţia de Custodiol, histidină-triptofan-ketoglutarat (HTK), păstrată în frigider sau în caseta de gheaţă a cutiei de transport. La fel se pregăteşte gheaţa, prin mărunţirea în condiţii sterile a acesteia. Gheaţa reprezentată de pungi de plastic cu soluţie NaCl 0,9% sau Ringer păstrate în cutia de transport.  Se canulează vena mezenterică inferioară, controlând supramezocolic prezenţa canulei la nivelul venei porte – în caz contrar se disecă şi se eliberează pe o distanţă mai mare vena mezenterică inferioară căutând a se orienta canula mai medial la o reintroducere în aceasta. O alternativă la canularea venei porte *via* vena mezenterică inferioară este canularea venei porte în porţiunea sa supraduodenală sau prin intermediul venei mezenterice superioare. După canulare se verifică permeabilitatea canulei aspirând şi injectând pe aceasta un bolus (“flush”) de ser fiziologic. O sângerare de la nivelul zonei de canulare a aortei poate fi explicată de prezenţa pe faţa posterioară a acesteia a unei artere lombare care trebuie, deasemeni, identificată şi ligaturată. Se evidentiază vena cavă inferioară la nivelul formării ei din cele doua vene iliace comune. Se administrează sistemic un bolus de heparină (300 UI/kg corp).  Urmează momentul “cross-clamping-ului” reprezentat de oprirea cordului prin:   1. Clamparea aortei infradiafragmatice (ligatura) 2. Perfuzarea organelor abdominale cu soluţie de prezervare rece prin canulele plasate în portă (1ml/g ţesut hepatic) şi aortă (3 ml/g ţesut hepatic) sau după alţi autori cu 2 l soluţie de prezervare pe portă şi 5 l soluţie pe aortă 3. Secţionarea venei cave inferioare juxtacardiac în porţiunea ei intrapericardică şi la nivel infrarenal 4. Refrigerarea viscerelor abdominale prin umplerea cavităţii abdominale cu gheaţă sterilă 5. Se plasează o pensă pe rădacina mezenterului (în cazul în care nu se prelevează intestin).   Dupa “cross-clamping” se procedeaza la detaşarea piesei de hepatectomie totală în bloc cu patch diafragmatic, cu vena cavă inferioară retrohepatică prin secţionarea circumferenţială a acesteia juxtacardiac şi apoi infrahepatic deasupra ostiilor venelor renale; se secţionează vena portă cu pastrarea unui fragment venos cât mai lung ataşat grefei; se disecă trunchiul celiac până la originea sa aortică recoltându-se în bloc cu patch aortic.  Se disecă aorta infrarenală prin ligatura şi secţionarea arterei mezenterice inferioare şi se disecă circumferenţial cât mai aproape de bifurcaţia acesteia. La acest nivel se canulează aorta după ligatura distală, verificând permeabilitatea canulei prin aspirare şi injectare a unui bolus de ser fiziologic. |
| **Variantele de prelevare hepatică** |  |
| **1. Prelevarea rapidă** | Prelevarea rapidă este tehnica folosită de elecţie în cazul donatorilor instabili, obiectivul acesteia fiind canularea cât mai rapidă a aortei şi a venei porte, asigurând perfuzarea organelor cu soluţie de prezervare chiar şi în condiţiile unui stop cardiac. În măsură în care stabilitatea donatorului permite sunt ligaturate înainte de *cross-clamping* şi arterele gastroduodenală, splenică şi gastrică stângă. Disecţia elementelor pedicolului hepatic va fi făcută după momentul *cross-clamping*-ului.  O variantă de prelevare rapidă este şi aceea în care se canulează şi se perfuzează cu soluţie de prezervare exclusiv aorta, după unii autori, această variantă neprejudiciind integritatea grefei hepatice. Studii ulterioare susţin superioritatea perfuzării pe aortă şi pe vena portă faţă de perfuzarea doar pe aortă. |
| **2. Prelevarea după tehnica clasică** | Prelevarea după tehnica clasică se face în cazul donatorilor stabili şi constă în disecţia extensivă a structurilor în etapa premergătoare “cross-clamping-ului”. Avantajele acestei tehnici ar fi că micşorează perioada de ischemie rece a grefei prin scurtarea timpului operator începând de la momentul “cross-clamping-ului” şi scurtarea timpului de “back-table”. Dezavantajul metodei ar consta în faptul că pretează la riscul de ischemie a grefei prin torsiunea pediculilor vasculari. |
| **3. Prelevarea de la donatori cu oprire cardiacă – “non hearth-beatng donors”** | Prelevarea de la donatori cu oprire cardiacă – “non hearth-beatng donors” se face cu rezultate bune dacă aceasta se petrece ăn maxim *35 minute* de la instalarea opririi cardiace. Se introduce prin abord femural un cateter prin care organele sunt perfuzate cu ser fiziologic, ulterior cu soluţie de prezervare. Cateterul are 2 balonaşe care se umflă în aortă suprahepatic şi infrarenal pentru a perfuza izolat organele ce urmează a fi prelevate. Controlul radiologic al poziţiei cateterului este recomandat. *Outflow*-ul este asigurat printr-un cateter introdus prin abord femural în vena cavă inferioară. Simultan, refrigerarea cavităţii peritoneale se poate face printr-un cateter introdus la acest nivel. Prelevarea se face cât mai rapid, organele urmând a fi perfuzate “ex-situ” cu soluţie de prezervare.  O alternativă la această tehnică este o tehnică asemănătoare tehnicii rapide cu canulare exclusiv aotică, clamparea aortei făcându-se la nivelul crosei aortice sau infradiafragmatic în funcţie de realizarea sau nu a sternotomiei mediane. Calitatea grefelor provenite de la donatori în stop cardiac este comparabilă după unii autori cu cea a grefelor provenite de la donatori în moarte cerebrala. |
| **4. Prelevarea cu *split liver* “in-situ”** | Prelevarea cu *split liver* “in-situ” este folosită atunci când se doreşte împărţirea ficatului între doi receptori, cel mai frecvent un adult şi un receptor pediatric, respectiv împărţirea făcându-se în segmente 2-3 şi restul ficatului sau segmente 2-3-4 şi restul ficatului. Împărţirea “in-situ” presupune separarea fragmentelor hepatice înainte de “cross-clamping”. |
| **5. Prelevarea cu *split liver* “ex-situ”** | Prelevarea cu *split liver* “ex-situ” constă în recoltarea ficatului în întregime şi împărţirea sa pe “back-table”. Trebuie menţionat faptul că există variante de vascularizaţie arterială favorabile împărţirii ficatului cum ar fi cele în care există două artere hepatice, din trunchiul celiac şi din gastrică stângă de tip terminal sau din artera mezenterică superioară şi din artera gastrică stangă. |
| **6.Prelevarea în bloc ficat-pancreas** | Prelevarea în bloc ficat-pancreas se face prin ridicarea în bloc a celor două organe cu patch aortic de trunchi celiac şi artera mezenterică superioară, după mobilizare prealabilă şi după “cross-clamping” cu separarea ulterioară pe “back-table”; în acest caz nu se ligaturează artera splenică. |
| **7. Prelevarea în bloc ficat-intestin** | Prelevarea în bloc ficat-intestin presupune iniţial lavajul intestinului pe o sondă nazo-jejunală cu o soluţie salină cu antibiotice; se staplează cât mai aproape de unghiul Treitz jejunul, marcându-se cu un fir de sutură pentru orientare ulterioară, se secţionează mezocolonul transvers şi se interceptează vascularizaţia colonului drept, pancreasul este separat de vena portă şi de vena mezenterică superioară prin transsecţiune la nivelul istmului pancreatic – în cazul donatorului instabil sepărarea de pancreas se poate face pe “back-table”. Staplarea ileonului trebuie făcută cât mai târziu pentru a permite evacuarea cât mai completă a conţinutului intestinal în colon. Ridicarea piesei de hepatectomie şi enterectomie se face cu patch aortic de trunchi celiac şi artera mezenterică superioară – *patch Carell* – care poate fi prelungit pe “back-table” cu un grefon iliac prelevat de la donator. O disectie “in-vivo” a hilului hepatic e recomandată de unii autori, identificând variantele anatomice arteriale şi scurtând consecutiv timpul de “back-table” destinat separării organelor. |
| **Prelucrarea grefei hepatice pe „back-table”** | După recoltare, ficatul este perfuzat “ex-vivo” pe “back-table” cu soluţie de prezervare pe ostiul trunchiului celiac şi pe vena portă şi se efectuează un lavaj al căii biliare, decolorarea uniformă a parenchimului hepatic şi efluxul de soluţie de prezervare limpede prin venele suprahepatice sunt martori ai unei irigări corecte şi suficiente a parenchimului hepatic cu soluţie de prezervare. Excesul de tesut conjunctiv şi diafragmul solidar cu grefa hepatică sunt îndepărtate deasemeni pe “back-table”.  Vena cavă inferioară este preparată în vederea anastomozării; iniţial modalitatea de anastomoză a cavei era prin interpoziţie, termino-terminală; o alternativa mai nouă de anastomoză este cea cavo-cavo termino-laterală cu extremitatea cranială a cavei donatorului – “pigy-back tehnique” o variantă a acesteia fiind şi anastomoza latero-laterală între cava receptorului şi cava donatorului după închiderea celei din urmă la cele 2 capete – tehnica Belghitti; ultima modalitate de anastomoză cavo-cavă şi cea mai răspândită în prezent este cea prin triangulaţie (sau cavoplastie), care asigură un *outflow* optim.  Se prepară elementele pediculului hepatic în vederea anastomozării; se verifică etanşeitatea venei porte şi a arterei hepatice.  În cazul unor *variaţii anatomice ale arterei*, se apelează la artificii tehnice de reducere a partenerului anastomotic arterial la un singur traiect arterial de dimensiuni convenabile. În cazul unei artere hepatice drepte din artera mezenterică superioară se poate anastomoza patch-ul aortic de trunchi celiac la patch-ul aortic al arterei mezenterice superioare sau se pot anastomoza fără a secţiona puntea de ţesut aortic care le separă – în acest caz, porţiunea distală a arterei mezenterice superioare va fi anastomozată cu artera hepatică a receptorului. Artera hepatică dreaptă mai poate fi anastomozată termino-terminal la bontul de arteră gastro-duodenală sau la cel de arteră splenică, având în acest caz ca partener anastomotic cu artera hepatică a receptorului, patch-ul aortic de trunchi celiac. Într-o manieră similară se anastomozează patch-urile aortice de trunchi celiac şi de arteră mezenterică dacă în plus faţă de artera hepatică dreaptă din artera mezenterică există şi o arteră hepatică stângă din arteră gastrică stângă. În cazul existenţei unei artere hepatice stângi cu originea iîn artera gastrică stangă anastomoza se face ca în cazul anatomiei modale, între patch-ul aortic de trunchi celiac şi artera hepatică a donatorului.  În cazul în care artera hepatică a receptorului nu furnizează un flux sangvin acceptabil ficatul se poate vasculariza prin interpoziţia unui grefon arterial (artera iliacă de la receptor) între patch-ul de trunchi celiac al grefei şi aorta receptorului, la nivel infrarenal.  După efectuarea preparării grefei hepatice pe “back-table”, ficatul este ambalat în saci sterili de polipropilenă. Prima pungă este umplută cu soluţie rece de prezervare, astfel încât ficatul să fie acoperit complet cu soluţie, punga se închide prin răsucirea acesteia, fiind lipsită de aer în interior, se leagă bine. Această pungă este plasată în a doua pungă care este umplută cu soluţie NaCl 0,9% sau Ringer lactat rece, astfet încât prima pungă să fie complet acoperită, se închide bine, fără aer şi legată (punga a doua poate să şi nu conţină lichid – fiind uscată). Acestea se plasează în a treia pungă uscată, fără aer, care deasemenea se leagă bine, se înfăşoară cu un cearşaf steril. În cele din urmă organul este plasat într-un conteiner frigorific, ce conţine gheaţă (nesterilă), caseta este bine închisă şi pregătită către transportare. |
| **Prelevarea arterelor şi venelor** | Forte important, în timpul prelevării de organe, este şi prelevarea vaselor sanguine în scopul utilizării acestora pentru reconstrucţii vasculare a grefelor la recipient sau utilizate la alţi pacienţi. Cel mai des utilizate în prelevare sunt vasele iliace (artera şi vena iliacă comună, internă şi externă), însă pot fi prelevate şi artera şi vena subclaviculară, artera brahială, radială, vesele membrelor inferioare etc. Acestea trebuie recoltate cu maximă prudenţă, fără leziuni ale peretelui vasului, pentru a oferi grefe vasculare de calitate.Vasele prelevate sunt plasate într-un conteiner steril umplut cu soluţie rece de prezervare şi plasat în două pungi de polipropilen sterile. Acestea sunt păstrate în frigider la temperatura de 4oC timp de 30 zile. |
| **Transportarea grefei hepatice** | Grefa hepatică se transportă într-un container frigorific, în gheaţă, în Centrul în care urmează să se efectueze transplantul hepatic. Este de preferat ca perioada de ischemie rece (intervalul dintre “cross-clamping” şi finalizarea anastomozelor cavo-cavă şi porto-portală cu declamparea acestora) să nu depăşească 12 ore, prelungirea sa peste această valoare putând aduce prejudicii calitatii grefei hepatice. |
| **Îngrijirea corpului donatorului post-prelevare** | Închiderea organismului donatorului este ultimul pas în chirurgia prelevării de organe. Se necesită a îndeplini următoarele etape:   * Înlăturarea lichidului rezidual din organismul donatorului * Se exeminează pentru ultima dată organele rămase ale cavităţii toracice şi abdominale * Umplerea cavităţilor cu material absorbant * Închiderea toracelui şi abdomenului cu suturi trainice pentru a evita scurgerile de lichide în timpul transportului şi Ceremoniei funerare ulterioare * Laparorafie şi toracorafie pe straturi anatomice cu suturi separate, urmând aceleaşi reguli a unei operaţii obişnuite * Suturarea cu acurateţe a pielii (de preferinţi sutură intradermică) |

**Notă:** Suturarea plăgii donatorului se efectuează cu respect pentru organism, familia donatorului şi respectul de sine a chirurgilor operatori.

## **C.2.5.3.2 Transplantul hepatic cu ficat întreg**

**Tabelul 14.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Poziționarea** | Pacientul este în decubit dorsal în ușoară extensie. Trebuie să avem un cateter central un cateter urinar, TED ciorapi, un pad diatermie, și huggers Bair. |
| **Prelucrarea cîmpului operator** | Prosoape curate vor fi stabilite în fața pacientului, de-a lungul părțile laterale și pe genunchi a pacientului. Dezinfectarea tegumentelor se face cu Betadine timp de 10 minute de la nivelul mandibulei pînă la nivelul treimei medii a coapselor, în cazul unui pacient alergic la iod, hibiscrub va fi folosit ca o alternativă. La finalizarea prelucrarii, două cîmpuri sterile vor fi utilizate pentru a usca zona. Zona va fi apoi prelucrată cu iod pe baza de alcool, și izolată cu cîmpuri sterile. |
| **Incizia și explorarea** | Incizia va fi efectuată în jos, prin straturile de mușchi, iar peritoneul golit de orice conținut ascitic folosind aspiratorul. Expunerea cu ajutorul unor departatoare eficiente este esentială, asigurînd confortul chirurgului si evitand complicatiile tehnice si/sau sîngerarile severe.  **Reconstrucția fluxului sanguin prin vena cavă**  În cadrul transplantului cu ficat întreg, pentru reconstrucția fluxului sanguin prin vena cavă se pot utiliza diferite tehnici chirurgicale care pot fi sistematizate în 2 grupe:   1. Tehnica standart sau convențională, în care hepatectomia la receptor se realizează în bloc cu vena cavă retrohepatică. 2. Tehnica piggyback cu prezervarea venei cave la receptor, în diferite variante tehnice ce constau în realizarea anastomozei cavo-cave în maniera latero-laterală (Belghiti-1992), sau prin cavoplastie (triangulație) |
| **Tehnica standart sau convențională** | |
| **Indicatiile:** | * Anomaliile anatomice a venei cave (agenezie, fibroza venei cave) * Vena cava inconjurată de lobul caudat hipertrofiat * disecția dificilă, sangeroasă a aderențelor dintre ficat si fața anterioară a venei cave retrohepatice * Sindromul Budd-Chiari * TIPS-ul migrat superior (la nivelul venei cave inferioare suprahepatice sau atriul drept) * Tumorile hepatice maligne situate in vecinatatea venei cave inferioare * Transplantul Domino |
| **Hepatectomia recipientului** | Disecția pediculului hepatic este pril timp al hepatectomiei si are drept scop identificarea elementelor vasculare si biliare. Se sectioneaza si se ligatureaza artera hepatica si calea biliara principal, cat mai aproape de ficat, pentru a conserva o lungime utilizabila maxima. Disectia ductului hepatic comun trebuie sa pastreze circulatia pericolidociana. Dupa disectia arterii hepatice si a căii biliare , vena porta se schelitezeaza mai usor. Se mobilizează ficatul prin secțioanarea ligamentelor de susținere.  Urmează, mobilizarea pe circumferința a venei cave infrahepatice, deasupra locului de implantare a venelor renale. Se disecă partea dreaptă a venei cave retrohepatice la nivelul spațiului retroperitoneal, identificîndu-se glanda suprarenala dreaptăși se sectionează ligamentul hepatocav sau ligamentul lui Makuuchi expunînd vena hepatică dreaptă. Se eliberează vena cava progresiv spre stanga, prin disecție digitală, avînd grijă la venele colaterale posterioare , care drenează spațiul retroperitoneal în vena cava inferioară. Prin tracționarea spre dreapta a sectorului lateral stang și a lobului caudat se finalizează mobilizarea ficatului.  După clamparea si secționarea venei cave inferioare infra și suprahepatice (cît mai aproape de ficat astfel ca să se formeze un orificiu comun între vena cava și venele hepatice), ficatul este scos din cavitatea abdominală. Se realizează hemostaza zonei retrohepatice restante |
| **Implantarea de ficat donator** | Homo grefa este scoasă de la gheaţă şi plasată în loja hepatică, fiind învelite în comprese umede și reci (0 grade C)  Prima anastomoză se realizează între cele 2 vene cave, la nivelul suprahepatic . A doua anastomoză se realizează la nivelul cavei infrahepatice. Anastomozele se efectuează termino-terminal, cu surjet de Prolen 4-0 sau 3-0, prin afrontare ideală endoteliu la endoteliu, prin eversarea peretelui venos.  În timpul efectuării continuității venei cave, grefa este lavată prin vena porta , cu 500-750ml soluție rece de albumină 5% sau sol Ringher, cu scop de indepartare soluției de conservare, cu conținut mare de potasiu. Urmează realizarea anastomozei porto-portale și anastomozei arteriale.  Revascularizarea ficatului se poate efectuaîn mai multe moduri, anterograde, simultană si secvențională. Iniîial se realizează reperfuzia portal (declamparea venei cave suprahepatice, a venei cave infrahepatice și apoi declamparea portei), urmată de efectuarea anastomozei arteriale și declamparea arterei hepatice. |
| **Dezavantajele acestei metode** | * Disecția retrocavă este insoțită de hemoragii grave la nivelul spațiului retroperitoneal * In faza anhepatica, se produce o scadere dramatică a intoarcerii venoase la cord ce duce la instabilitate hemodinamcă, tulburări metabolice și diminuarea fluxului renal * Hipertensiunea portală produce hiperemia și edem in spațiul splanhnic |
| **Tehnica PIGGYBACH-prezervarea venei cave retrohepatice native.** | Aceasta tehnică se realizează prin conservarea venei cave retrohepatice la receptor în timpul hepatectomiei totale , dar nu se reușește întotdeauna menținerea intoarcerii venoase la cord pe toata durata fazei anhepatice. Uneori este nevoie de clampare laterala, alteori totala a venei cave inferioare. Initial tehnica se asociază de rutina bypass-ul veno-venos, ca ulterior acesta sa fie inlocuit treptat de suntul porto-cav termino-lateral (eficient daca fluxul venos prin cava este pastrat )  **Avantajele:**  - stabilitatea hemodinamica intraoperatorie  - reducerea afectarii renale  - scaderea necesarului de lichide si produsi de sange  - diminuarea edemelor periferice si a trombozelor venoase profunde  - timpuul scurt de efectuare a anastomozei |
| **Variante tehnice** |  |
| - **Tehnica piggybach clasică** | **Tehnica**  Primii paşi sunt identici cu cei din tehnica standart descrisa anterior:  - incizia tip ,,Mercedes“ sau in ,,Crosa”;  - se diseca initial pedicolul hepatic si se sectioneaza artera hepatica si calea biliara;  - scheletizarea portei pe o lungime 10cm;  - mobilizarea ficatului prin sectionarea ligamentelor de sustinere.  Din acest moment tehnica difera:  -Se realizeaza separarea ficatului de fata anterioara a venei cave retrohepatica, prin sectionarea intre ligature a venelor hepatice acesorii;  - eliberarea ficatului progreseaza dinspre dreapta spre stanga si de jos in sus, cu evidentierea venei hepatice drepte. Daca aceasta vena nu va participa la anastomoza poate fi sectionata si suturata. Sectionarea ei va facilita evidentierea venei hepatice medii si stangi si eliberarea lobului caudat prin sectionarea venelor spiegeliene. Prin setionarea venei porte si ridicarea ficatului, disectia lobului caudat se poate face mai simplu. Daca vena hepatica dreapta trebuie conservata , disectia ulterioara a ficatului poate impune sectionarea precoce a venei porte;  - ficatul este indepartat dupa clamparea venelor hepatice;  - se efectueaza hemostaza in loja hepatica si se prepara artera hepatica si vena porta in vederea anastomozelor;  - se scoate ficatul de la gheata si se caluleaza din acest moment timpul de ischemie calda;  - se iau masuri de menţinere a grefei la temperaturi scazute pentru a atenua conscintele ischemiei calde;  - se inepe anastomoza cavo-cava, latero-terminala, intre orificiul comun obtinut prin unirea a doua vene hepatice (dreapta si medie, medie si stanga) de la receptor cu vena supra hepatica a donatorului; sau prin unirea celor trei vene hepatice ale receptorului cu vena cava suprahepatica a donatorului;  - in timpul realizarii anastomozei grefa este spalata prin vena porta cu solutie rece de albumina 5%  - se implantează ficatul efectuând conexiunile portală, arterială şi biliară. Mobilitatea grefei este redusă prin fixarea ligamentului rotund la diafragm  **Dezavantajele tehnicii piggyback clasică**  La folosirea a doua vene hepatice, exista riscul dezvoltarii sindromului Budd-Chiari. Acest risc scade daca se folosesc cele trei vene hepatice, dar in acest caz se impune cele mai multe ori clamparea totala a venei cave |
| **Tehnica Belghiti** | **Tehnica**   * In aceasta metoda nu sunt folosite pentru anastomoza venele hepatice ale receptorului, acestea fiind saturate cu surjet tip Prolen. * Vena cava a donatorului este suturata pe back-table atat la extrimitatea infrahepatica cat si la cea suprahepatica si este sectionata longitudinal, pe fata posterioara pe o lungime de 8-10cm. * Se clampeaza lateral vena cava inferioara la receptor. * Se practica aceeasi cavotomie larga si la nivelul fetei anterioare a venei cave retrohepatice a receptorului; * Se realizeaza o singura anastomoza cavo-cava, latero-lateral cu doua surjeturi de tip Prolen 4-0 sau 5-0 |
| **Tehnica prin cavoplastie sau triangulaţie** | Diferenta intre cele doua tehnici, piggyback clasica si prin cavoplastie consta in forma triunghiulara a ultimei anastomose, avand varful situat inferior si baza superior.  **Indicatiile**   * Poate fi aplicata la majoriitatea pacientilor * In cazul folosirii TIPS-ului pretransplant; * In retransplant; * Venelor hepatice friabile * Sindromul Budd-Chiari * Grefei de la un transplant Domino   **Avantajele**   * Metoda este asociata cu o rata foarte mica de complicatii; * Ofera posibilitatea unei anastomose de dimensiuni ajustabile ( se anuleaza impactul discrepantei dintre dimensiunile donatorului si recipientului) si eliminand kinking-ul grefei in jurul cavei   **Tehnica operatorie**   * La receptor acest lucru se realizeaza prin unirea celor trei vene hepatice, urmata de sectionarea longitudenala (6-8cm) a peretelui anterior al venei cave inferioare, obtinand astfel o deshidere triunghiulara; * Pe back table, se creaza acelasi triunghi (dimensiuni comparabile) la nivelul venei cave a donatorului printr- cavotomie longitudenala situate pe peretele posterior, pornind de la extremitatea suprahepatica * Anastomoza cavo-cava se realizeaza prin trei surjeturi de tip prole: lateral drept, lateral stâng si superior; * Pe parcursul efectuării anastomozei vena cava este clampată de cele mai multe ori complet |
| **Anastomoza arteriala** | Anastomoza arteriala depinde foarte mult de anatomia extrahepatica a arterei hepatice atat la donator, cat si la receptor.  **Variantele anatomice ale arterei hepatice la donator**  Cea mai fregventa reconstructie arteriala se datoreaza arterei hepatice drepte, ram accesor sau ram de substitutie, cu origine in artera mezinterica superioara. Exista 2 metode de reconstructie:   1. Recoltarea trunchiului celiac si a arterei mezenterice superioare cu path de aorta. 2. Realizarea anastomozei intre artera hepatica dreapta (accesorie sau de substitutie) si capatul proximal al arterei splenice sau si capatul proximal al arterei gastro-duodenale. |
| **Recoltarea trunchiului celiac si a arterei mezenterice superioare cu path de aorta.Tehnica** | Se realizeaza o anastomoza facila, larga intre cele doua patch-uri de aorta, conectandu-se artera hepatica dreapta (prin intermediu arterei mezenterice superioare) cu artera hepatica comuna (prin intermediu trunchiului celiac). Capatul distal al arterei mezinterice superioare va fi folosit pentru anastomoza cu artera receptorului.  Realizarea anastomozei intre artera hepatica dreapta (accesorie sau de substitutie) si capatul proximal al arterei splenice sau si capatul proximal al arterei gastro-duodenale.  **Tehnica:** anastomoza cu artera hepatică a receptorului se efectuează la nivelul trunchiului celiac, cu patch de aortă de la donator |
| **Variantele anatomice ale arterei hepatice la receptor** | **Tehnica de refacere a inflow-ului arterial**la nivelul grefei trebuie adaptată fiecărui caz în parte, în funcţie de anomaliile vasculare (de la donator cât şi de la receptor), de dimensiunile, calitatea vaselor şi fluxul arterial la receptor.  Locul de implantare a arterei donatorului la nivelul arterei receptorului este diferitîn funcţie de diametrul vasului, calitatea peretelui şi fluxul arterial:   * la nivelul bifurcaţiei arterei hepatice proprii în cele două artere dreaptă şi stângă (pentru a realiza o gură de anastomoză mai mare se face o plastie din cele două ramuri cunoscută sub denumirea de pseudo-patch Carrel); * la nivelul arterei hepatice comune, în porţiunea distală, la nivelul emergenţei arterei gastro-duodenale (realizarea pseudopatch-ului Carrel). * la nivelul arterei hepatice comune, proximal (eventual după ligatura arterei splenice, pentru a optimiza fluxul arterial); * la nivelul arterei splenice (dacă artera hepatică nu poate fi folosită, datorită chemoembolizării sau aterosclerozei) sau în cazul splenomegaliei pentru a evita fenomenul de „furt"; * la nivelul arterei hepatice drepte, de substituţie (ram din artera mezenterică superioară) când are un calibru şi un flux eficient. In cazul acestei anomalii arteriale, dacă artera hepatică comună sau proprie nu există, sau nu se pretează la anastomoză, se preferă (în locul arterei hepatice dreapte de substituţie) implantarea arterei hepatice a donatorului în aortă.   O tehnică specială de revascularizare arterială a grefei hepatice o reprezintă implantarea arterei hepatice la nivelul aortei („arterial conduit"), infrarenal sau supraceliac, fie direct, fie prin intermediul unui graft arterial (artera iliacă recoltată de la donator în moarte cerebrală) sau a unei proteze vasculare sintetice, în cazul primei variante (infrarenale), graftul vascular este trecut transmezocolic, anterior de pancreas.  După ce s-a stabilit nivelul la care se realizează anastomoză arterială se alege varianta de anastomoză:   * anastomoza termino-terminala (între artera hepatică (Comună sau proprie) a donatorului şi a receptorului, are avantajul că evită kinking-ul, excesul de lungime şi malpoziţia arterei, iar sutura este facilă datorită congruenţei celor două artere implicate în anastomoză); * anastomoza prin intermediul patchului Carrel ((patch-ul aortic de la nivelul trunchiului celiac la donator) şi a pseudopatch-ului (artera hepatică comună la receptor, la emergenţa arterei gastro-duodenale) permite realizarea unei anastomoze largi, cu risc mic de stenoză. Riscul de kinking datorită excesului de lungime impune poziţionarea optimă a ansamblului arterial la sfârşitul intervenţiei chirurgicale).   Anastomoza arterială se realizează fie prin sutura continuă, fie prinfire separate.  După revascularizarea completă a ficatului, se efectuează intraoperator o ecografie Doppler. Se măsoară indexul de rezistivitate (IR 0,6-0,8) la nivelul arterei hepatice (intra şi extrahepatic) şi se vizualizează aspectul fluxului sanguin la nivelul venelor hepatice (aspect trifazic) şi la nivelul venei porte. Fluxul de sânge la nivelul arterei hepatice (250 ml/min) şi la nivelul venei porte (0,05 1/min) pot fi măsurate cu mare exactitate prin flowmetrie intraoperatorie (HT 312 Flowmeter). |
| Transplantul hepatic cu ficat redus | Se realizează pe back-table prin identificarea şi izolarea elementelor vasculare şi biliare până la nivelul hilului hepatic.  Secţiunea parenchimului hepatic este efectuată printr-o tehnică asemănătoare celei utilizate în rezecţiile hepatice. Se poate obţine o grefă, reprezentând hemificatul stâng sau segmentele 2-3 compatibile cu primitorul pediatric. In general segmentele 2-3 pot fi suficiente pentru un copil cu greutatea între 6-20 kg |
| Timpii operatori în prepararea hemificatului stâng: | -colecistectomie;  -cateterizarea căii biliare principale pentru identificarea convergenţei canalelor hepatice, evitându-se astfel eventualele accidente în caz de anomalii anatomice ale arborelui biliar, în egală măsură aceeaşi atenţie este acordată vascularizaţiei arteriale, artera hepatică stângă trebuind identificată şi izolată, artera dreaptă fiind secţionată la cel puţin un centimetru după bifurcaţie. Orice accident la nivelul vascularizaţiei arteriale se poate solda cu necroza ischemică a sectorului biliar deservit;  -se secţionează apoi canalul hepatic drept la aceeaşi distanţă de un centimetru de convergenţa biliară, cu realizarea unui patch în jurul orificiului canalului hepatic stâng care va permite realizarea unei anastomoze bilio-digestive largi (hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y â la Roux );  -se identifică trunchiul venei porte şi bifurcaţia acesteia cu secţionarea şi ligatura ramului portal drept;  -odată terminat timpul hilar, se prepară vena cavă inferioară prin mobilizarea hemificatului drept şi ligatura venelor hepatice accesorii si a venei hepatice drepte, în acest timp se decide păstrarea lobului caudat cu pediculii aferenţi;  -timpul de secţiune parenchimatoasă se face printr-un plan situat la un centimetru la dreapta planului portal principal. Se realizează perfuzarea grefei astfel obţinute prin intermediul venei porte şi arterei hepatice cu identificarea soluţiilor de continuitate vasculară de la nivelul tranşei hepatice care vor fi suturate la finalul pregătirii grefei se realizează o cavoplastie longitudinală în cazul unei discrepanţe importante faţă de cava inferioară a primitorului;  -Implantarea grefei se face prin realizarea unei anastomoze cavo-cave după maniera „piggy-back" cu aţe tip polipropilene 5-0;  -anastomoze portale între trunchiul portei primitorului şi cel al donatorului cu polipropilene 6-0, arteriale între trunchiul celiac al donatorului şi axul arterial al primitorului cu polipropilene 7-0 sau 8-0;  -anastomoza biliară este de obicei una bilio-digestivă. |
| Timpul operator în realizarea unei grefe cuprinzând **segmentele 2 şi 3** | se face printr-o hepatectomie extinsă la dreapta (trisecţionectomie dreaptă).  -Timpul iniţial este similar cu cel de preparare a hemificatului stâng, cu menţiunea ca elementele vasculare din pedicul sunt disecate şi secţionate dincolo de bifurcaţie spre stânga.  -Elementle vasculare destinate segmentelor 1 şi 4 sunt ligaturate.  -Canalul hepatic stâng este cateterizat şi este identificată incrucişarea cu ligamentul rotund. -Vena cavă inferioară este separată de hemificatul drept şi lobul caudat, secţionându-se vena hepatică stângă cu un patch de cavă inferioară.  -Implantarea acestui tip de grefă se face printr-o anastomoza între vena cavă inferioară a primitorului şi vena hepatică stângă a donatorului prin triangulaţie cu polipropielene 5-0, cea portală este o anastomoza termino-terminală cu polipropilene 6-0 sau 7-0 în funcţie de calibrul vaselor, anastomoza arterială, fie cu axul arterial hepatic al primitorului cu polipropilene 7-0 sau 8-0, fie direct cu aorta prin intermediul unui grefon vascular, iar cea biliară se realizează fie printr-o hepбtico- sau colangio-jejunoanastomoză pe ansă în Y ă la Roux cu fir monofilament resorbabil 7/0 sau 8/0. |
| **Transplantul hepatic cu ficat împărţit** | De la bun început trebuie definite posibilităţile acestei tehnici. în urma procedeului de împărţire rezultă doua grefe care pot fi utilizate în funcţie de planul de clivaj fie pentru un adult şi un copil, fie pentru doi adulţi. Tehnica chirurgicală se poate efectua fie in situ (în momentul recoltării), fie ex situ (pe back-table). |
| Transplantul cu segmente 2 şi 3 („split liver" convenţional) | Tehnica ex situ: împărţirea grefei pe back-table se realizează după cateterizarea şi identificarea elementelor vasculare şi biliare. Disecţia se face cu grijă pentru a nu devasculariza structurile biliare.  După disecţia venei porte până la nivelul bifurcaţiei cu izolarea ramului stâng. în cazul tehnicii, trunchiul portal şi calea biliară principală sunt păstrate pentru grefa dreaptă, iar axul arterial cu patch-vX aortic pentru grefa stângă. Prezenţa vascularizaţiei duble a grefei drepte (existenţa unei artere hepatice drepte accesorii din mezenterica superioară) impune reconstrucţia arterială cu bontul gastro-duodenalei sau splenicei.  Timpul de transecţiune hepatică se realizează pe faţa viscerală plecând de la baza ligamentului rotund într-un plan ce separă segmentele 3 şi 4. Posterior se continuă de-a lungul ligamentului venos până la nivelul venei hepatice stângi. Pe faţa diafragmatică secţiunea se execută la dreapta ligamentului falciform de-a lungul unei linii care pleacă de la confluenţa venelor hepatice dreaptă şi medie, la 1 cm la dreapta fisurii ombilicale, până la nivelul plăcii hilare. Secţiunea se realizează după tehnica uzuală a rezecţiilor hepatice.  Canalul hepatic stâng este secţionat la nivelul plăcii hilare prin tăierea cu bisturiul a ţesutului fibros în care se găseşte canalul biliar pentru segmentele 2 şi 3. Elementele vasculare sunt distribuite după tehnica mai sus amintită.  Această tehnică poate fi modificată în funcţie de criteriile de distribuţie a pediculilor vasculari şi biliari majori. O menţiune specială este atribuită segmentului 4 care iniţial era îndepărtat deoarece se considera că suferă lezări importante ale elementelor vasculare în cursul disecţiei segmentelor 2 şi 3. Mai nou s-a demonstrat ca vascularizaţia duală a acestui segment îi permite utilizarea pentru grefa dreaptă.  Implantarea grefei stângi se face după tehnica piggy-back, cu observaţia ca este necesar realizarea unui drenaj venos adecvat prin anastomoza termino-laterală prin triangъlate realizată între vena hepatică stângă a donatorului şi vena cavă inferioară a primitorului la nivelul orificiului comun al venelor hepatice stângă şi medie cu polipropilene 5-0 cu trei suturi continue corespunzătoare laturilor triunghiului. Anastomoza pуrtala se execută termino-terminal cu polipropilene 6-0 sau 7-0 în funcţie de calibrul vaselor. în caz de discrepanţă de calibru se poate utiliza un grefon venos iliac. Se declampează anastomozele venoase (reperfuzia portala) şi urmează anastomoza arterială fie cu axul arterial hepatic al primitorului cu polipropilene 7-0 sau 8-0 sau direct cu aorta prin intermediul unui grefon vascular [10]. Anastomoza biliară se efectuează printr-o hepatico- sau colangio-jejunoanastomoză (2 sau 3 ramuri în 25% din cazuri)pe ansă în Y â la Roux cu fir monofilament resorbabil 7/0 sau 8/0. Nu trebuie omis faptul ca grefa are axul rotat pre dreapta cu posibilitatea de torsiune şi apariţia sindromului de outflow. Pentru a evita acest lucru se realizează fixarea grefei la peretele abdominal anterior prin intermediul ligamentului falciform sau spaţiul gol de la dreapta grefei este desfiinţat prin utilizarea marelui epiploon sau al colonului transvers. Grefa dreaptă este implantată după tehnica ficatului întreg.  Tehnica in situ: aspectele negative ale tehnicii ex situ (durata mare pe back-table care implică o ischemie rece mare, dar şi posibile leziune de ischemie-reperfuzie) cuplate cu experienţa chirurgicală tot mai mare au condus la împărţirea grefei hepatice la donatorul în moarte cerebrală, dar cu activitate cardiacă.  Avantajele tehnicii sunt: respectarea integrităţii anatomice a grefei, în special a segmentului 4, dar şi realizarea hemostazei la nivelul tranşei hepatice. Un incovenient ar fi creşterea duratei de recoltare, dar în cazul apariţiei instabilităţii hemodinamice, procedura poate fi întreruptă cu conversia la tehnica ex situ.  Tehnica este superpozabilă peste cea ex-situ privind segmentele 2 şi 3, acestea fiind recoltate în bloc cu axul arterial până la trunchiul celiac, vena hepatică stângă, porta stângă şi canalul hepatic stâng.  Canalul hepatic stâng este secţionat la nivelul şanţului ombilical, ramul portal stâng este izolat la bifurcaţia portala. Vena hepatică stângă este izolată şi controlată cu un şnur vascular. Parenchimul hepatic este secţionat fără excludere vasculară, după tehnica rezecţiei hepatice. După heparinizare şi perfuzare cu soluţie de prezervare, se secţionează vena hepatică stângă, porta stângă, artera hepatică dreaptă, iar axul arterial este ridicat până la nivelul trunchiul celiac împreună cu un patch aortic. Grefa dreaptă va rămâne cu vena cavă inferioară, vena portă, calea biliară principală şi artera hepatică dreaptă. Implantarea grefelor se face după tehnica amintită mai sus, cu aceleaşi consideraţii. |
| Transplantul cu ficat împărţit pentru doi adulţi („equal size split liver) | Faţă de split convenţional, prelevarea se face in situ cu obţinerea unei grefe drepte - hemificat drept (segmentele 5, 6, 7şi 8) şi uneia stângi - hemificatul stâng (2, 3 şi 4) în bloc cu lobul caudat. Ca şi drenaj venos, grefa dreaptă va avea vena hepatică dreaptă, iar cea stângă venele hepatice medie şi stângă.  Un alt aspect important al acestei tehnici este volumul hepatic al celor două grefe hepatice, având în vedere ca cele două grefe vor fi destinate unor adulţi şi distribuţia aproximativă 60% pentru grefa dreaptă şi 40% pentru cea stângă, primitorii vor trebui sa fie de talie mică pentru a-şi asigura un raport mai mare de 0,8 sau chiar 1, aşa cum a propus Tanaka.  Tehnica  -colecistectomia;  -secţionarea calei biliară principală şi explorarea pentru a apoi evidenţiera eventualelor anomalii anatomice.  -Timpul hilar constă în identificarea şi disecţia atentă a elementelor vasculare şi biliare cu aceeaşi menţiune de a nu devasculariza arborele biliar.  Se mobilizează complet ficatul şi după identificarea ecografică a venei hepatice medii, se trasează linia de secţiune la 1 cm la dreapta de aceasta. Se poate obţine de asemenea o linie de demarcaţie prin clamparea selectivă a pediculului drept.  -Calea biliară principală este secţionată înaintea începerii disecţiei parenchimului hepatic.  In contextul unei presiuni venoase centrale scăzute, este secţionat parenchimul hepatic cu diverse dispozitive. Se preferă asocierea dintre disectorul cu ultrasunete CUSA şi electrocauter. în privinţa venei hepatic medii, există centre care o recoltează în bloc cu hemificatul stâng, ligaturând tributarele din segmentele 5 şi 8, alţii preferă să rămână la hemificatul drept. Decizia se bazează pe caracterul dominant sau nu al venei hepatice medii.  În contextul păstrării venei hepatice medii la grefa stângă, aceasta va avea şi segmentul retrohepatic al venei cave inferioare.  -După heparinizarea şi perfuzarea donatorului cu soluţie de prezervare, se recoltează grefa dreaptă (hemificatul drept) şi cea stângă (hemificatul stâng). Axele vasculare principale şi calea biliară vor rămâne la grefa stângă.  -Pe back-table se continuă perfuzarea, se suturează eventualele soluţii de continuitate şi se practică reconstrucţii vasculare.  -Implantarea celor două grefe se execută după cum urmează: cea stângă se implantează după tehnica cu ficatul întreg, cea dreaptă necesită însă anumite consideraţii tehnice.  -Hepatectomia la primitorul grefei drepte se execută cu secţionarea înaltă a hilului hepatic păstrându-se ramurile de diviziune primară atât vasculare cât şi biliare.Discrepanţa dintre diametre sau lungime se poate rezolva prin interpoziţia de grefoane vasculare sau, în cazul căii biliare printr-o ansa exclusă â la Roux. |

## **C.2.5.3.3 Prelevarea hepatică de la donatorul viu**

**Tabelul 15.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Planificarea și organizarea operației** | |
| După identificarea unei perechi donator-primitor și după o pregatire adecvată se stabilește momentul operator. Momentul exact al operației este determinat în primul rând de stadiul bolii primitorului. În cazurile în care primitorii se află într-o situație ce permite într-adevar o operație electivă este posibilă o pregatire a donatorului și a primitorului pentru operație în bune condiții. Pregătirea preoperatorie a primitorului necesită în general un anumit timp pentru realizarea unui transplant în condiții optime. Atunci când primitorul se află într-o stare de sănătate generală bună, momentul operației poate fi adaptat la dorințele și necesitățile pacienților și ale familiilor.  Mici infecții tranzitorii care apar atât la donator cât și la primitor pot impune amânarea de lungă durată a intervenției chirurgicale.  Există în permanență posibilitatea unor complicații neașteptate intraoperatorii la donator, care pot duce la o contraindicație absolută sau relativă a recoltării grefei.  Atunci când sunt analizate cu atenție cauzele întreruperii operației, se observă că unele probleme ar fi putut fi descoperite chiar în etapa preoperatorie. Printre acestea se numară hepatosteatoza, variantele anatomi­ce, care împreună reprezintă cauzele principale de întrerupere a unei operații de recoltare. Aceasta arată însă și ca operatorul care întrerupe procedeul are o bună capacitate de decizie; este mai bine să se întrerupă operația decât să se pună în pericol viața sau să se riște apariția unor complicații postoperatorii. | |
| **Aspecte tehnice și operatorii ale prelevării grefei hepatice** | Transplantul hepatic de la donator viu la adult cu grefarea hemificatului drept reprezintă o tehnică chirurgicală extrem de dificilă. O planificare și o realizare minuțioasă a acesteia sunt esențiale pentru succes. Cea mai mică greșeală tehnică conduce la situații critice la primitor și pune în pericol supraviețuirea pacientului și viabilitatea grefei. Volumele grefei aflate la limita și condițiile anatomo-clinice critice la primitor nu permit nici cea mai mica marjă de eroare.  **Hepatectomia** pentru THDV are două obiective:   * conservarea structurilor și a funcției hepatice la donator. * obținerea de structuri și volume adecvate pentru realizarea unei implantări facile tehnic și ulterior realizarea unei funcții hepatice optime la primitor.   Viața și integritatea donatorului constituie în permanență prima prioritate. În cazul unei nepotriviri anatomice parțiale, care conduce la dificultăți ce ar putea amenința viața donatorului sau a primitorului, transplantul hepatic la donator viu va fi anulat.  Un lucru important este că, spre deosebire de transplantul cu grefe de la cadavru, la transplantul hepatic de la donator viu întregul procedeu la donator este efectuat în aceeași clinică, astfel încât riscul de lezare a ficatului, care ar putea ameninîa funcția grefei în viitor, este redus la minimum. Secțiunea parenchimului fără ocluzie vasculară, cu o pierdere de sânge cât mai mică posibil, reprezintă un țel dificil de realizat pentru chirurg. O sângerare mare sau o îngrijire anestezică suboptimală pot conduce la hipotensiune care poate avea drept consecință ischemia grefei și a ficatului restant. Aceasta va avea efecte negative atât asupra donatorului cât si asupra primitorului.  Calitatea țesutului hepatic și volumul hepatic joacă un rol foarte important atât la donator cât și la primitor și sunt cel puțin la fel de importante ca și tehnica chirurgicală. În cazurile de complicații operatorii sau infecții, rezerva functională hepatică este extrem de importantă pentru vindecare. În aceste cazuri, regenerarea hepatică asteptată poate fi împiedicată de leziunile hepatice, cum ar fi hepatosteatoza sau fibroza.  Funcția hepatică după rezecție este dependentă de calitatea și cantitatea țesutului hepatic restant, de starea generală a donatorului, de îngrijirile anestezice, de experiența chirurgului și de precizia tehnicii chirurgicale. Complicațiile postoperatorii, în special sepsisul, pot conduce la insuficiența hepatică la pacienții cu un volum hepatic restant critic. |
| **Tipurile de hepatectomii.** | Tehnica standard este aceea a unei hepatectomii cu controlul pediculilor și secționarea vaselor, secționarea căilor biliare, controlul extrahepatic și secționarea venelor hepatice. Secțiunea parenchimului se realizează printr-o electrocauterizare combinată cu fractura instrumentală a parenchimului *(„crush clamp’).* Hemostaza pe tranșă se realizează cu fire în „U”. În ciuda experienței în domeniul rezecției hepatice și a transplantului hepatic, hepatectomia dreapta pentru THDV reprezintă în continuare o procedură extrem de solicitantă. Tehnica impune nu numai o nouă modalitate de a gîndi ci și modificări importante ale tehnicii operatorii, care conduc în cele din urmă la o nouă manieră de a realiza operația. Desfășurarea operației standard de hepatectomie dreaptă în clinica noastră cuprinde clamparea pediculului hepatic pentru delimitarea teritoriului ce urmează a fi prelevat *(„inflow-occlusion"),* timpul retrohepatic, izolarea venelor hepatice și secționarea parenchimului.  Hepatectomia clasică împarte de cele mai multe ori teritoriul de drenaj al venei hepatice medii. O consecință a acestei tehnici era ca la unii donatori se ajungea la necrozectomie sau la lavajul unor margini de sectiune hepatică infectată și la necesitatea de noi laparotomii.Prin această metodă se acordă prioritate calității grefei pentru a se obține ulterior o funcție mai bună la primitor. |
| **Pregătirea sălii de operaţie** | Este necesară dotarea sălii de operaţie cu aparatajul şi instrumentariul necesar (Anexa 2). Dat fiind faptul prelevării hepatice în diferite spitale (raionale, municipale), şi dotarea de diferit nivel ale acestora, există necesitatea formării unor truse de instrumente şi material pentru prelevare de organe, pregătite în permanenţă, disponibile echipei de transplant.  La sosirea echipei de transplant, se pregăteşte sala de operaţie cu amenajarea meselor sterile, instrumentariul, verificarea aparatajului, transportarea pacientului în sala de operaţie, pregătirea chirurgilor. |
| **Poziția pacientului și cîmpului operator** | Donatorul se afla în decubit dorsal. Se utilizează monitorizarea standard pentru intervenții chirurgicale abdominale de mare amploare. Se asigură căile venoase și cateterele, înainte ca brațele bolnavului să fie poziționate lîngă corp. Donatorul trebuie sa fie asezat într-o poziție sigură pentru a evita traumatismele produse prin compresie sau tracțiune. În cazul unui donator de tip picnic se poate plasa sub torace un câmp rulat. Pregătirea câmpului operator este cea obisnuită la orice operație standard abdominală.  Nu se recoltează vena safenă de la donator. Dacă este totuși nevoie de un by-pass vascular sunt utilizate vase dintr-o bancă de vene obținute de la cadavru. |
| **Tactica și tehnica prelevării de la donator viu** | |
| **Incizia** | Incizia este practic identică la donatorul de grefa THDV și la primitor. Obiectivul acestor incizii este de a asigura un abord comod asupra abdomenului drept superior. După intubație și anestezie, la nivelul abdomenului donatorului se realizează o incizie în formă de T. Incizia tegumentară la donator esteplasată între drepții abdominali, pentru a evita defectele de perete muscular la donator și largită printr-o incizie transversală către dreapta, pentru a evita tracțiunea asupra rebordului costal, ce ar putea produce leziuni prin tracțiune și prin ischemie consecutivă compresiei. Tegumentul și peretele abdominal sunt retractate cu ajutorul unor departatoare subcostale astfel încît ficatul să poată fi expus suficient și explorat.  Obiectivul acestui abord - buna vizualizare a câmpului operator. La donator este necesar ca, în timpul mobilizării retrohepatice a ficatului de la nivelul venei cave și a disecției parenchimului, să existe posibilitatea unei vederi de ansamblu. Aici este extrem de importantă o excelentă vizibilitate în câmpul operator, ceea ce ajută la evitarea hemoragiilor, mai ales din zona venei cave. Lezarea venei cave în momentulinciziei ligamentului hepato-cav al donatorului sau în timpul disecției venei hepatice drepte este un incident frecvent.  La donatorii de tip picnic, cu o fosă retrohepatică foarte adâncă și la donatorii care au un unghi îngust al rebordurilor costale este necesară o incizie mai mare. |
| **Explorarea intraoperatorie si colecistectomia** | O explorare intraabdominală atentă este absolut necesară pentru a confirma rezultatele explorărilor preoperatorii. În timpul operației se palpează ligamentele hepato-duodenal și gastro-hepatic pentru a se identifica eventualele artere hepatice accesorii. În faza inițială a intervenției se practică și colecistectomia. Artera cistică este secționată și ligaturată în direcția arterei hepatice, cât mai proximal, pentru a fi utilizată la identificarea acesteia. |
| **Disectia ligamentului hepato-duodenal** | Ligamentul hepato-duodenal este disecat numai pe partea sa dreaptă. Canalul cistic este ocluzionat temporar cu un clip metalic, pentru a putea fi folosit pentru explorarea bifurcației canalului hepatic. După introducerea în practică a colangiotomografiei se poate constata chiar preoperator dacă este posibil să se obțină un duct cistic prin care să se exploreze calea biliară principală. În cazul în care identificarea canalului hepatic comun nu este posibilă se exploreaza coledocul cu un explorator bont care conduce până în canalul hepatic comun. Ulterior, cu ajutorul acestuia, se poate explora bifurcația canalului hepatic comun. |
| **Timpul hilar** | Artera, calea biliară și vena portă îndată ce artera hepatică dreaptă a fost identificată complet și bine vizualizată ea este disecată într-o manieră anterogradă, prin urmărirea traiectului arterei cistice. Artera hepatică dreaptă este disecată proximal în direcția bifurcației, astfel încât să se poată identifica artera hepatică stângă, care însă nu trebuie disecată. O grijă deosebită este necesară în zona în care artera încrucișează posterior calea biliară. Micile arteriole care vascularizează calea biliară proximală vor fi legate înapropiere de bontul arterei hepatice drepte pentru a menaja plexul colateral periductal, astfel încît acesta să rămînă intact.  Este necesară mobilizarea ramului arterial drept de calea biliară la nivelul hilului proximal, în ciuda riscului devascularizării parțiale a canalului hepatic drept sau a regiunii bifurcației biliare. După ce artera hepatică dreaptă a fost identificată, disecată și pensată cu o pensă vasculară, se prepară canalul hepatic. Această manevră este de mare importanță. Canalul hepatic comun este disecat de țesutul conjunctiv care-l înconjoară, este identificat și pensat cu o pensă vasculară. Porțiunea retrobiliară a arterei hepatice drepte este disecată doar minimal, pentru a evita devascularizarea canalului hepatic drept. În principiu, sunt menajate majoritatea ramurilor retrobiliare care încrucișează canalul hepatic drept dinspre posterior în direcția hilului. Ramurile care încrucișeazș aceastș regiune către segmentul IV, atunci când se întâlnesc, trebuie totuși sacrificate.  Vena portă se prezintă ca ultima structură impor­tantă care trebuie disecată. O izolare corectă a canalului hepatic, cu toate țesuturile periductale, conduce la izolarea trunchiului venei porte și a venei porte drepte. Vena portă dreaptă este mobilizată complet, pentru a se obține o lungime maximală pentru viitoarele anastomoze. Unele ramuri mici pentru segmentul VI și procesul caudat sunt secționate. Ramurile medii proximale de mărime de 1 - 3 mm, care sunt rare și se îndreaptă către procesul caudat, sunt secționate deoarece ele ar împiedica separarea ulterioară a plăcii hilare și a lobului cau­dat în apropierea canalului hepatic drept. Mobilizarea bifurcației venei porte de placa hilară ajunge la nivelul venei porte stângi proximale și este adesea însoțită de secționarea ramurilor colaterale ale venei porte stângi, manevra care permite o bună vizualizare a plăcii hilare în regiunea sa medie și abordul bifurcației canalelor hepatice. Această manieră de disecție modifică aspectul bifurcației portale din forma literei V în forma literei T. Disecția hilară este întreruptă temporar de explorarea și secționarea canalului hepatic drept. |
| **Timpul retrohepatic** | După disecția inițială a regiunii hilare ficatul drept se mobilizează prin secționarea ligamentului coronar și a ligamentului triunghiular drept. Ligamentul triunghiular stâng nu este secționat niciodată. Disecția ficatului și a venei cave se realizează în maniera clasică, dinspre caudal spre cranial și de la dreapta la stânga. Astfel, în cursul disecției, se realizează o izolare treptată și controlul tuturor venelor retrohepatice, evitîndu-se însa leziunile de venă cavă. Venele care au un diametru mai mare de 0,5 cm sunt ligaturate în apropiere de vena cavă, pentru a permite ulterior anastomoza la primitor. Venele mari, care în mod normal drenează sectorul postero-lateral (segmentele VI - VII) sunt pensate în același timp cu ramul portal drept, pentru a permite evaluarea unui eventual drenaj venos contralateral. Decolorarea țesutului hepatic nu constituie o indicație absolută de reanastomoză a venelor retrohepatice accesorii. Vena cavă este suturată transversal la nivelul inserției venelor mai mari de 5 mm, pentru a evita o stenoză a segmentului sau retrohepatic. Atunci când este posibil, venele mai mari care drenează segmentul I sunt menajate, dar în cazul în care spațiul retrohepatic realizat nu este suficient, ele pot fi sacrificate. O mobilizare retrohepatică generoasă ușurează rezecția ulterioară și evită pierderile de sânge sau leziunile de vena cavă datorate unei tracțiuni anterioare a ficatului în timpul fazelor avansate ale hepatectomiei. În timpul disecției parenchimului ficatul este ridicat anterior și cranial cu ajutorul unei benzi de Mersilene. O efracție prin tracțiune a micilor vene retrohepatice poate induce leziuni foarte periculoase de vena cavă în timpul acestei faze delicate a operației. În acest moment sunt sectionate toate venele accesorii, indiferent de calibrul lor. O excepție o constituie situația în care se produce decolorarea evidentă, datorată unui fenomen ocluzie-ischemie în timpul clampării simultane a venei porte și a ramurilor venoase retrohepatice. |
| **Vena hepatică dreaptă** | După ce vena cavă a fost separată complet de segmentul de ficat paracav se procedează la izolarea venei hepatice dreapte și la suspendarea ei cu un șnur. Marcarea venei hepatice drepte este necesară nu numai pentru controlul vaselor la acest moment operator, ci și pentru momentul ulterior de secționare a parenchimului hepatic. Lungimea venei hepatice drepte este evaluată și, dacă aceasta pare sa fie prea scurtă, se continuă disecția venei în direcția diafragmului. Vena diafragmatică dreaptă poate fi izolată și secționată. Secțiunea acestei vene permite obtinerea unui bont (“cuff”) mai lung al venei hepatice drepte și efectuarea unei anastomoze mai facile la primitor. Nervul frenic are un traiect separat și nu se află în această regiune, astfel încât nu există nici un risc de a fi lezat (lezarea lui ar putea avea drept consecință pareza diafragmatică postoperatorie). |
| **Explorarea și secționarea căilor biliare** | În fazele tardive ale operației se explorează regiunea hilară în vederea expunerii, inspecției și secționării căilor biliare. Atunci când ductul cistic nu oferă un acces către bifurcația canalelor hepatice se realizează o coledocotomie longitudinală de 2 - 3 mm, care permite o explorare mai facilă a căii biliare; colangiografia nu este indicație de rutină. Indicația pentru colangiografie intraoperatorie se pune numai atunci când se suspicionează anomalii anatomice ale sistemului biliar. Explorarea ramurilor biliare cu un explorator metalic permite o reprezentare tridimensională prin care se poate estima unghiul dintre canalele hepatice principale. În plus se pot obține informații asupra localizării exacte a bifurcației biliare. Linia de secțiune a plăcii hilare caudal către bifurcația biliară este ușurată și de evidențierea, cu ajutorul exploratorului metalic, a canalului biliar al sectorului posterior drept. |
| **Secționarea procesului caudat** | După precizarea anatomiei și localizării exacte a căilor biliare și bifurcației hepatice se realizează disecția canalului hepatic drept prin secționarea punții de parenchim hepatic retrohilar. Această manevră este importantă și pentru marcarea liniei de rezecție ulterioară la nivelul planului mijlociu sagital al ficatului. Prin aceasta se evită și linia de rezecție hepatică diagonală, care poate avea drept consecință lezarea venelor sau canalelor biliare care merg la lobul caudat. Secționarea procesului caudat permite abordul plăcii hilare, care este ulterior disecată. Localizarea și direcția liniei de separare se situează în mijlocul plăcii hilare, în direcția bifurcației canalelor hepatice, care a fost deja identificată. Locul de bifurcație este în contact intim cu bifurcația venei porte. În această regiune posterioară se află de regulä canale biliare pentru segmentul I; din acest motiv această zonă trebuie menajată. Secțiunea procesului caudat constituie un pas important pentru realizarea unei linii de rezecție optime și pentru explorarea și secționarea căilor biliare. |
| **Secționarea canalului hepatic** | Canalul hepatic nu se izoleaă complet, pentru a se evita devascularizarea sa. Secțiunea se efectuează după ce placa hilară și canalul hepatic drept sunt marcate cu o pensă de disecție. Această manevră este condusă cu un explorator metalic bont. După introducerea exploratorului în canalul hepatic drept placa hilară este disecată prin introducerea unei pense disectoare curbe sub capsula hepatică. Canalul hepatic drept este ulterior secționat împreună cu placa hilară. |
| **Timpul de rezecție** | |
| **Demarcarea retrohepatică** | După momentul în care procesul caudat și canalul hepatic drept sunt secționate, se definește linia de rezecție retrohepatică. Aceasta se face prin marca- rea a două puncte care vor determina linia: caudal - locul de secțiune al lobului caudat și cranial - marginea medială a venei hepatice drepte. Capsu­la hepatică este sectionată de-a lungul acestei linii cu electrocauterul. Loja retrohepatică este utilizată pentru plasarea unei benzi de Mersilene care, ăn acest fel, nu poate aluneca lateral. Această bandă are rolul de a conduce linia de rezecție sagitală a hepatectomiei și de a susține ficatul; prin efectul compresiv asupra segmentelor posterioare hepatice are de asemenea un efect hemostatic. Dacă este necesar, în acest moment se realizează și secțiunea unor vene retrohepatice, în cazul în care acestea au un diametru semnificativ. |
| **Manevra Pringle, explorarea ecografică și linia de demarcație.** | După ce faza de disecție retrohepatică a fost completată se realizează o manevră hemi-Pringle de scurtă durată. Prin această manevră vena hepatică dreaptă și artera hepatică dreaptă sunt clampate pentru a se observa linia de demarcație la nivelul hemificatului drept (linia lui Cantlie). Secționarea țesutului se realizează de-a lungul acestei linii, în direcția lojei posterioare, acolo unde ea a fost deja marcată. În acest scop linia este marcată cu electrocauterul la suprafața lobului hepatic. După marcarea liniei lui Cantlie se îndepărtează pensele vasculare. Imediat după aceea trebuie să realizeze o explorare ecografică intraoperatorie a ficatului, pentru a se stabili poziția venei hepatice medii și poziția relativă a vaselor în relație cu linia Cantlie. Explorarea ecografică are și rolul de a evidenția poziția și mărimea ramurilor venei hepatice medii care drenează hemificatul drept. Aceste vase sunt și ele marcate la nivelul suprafeței hepatice cu electrocauterul. Pentru a conserva vena hepatică medie și hemificatul stâng linia de disecție definitivă va fi trasată la câțiva milimetri la dreapta liniei de demarcație. Este evitată astfel o lezare a versantului drept al venei hepatice medii. După aceasta, linia de transsecțiune este marcată definitiv cu electrocauterul. Linia de rezecție se marchează și pe fața viscerală a ficatului. Această linie se deosebește de linia unei hepatectomii standard. Este foarte important să se evite greșelile de disecție în apropiere de bifurcația canalelor hepatice. Limita clasică între hemificatul drept și hemificatul stâng este situată în mijlocul patului colecistului. În recoltarea grefei hepatice drepte pentru transplantul hepatic de la donator viu linia de secțiune parahilară se află ceva mai la stânga de această linie standard de rezecție. La o rezecție hepatică dreaptă standard în zona hilului această linie se curbează ușor către stânga, în timp ce la o rezecție hepatică stângă ea se deplasează câțiva milimetri către ficatul stâng, înainte de a ajunge în regiunea hilarä. Sensul acestei devieri este acela de a păstra suficient țesut care să acopere canalul hepatic drept. |
| **Secționarea parenchimului și tehnica de rezeție.** | Disecția parenchimului hepatic este partea cea mai importantă a operației. Această fază este șicea mai dificilă din punct de vedere tehnic. Un obiectiv principal îl constituie limitarea pierderii de sânge, ceea ce se realizează pe de o parte prin disecția de-a lungul unui plan paucivascular și, pe de altă parte, prin izolarea minuțioasă a vaselor care sunt întîlnite în cursul disecției. În prima fază a programului nostru am folosit pentru sectionarea parenchimului un electrocauter și așa numita tehnică de „fractură instrumental” („crush clamp"). Vasele mici și canalele biliare mici de la suprafață sunt cusute cu fire în U, în timp ce marile vase sunt suturate cu fire de Prolen. Marele progres față de această tehnică operatorie l-a constituit însă folosirea disectorului cu ultrasunete.  Structurile care sunt mai mari de 2 mm sunt izolate selectiv, cauterizate de 2 ori, secționate și cauterizate încă o dată la nivelul tranșei de rezecție. Combinarea disectorului cu laserul cu argon se utilizează pentru cauterizarea vaselor mai mari de 2- 3 mm. Prin utilizarea acestei tehnici combinate necesarul de suturi este mult scăzut. Tehnica optimă de disecție cu ultrasunete presupune și un anumit grad de tensiune a parenchimului în timpul aplicării. Aceasta se realizează prin:   * mobilizarea ficatului drept din loja hepatică; * manevra de compresie/tracțiune digitală realizată de ajutor asupra fiecărei jumătăți a ficatu­lui; această manevră îmbunătățește expunerea tesutului și duce la o ușoară tensionare care este necesară pentru secțiunea corectă a ficatului; * instalarea unei benzi de Mersilene retrohepatic.   Prima treime, anterioară, a rezecției se realizează într-un plan sagital. La sfîrșitul acestei faze, atunci cînd se ajunge la regiuni la care deja au fost secționate ductele biliare, linia de rezecție trece într-un plan anteroposterior oblic, pentru a se obține o mai bună vedere și un mai bun control al regiunii hilului și plăcii hilare. Atunci cînd această fază s-a terminat se trece posterior de ficat banda de Mersilene care ocolește vena hepatică dreaptă și este condusă lateral de pediculul hepatic drept, care este deja disecat. Banda este plasată în fosa retrohepatică. Obiectivul acestei manevre este facilitarea timpilor ulteriori ai rezecției. În faza mijlocie a rezecției se ajunge la vena hepatică medie. În mod normal se întâlnește ramul anterior al venei (ramul de segment V), care a fost identificat deja mai devreme și care este intersectat în acest moment al operației. Ramurile sunt deja marcate la nivelul suprafeței hepatice. Aceste marcaje permit și recunoașterea traiectului venei. Frecvent, linia de rezecție este condusă către fața dreaptă a venei hepatice medii. La hepatectomia dreaptă clasică în mod normal această structură este conservată. În mod optim se păstrează un mic fragment de parenchim care să protejeze vena hepatică medie. Disectorul cu ultrasunete permite totuși o disecție sigură acestei zone, care în chirurgia clasică era interzisă. În ultima parte a rezecției trebuie să se acorde o atenție deosebită ramului superior al venei hepatice medii (ramul de segment VIII). O lezare a acestui vas, a venei hepatice medii, a venei cave în zona posterioară sau a venei hepatice drepte poate să conducă la o hemoragie masivă. Banda de Mersilene și tehnica obișnuită de tracțiune sunt extrem de utile în această fază a operației. Banda de Mersilene orientează disecția pentru a evita abaterile în cursul separării finale a parenchimului hepatic. În această fază sunt necesare foarte rar puncte de sutură de Prolen cu scop hemostatic; când sunt necesare, ele sunt preferate suturilor în U pentru ca acestea ar putea modifica drenajul venos atât al hemificatului drept cât și a celui stâng. Atunci când secțiunea parenchimului este terminată se realizează hemostaza și bilistaza completă. În funcție de evoluția operației la primitor, care se desfășoară în același timp în altă sală, se pot face la acest moment sau ceva mai târziu secțiunile vaselor. Grefa este înă “în situ” dar este perfuzată; se crede că acest moment aduce o adaptare la o nouă situație hemodinamică, prin care grefa este pregatită pentru transplant. |
| **Clamparea vaselor și hepatectomia** | Clamparea vaselor se desfășoară într-o secvență rapidă, după cum urmează:   1. artera hepatică dreaptă 2. vena portă dreaptă 3. vena hepatică dreaptă.   În timp ce grefa este spălată și pregătită, bonturile vasculare sunt suturate cu o dublă sutură de Prolen. După ce grefa este îndepărtată se realizea­ză o bilistază și o hemostază perfectă. În acest moment pot apărea dubii asupra integrității sau asupra fluxului venei hepatice medii sau a venei porte; în acest caz se realizează o ecografie intraoperatorie. Sutura și reconstrucția canalului hepatic este un moment cheie al operației și trebuie realizat întotdeauna de un chirurg cu experiență. |
| **Pierderea de sînge la donatorul viu de grefă pentru tranplant** | |
|  | Hemoragia în decursul hepatectomiei drepte pentru transplantul hepatic de la donator viu este greu de controlat, deoarece rezecția are loc fară excludere vasculară. Manevra Pringle sau hemi-Pringle constituie o modificare a tehnicii standard, cu obiectivul de a reduce hemoragia în timpul secțiunii parenchimului. La trans­plantul hepatic la donator viu ocluzia de „inflow” este contraindicată. Pentru a se evita leziunile ischemice, atît în ficatul restant cît și în grefă, se realizează hepatectomia fără ocluzie de „inflow”. În transplantul hepatic de la donator viu pentru adult cantitatea țesutului hepatic atât pentru donator cât și primitor reprezintă un element critic. De aceea se evită leziunile ischemice suplimentare, deoarece acestea pot conduce la o calitate scăzută a ficatului donatorului, care se poate solda cu insuficiența hepatică la primitor. Manevra Pringle poate sa fie necesară în cazurile de urgență intraoperatorie, de sângerare masivă care nu poate fi controlată altfel iar stabilitatea hemodinamică este pusa în pericol. O manevra hemi-Pringle este recomandată de catre echipa lui Makuuchi. Utilizarea unei precondiționări ischemice a grefei nu are înca un loc bine stabilit. Această strategie realizează ocluzia temporară a „inflow”- ului cu manevra hemi-Pringle, urmată de o fază de declampare și de perfuzie. Această secvență poate fi realizată de mai multe ori. O precondiționare ischemică a dat bune rezultate în experimentele pe animal și unii chirurgi au utilizat această tehnică și la transplantul hepatic de la donator viu (comunicare personală B. Ringe, Göttingen). Prima treime a rezecției este facilă și relativ lipsită de sângerare. Riscul mare de sângerare provine din leziunile venei hepatice medii, ale venei porte drepte sau ale venei cave. În tactica centrului din Essen, secționarea căilor biliare este realizată înainte de secționarea parenchimului. Această modalitate de realizare a hepatectomiei conduce la o secționare optimală a canalului hepatic drept și la un timp de reconstrucție mai scurt. Altfel se poate ajunge la leziuni severe ale bifurcației biliare la donator sau la complicații biliare. |
| **Reconstrucția biliară la donator** | |
|  | Pentru a se evita stenoza la nivelul bontului canalului biliar drept, sutura acestuia se realizează printr-o plastie cu fire absorbabile separate. În unele cazuri se aplică și un drenaj Kehr. În prezent, dacă se realizează minicoledocodomia longitudinală, ea este întotdeauna închisă primar printr-o sutură transversală. O excepție o reprezintă reconstrucția completă a căilor biliare la donator. Pentru aceasta, ramurile biliare sunt cateterizate cu un dren de silicon de calibru mic, după metoda Volker. |
| **Perfuzia și prepararea grefei** | |
|  | Spălarea grefei cu soluția clasică UW sau cu solutia HTK se face prin cateterizare arterială și portală pînă cînd efluentul devine clar. Această tehnică de spălare a fost modificată și se deosebește de alte tehnici de spălare portale și arteriale deoarece secvența este inversată, astfel încăt se începe cu perfuzia arterială. Se folosesc 2 ml de soluție de conservare/gram de grefă în arteră și 3 ml de soluție de conservare/gram de grefă în vena portă. La perfuzia arterială se folosește o presiune de injectare de maxim 80 mm Hg. Se controlează caracteristicile anatomice ale grefei. Se deschid în mod special venele posterioare și cele care se află la nivelul marginilor de rezecție pentru a se realiza drenajul soluției de conservare. Prin ocluzia selectivă a venei porte, a venei hepatice drepte și a tuturor venelor de drenaj se determină care dintre venele posterioare vor fi conservate în vederea reconstrucției vasculare. Dacă este necesar se va realiza reconstrucția venelor hepatice sau a venelor portale duble, a căilor biliare sau a venei hepatice drepte. Calitatea și cantitatea refluxului venelor retrohepatice este observată în acest moment iar vena hepatică dreaptă este clampată pentru a verifica etanșeitatea și necesitatea unor căi de drenaj suplimentare. Acești parametri fiziologici influențează indicația de reanastomozare a unei vene retrohepatice cu vena cavă a primitorului mai mult decît mărimea propriu-zisă a venei respective. |
| **Complicații la donator** | |
|  | Obiectivul programului de transplant hepatic de la donator viu și al recoltării grefei în cadrul acestui program este siguranța donatorului în orice moment.  Selectarea donatorilor are drept obiectiv excluderea acelora care prezintă riscuri legate de complicații intra- și postoperatorii.  Apariția unor fistule biliare centrale poate în principiu aparea, ca și la toate rezecțiile hepatice. Conduita lor nu defera de acelea.  Complicațiile biliare la donator par mai frecvente la pacienții care prezintă anomalii anatomice. |

# **C.2.6. Complicațiile TH**

**Tabel 16. Clasificarea complicațiilor post-operatorii**

|  |  |
| --- | --- |
| Complicații post operatorii **precoce** (se manifestă în primele luni: 2-3 pînă la 6 luni) | * *Chirurgicale* ale grefei (disfuncția precoce a grefei, rejetul supraacut, rejetul acut), sindromul “small-for-size”, tromboza arterei hepatice precoce si tardiva, stenoza arteriala) * Complicatii imediat post-operatorii (hemoperitoneum, sindromul Budd Chiari acut,obstructia izolata a v.hepatice drepte * *Complicatiile biliare precoce* (fistula anastomotica, fistula transa sectiune hepatica,prin duct aberant neidentificat, fistula la nivelul tubului Kehr, fistula asociata TAH, obstructie biliara intraluminala, hemoragie sau ocluzie la nivelul ansei Y, hemobilie post-biopsie hepatica, mucocel duct cistic) * *Medicale* (casetele ) |
| * + Complicații post operatorii **tardive** | * *Chirurgicale* ale grefei (rejetul cronic, ) * *Complicatiile tardive post-operatorii (*sindromul Budd Chiari cronic, tromboza venei portae, stenoza v.portae) * *Complicatiile biliare tardive* (stenoza anastomotica, stenoza non-anastomotica, fistula prin extragerea tubului Kehr, stenoza papilara, stenoza duct hepatic proximal, sludje sau litiaza, compresie extrinseca in cazul Bolii limfoproliferative post transplant, colangita sclerozanta recurenta) * *Medicale* |

## **C.2.6.1 Complicațiile chirurgicale**

**Tabelul 17. Complicațiile chirugicale precoce**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Complicatiile anastamozei arteriale** | |
| **Tromboza arterei hepatice** | **Tromboza precoce** (65%), decelată în prima lună postoperator.  Sunt 3**metode chirugicale** diferite pentru a soluţiona tromboza arterei hepatice:  Revascularizarea grefei  Revascularizarea grefei hepatice se poate realiza prin tehnici radiologice intervenţionale (endovasculare) sau prin reexplorare chirurgicală.  Radiologia intervenţională este reprezentată de tromboliza intra-arterială şi constă în montarea unui cateter de 4-French la nivelul arterei hepatice, cât mai distal, şi injectarea prin intermediul acestuia a tratamentului trombolitic (streptokinaza, urokinaza 50 000-250 000UI sau activator de plasminogen tisular tPA sau alteplase, 1-3 mg).  Aceste medicamente sunt administrate intra-arterial în bolus sau continuu, câteva zile. Trombul poate fi fragmentat mecanic cu ajutorul unui cateter cu balon. Aceste manevre pot fi repetate de câteva ori la un pacient. Se preferă după detrombozare să realizeze şi angioplastia transluminală percutanată sau montarea unui stent la nivelul arterei scăzând rata de retrombozare arterială prin rezolvarea unei stenoze sau kinking al anastomozei.  Revascularizarea ficatului se poate face prin reexplorare chirurgicală de urgenţă, cu trombectomie, tromboliza şi refacerea anastomozei arteriale (când există un facor chirurgical incriminat cum ar fi stenoza, kinking, ligament arcuat stenozant).  *Retransplantul* este tratamentul ales fie ca tratament iniţial, fie ca o ultimă soluţie după ce revascularizarea grefei a eşuat.  Tratamentul conservator se aplică mai ales în cazul trombozelor asimptomatice şi constă în administrarea anticoagulantelor pe cale sistemică.  **Tromboza tardivă**(35%), se dezvoltădupă 1 luna postoperator.  **Metodele de tratament:**  -tromboliza intra-arterială;  - angioplastia cu balon şi implantarea de stenturi sunt recomandate datorită lipsei de organe, ca punte de legătură în aşteptarea retransplantului;  -Retransplantul reprezintă soluţia finală pentru mai mult de jumătate din pacienţii cu tromboză tardivă de arteră hepatică, deoarece aceasta se asociază cu leziuni ischemice, ireversibile ale căilor biliare (63%-70%) |
| **Stenoza arterială** | **Metodele de tratament:**  -radiologie intervenţională (angioplastia endoluminală percutanată cu balon, montarea de stent);  -revizia chirurgicală a anastomozei sau în cazul eşecului retransplantul hepatic. |
| **Sindromul de furt arterial** | **Metodele de tratament:**  -splenectomie;  -embolizarea arterei splenice sau arterei gastro-duodenale  -diminuarea fluxului arterial splenic prin bandarea stenozantă a arterei splenice. |
| **Pseudoanevrismul de arteră hepatică** | **Metodele de tratament:**  - rezecţie chirurgicală şi reconstrucţie arterială;  - abordarea angiografică (poziţionarea unui stent intra-arterial şi embolizarea arterei, realizând revascularizarea grefei)  - retransplantul |
| **Pseudoanevrismul aortic supraceliac** | **Metodele de tratament:**  -reintervenţia chirurgicală se desfăşoară frecvent în sepsis (peritonita) ceea ce contraindică utilizarea protezelor vasculare, singura soluţie fiind ligatura arterei hepatice în scop hemostatic sau utilizarea altui graft vascular (dacă există banca de vase). Uneori este necesar acoperirea cu un patch vascular a defectului parietal de la nivelul aortei;  -retransplantul. |
| 1. **Complicatiile grefei** | |
| Non-funcţia (PNF) sau disfuncţia primară a transplantului (initial poor function – IPF)–. | este complicaţia cea mai severă. Conform UNOS 2009, PNF este definită drept funcţie hepatică irecurabilă aparută în primele 24-72 ore post-transplant cu necesitatea unui retransplant urgent, în primele 10 zile post-transplant. Se caracterizează prin incapacitatea bolnavului de a se desprinde de respirator, comă de diverse grade şi insuficienţă renală acută. Acidoză lactică, CID, creşterea marcată a transaminazelor |
| **Sindromul”small-for-size”(SFS)** | este marcat de o hiperbilirubinemie postoperatorie prelungită cu un deficit de sinteză ( scăderea timpului Quick simultan cu normalizarea transaminazelor). Situaţia este caracteristică pentru faza postoperatorie precoce şi are semnificaţie prognostică nefavorabilă. Acest sindrom apare atunci când volumul grefei hepatice este scăzut în raport cu greutatea primitorului (GRBWR) au fost definite de Kuichi la 0,8 şi de Benheim 0,85. Raportul între volumul grefei (VG) şi SLV ( standard liver volum) ≥ 45%.SLV= 191,8+18,51 x Masa(kg) |
| **Obstructia acută a outflow-ului venos (sindromul Budd-Chiari acut sau congestia hepatica)** | se dezvolta in condiţiile prezervării venei cave retrohepatice este determinată pe deoparte de marimea inadecvată a grefei (sindromul Budd-Chiari pozitional) şi pe de alta parte de tipul de anastomoză (asociind tromboza venei cave, torsionarea ei, stenoza anastomotică)  **Metodele chirurgicale:**  -in cazul unei grefe prea mari , se va produce compresia anastomozei si obstructia ei. In cazul unei grefe prea mici apare sindromul pozitionala Budd-Chiari, secundar torsionarii anastomozei mai ales de tip piggyback classic, realizata intre 2 vene hepatice (stanga si medie). Tratamentul este crearea la pacienți a unui ,, hepatic neo-bed”, congestia fiind in aceste cazuri secundară discrepanței între dimensiunile grefei hepatice (donor) si a lojei hepatice (receptor). Prin aceasta tehnică se micsoreaza loja hepatică fie suturand peritoneul de fascia Gerota a rinichiului drept, fie prin omentoplastie sau plasarea unei sonde Blackemore.  Utilizarea orificiului comun al venei cave medii si stangi poate limita diametrul anastomozei in comparativ cu anastomoza latero-laterala. Pentru a preveni obstructia outflow-ului, orificiul comun al celor doua vene hepatice (stanga si medie) poate fi marita printr-o cavotomie, fie orizontala spre dreapta fie verticală, pe fata anterioara a venei. O alta variantă tehnica este realizata prin utilizarea orificiului comun al celor trei vene hepatice la crearea anastomozei. |
| **Rejetul de grefă** | Reacția hiperacută – apare în minute pînă la ore - după transplantare fiind declanșată de anticorpi preformați existenți în sînge. Aceștea pot fi induși de transfuziile cu sînge anterioare sau în cadrul reacției de rejet a unei grefe primare. Pot fi implicați și anticorpi din sistemul grupelor sangvine ABO și factori ai sistemului compliment.Reacția de rejet acut. Se dezvoltă la 7-14 zi posttransplant, dar poate să aparăși pînă la 3 luni după transplant hepatic. Este indicată o biopsie precoce pentru o diferențiere cu alte cauze a disfuncției transplantului. Histologic se evidențiază un infiltrat celular inflamator în zona spațiilor portale, alcătuit din limfocite, leucocite polinucleare, eozinofile și celule plasmatice. Caracteristice sunt leziunile epiteliului biliar și ale căilor biliare intrahepatice, manifestate prin colangită. Se mărește activitatea fosfatazei alcaline, GGTP, transaminazele, bilirubina. Se micșorează debitul bilei, culoarea ei e deschisă. Febră, limfocitoză, eozinofilie. |

**Tabelul 18. Sistemul de gradare European al rejetului acut hepatic**

|  |  |
| --- | --- |
| **Grad** | **Aspect histologic** |
| **Grad 1(ușor)** | Modificările inflamatorii portale sunt în general minime și distribuite focal. Leziunile ductelor biliare și inflamația endotelială venoasă sunt reduse. |
| **Grad 2 (moderat)** | Modificările inflamatorii și portale sunt mult mai severe și larg răspîndite. Leziunile ductelor biliare și inflmația endotelială venoasă sunt evidente. |
| **Grad 3 (sever)** | Infiltratul inflamator portal, leziunile ductale biliare și inflamația endoteliala venoasă sunt importante |

**Tabelul 19. Schema Banff pentru gradarea rejetului acut hepatic – indexul de actvitate al rejetului**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Categorie** | **Criterii** | **Scor** |
| **Inflamație portală** | Infiltratul inflamator predominant limfocitar afectează cîteva spații porte (intraportal) | 1 |
| Infiltratul inflamator mixt (conține limfocite cu ocazionale elemente blastice, neutrofile și eozinofile), afectează majoritatea sau toate spațiile porte. | 2 |
| Toate spațiile porte sunt afectate de infiltratul inflamator mixt (continînd numeroase elemente blastice și eozinofile) aceste depășind spațiul port (infiltrare în parenchim) | 3 |
| **Leziuni ductale biliare** | Rare ducte biliare înconjurate și infiltrate de celule inflamatorii evidențiindu-se ușoare modificări reactive: raportul nucleo-citoplasmatic al celulelor epiteliale crescut. | 1 |
| Majoritatea sau toate ductele biliare infiltrate de celule inflamatorii; mai multe ducte biliare prezintă leziuni degenerative: pleomorfism nuclear, întreruperea polarității și vacuolizare citoplasmatică la nivel epithelial | 2 |
|  | Toate modificările enumerate anterior la nivelul tuturor ductelor, evidențiindu-se modificări degenerative | 3 |
| **Inflamație endotelială venoasă** | Infiltrare limfocitară subendotelială afectînd cîteva (< 50%) din venele portale și/sau hepatice | 1 |
| Infiltrare limfocitară subendotelială afectînd majoritatea (> 50%) venelor portale și/sau hepatice | 2 |
| Aceleași modificări enumerate anterior associate cu inflamația perivenulară moderată/severă extinsă la niveluș parenchimului și necroza hepatocitară perivenulară. | 3 |

*Notă: Indexul de activitate al rejetului (IAR) reprezintă suma scorului celor trei componente: IAR ≤ 4 – ușor, IAR ≥ 6 – moderat sau sever.*

**Tabelul 20. Modificările histopatologice caracteristice întîlnite în cadrul stadiului de rejet cronic hepatic precoce și tardiv (International Working Party – schema Banff revizuită)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Structuri** | **Rejet cronic precoce** | **Rejet cronic tardiv** |
| **Ducte biliare mici < 60** | Modificari degenerative implicind majoritatea ductelor: transformarea eozinofilica a citoplasmei; cresterea raportului nucleoplasmatic; spațiere nucleară neobișnuita; ducte tapetate numai parțial cu celule epiteliale. Pierderea ductelor biliare în < 50% din rețeaua portală | Modificări degenerative în ductele biliare rămase  Pierderea în ≥ 50 din tractul portal |
| **Vene terminale hepatice; hepatocite perivenulare** | Inflamație intimal/luminală  Necroza litică perivenulară și inflamație  Fibroza prevenulară medie | Obliterarea focală  Inflamație variabilă  Fibroza severă (în puncte) |
| **Arteriole din sp.porte** | Pierderi ocazionale interesînd < 25 % din tractul portal. | Pierderi implicînd < 25 % din tractul portal. |
| **Altele** | Așa-numita hepatită ”tranzitorie” cu necroza în spoturi a hepatocitelor | Acumularea de celule spumoase sinusoidale: colestaza marcată |
| **Artere perihilare hepatice** | Inflamația intimală, depozite focale celulare spumoase fără compromitere luminală | Îngustarea luminală prin celule spumoase subintimale. Proliferare fibrointimală |
| **Ducte biliare mari perihilare** | Inflamație și depozite celulare focale spumoase | Fibroză murală |

**Tabelul 21. Complicații imediat post-operatorii ( complicații survenite în prima săptămîna post TH)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hemoperitoneul** | **Metodele terapeutice:**  necesită reintervenție pentru hemostază |
| **Sindromul Budd-Chiari acut** (se dezvoltă mai ales în primele 48h post-operator) | **Metodele terapeutice:**  -refacerea anastomozei prin conversie la etapa standart sau Belghiti  -angioplastia percutanată endovasculară (dilatarea cu balon și montarea de stent)  -retransplantul |
| **Obstrucția izolată a venei hepatice drepte** (secundara probabil torsionarii anastomozei) | **Metodele chirurgicale:**  -angioplastia percutanată endovasculară (dilatarea cu balon și montarea de stent |
| **Tabelul 22. Complicaţiile tardive postoperatorii** | |
| **Sindromul Budd-Chiari cronic** | **Metodele chirurgicale:**  -angioplastia percutanată endovasculară (dilatarea cu balon si montarea de stent)  -reconstrucţia chirurgicală  -retransplantul |
| 1. **Complicaţiile reconstrucţiei venei porte** | |
| **Tromboza venei porte** | **Metodele terapeutice:**  -tratament conservator;  -administrarea directa in vena porta a tratamentului anticoagulant (ex.:tissueplasmino-genactivator-urochinase,streptochinase,alteplase,reteplase, tenecteplase).  Abordul venei porte se face cu un cateter montat transhepatic, sub control radiologic sau prin abord transjugular  -reinterventie cu revizia anastomozei si trombectomia;  -sunt porto-sistemic;  -sunt spleno-renal;  -sunt mezo-cav;  -retransplant. |
| **Stenoza venei porte** (îngustarea cu mai mult de 80% a anastomozei) | **Metodele chirurgicale:**  -angioplastie percutanata (dilatatia cu balonas) si montarea de stent. |
| **Rejet cronic** | se dezvoltă la 10-15% cu leziuni ireversibile ale arteriolelor din spațiu portal, la aceasta se adaugă semne de ischemie vasculară și necroză hepatocelulară. Histologic se observă o rarefiere și distrugere a epiteliului căilor biliare cu deminuarea acestora din urma – VBDS-Vanishing bile duct syndrome. De regulă rezultatul rejetului cronic este pierderea de căi biliare (ductopenie) cu creșterea serică a fosfatazei alcaline și a bilirubinei. |
| 1. **Complicațiile biliare** | |
| **Fistula biliară** | Apare indifirent de tipul de reconstrucție și este rezultatul ischemiei ductului biliar. Din acest motiv, în cazul acestei complicații este obligatorie excluderea unei tromboze a arterei hepatice |
| **Precoce ( <30 zile)** | **Tardivă ( >30 zile)** |
| Fistulă anastamoticăFistula tranșei secțiunei hepaticePrin duct biliar aberant neidentificatFistula la nivelul tubului KehrFistulă asociată TAHObstrucție biliară intraluminalăSludgeHemoragie sau ocluzie la nivelul ansei YHemobilie post-biopsie hepatică  1. Mucocel duct cystic | Stenoză anastamoticăStenoză non-anastamoticăFistula prin extragerea tubului KehrStenoză papilarăStenoză duct hepatic proximalSludge sau litiazăCompresie extrinsecă în cazul bolii limfoproliferative posttransplant (PTLD)Colangită sclerozantă recurentă |
| **Stenozele biliare.** | Se dezvoltă la nivelul anastamozei, în cazul ambelor tipuri de reconstrucţie biliară. Se manifestă mai ales sub forma de episoade intermitente de febră, colangită bacteriană. Un alt tip de stenoze care pot aparea sunt cele la nivele nonanastamotice, unice sau multiple. Acestea sunt frecvent rezultatul leziunelor ischemice de la nivelul canalelor biliare, consecutive stenozei sau trombozei arteriale precum şi prezervăriiprelungite la rece a grefei sau, posibil, rezultatul unei infecţii cu citomegalovirus. Alte cauze sunt rejetul cronic şi colangita recurentă stenozantă. |

## **C.2.6.2 Complicațiile medicale (vezi algoritmul C.2.9.1- C.2.9.10)**

Reaparitia bolii initiale reprezinta o posibilitate terapeutica, care necesita luata in considerare in diagnosticul realizat in biopsiile post transplant. Multe din afectiunile pentru care a fost realizat TH au potential recidivant: hepatita virala, tumorile maligne, hepatita autoimuna, colangita biliara primitiva, colangita sclerozanta primitiva, steatohepatita alcoolica si non-alcoolica, sindromul Budd- Chiari si variante de boala veno-ocluziva. Diagnosticul histopatologic de boala recurenta este in multe situatii dificil, deoarece exista unele aspecte microscopice asemanatoare cu rejetul si obstructiile biliare aparute post-transplant, aceste dificultati de diagnostic diferential au fost reflectate in urmatorul tabel

**Tabelul 23. Diagnostic diferential in biopsia post-transplant**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caracteristica histologica** | **Rejet** | **Recurenta VHB** | **Recurenta VHC** | **Obstructie biliara** | **Ischemie** |
| Colestaza | ± | Rara, exceptie hepatita colestatică fibrozante | Rara | Da | Nu |
| Inflamatie portala mixta (L,P,N,E)\*, limfocite, plasmocite, neutrofile | Da  ±  ± | ±  Da  Nu | ±  Da  Nu | Nu  Nu  Da | Nu  Nu  Nu |
| Lezarea ductelor biliare | Da | Rar | Da | Nu | Nu |
| Endotelita | Da | Rar | Rar | Nu | Ocazional |
| Necroza zona 3 | Da, in lobi cronice | Nu | Nu | Nu | Da |
| Inflamatie sinusoidala | Nu | ± | ± | Nu | Nu |
| Corpi apoptotici | ± | + | +++ | Nu | Nu |

**±**indica o manifestare ce nu este caracteristica, dar care uneori poate fi prezenta

\* inflamatia portala mixta include limfocite (L), plasmocite (P), neutrofile (N), eozinofile (E)

Diagnosticul histopatologic in TH este implicat in toate etapele, oferind informatii utile in selectia donatorilor si date privind evolutia post-transplant, biopsia hepatica fiind o metoda rapida, si ofera informatii adecvate in situatii in care datele biochimice si clinice nu sunt intotdeauna clare si concludente.

# **C 2.7 Terapia imunosupresoare**

|  |
| --- |
| **Caseta 51. Terapia de imunosupresie**  **Agenții imunosupresori actuali pot fi împărțiți în următoarele categorii**:   * inhibitori de calcineurină * glucocorticosteroizi * anti-metaboliți * inhibitorii mTOR * anticorpi policlonali * anticorpi monoclonali IL -2 * anticorpi monoclonali CD 52   **Inducția**  **Basiliximabum**, **Daclizumabum**  Prima administrare a preparatului se va efectua în ziua 0, în primele 6 ore de la reperfuzie, după finisarea hemostazei, în doze de 20 мg, administrată i/v.   * Admistrarea repetată se va efectua în ziua 4 postoperator – Modul de admistrare a preparatului se va efectua similar cu ziua 0, i/v. * În caz de hemoragie în perioada timpurie postoperatorie, relaparotomie, - se va efectua suplimentar 1 мg/kg în ziua 14. |
|  |
| **Caseta 52. Menținerea și reducerea dozelor medicației imunosupresive**  **Preparatul de bază** – ***Tacrolimus***  Administrarea preparatului se va începe începînd cu **ziua 5,** cu doza minimă la kg/corp. În caz de prezența simptomelor de rejet, administrarea preparatului se va efectua mai precoce. Administrarea preparatului se poate efectua precoce, incepind cu ziua 0, in cazul cind functia renala a primitorului permite, deoarece acesta este nefrotoxic, pozologia initiala fiind de 0,05 mg/kg/zi. În caz de profilaxie cu fluconazol, doza maximă inițială de tacrolimus va fi de 0,03 mg/kg.   * Administrarea preparatului se va începe cu doze minime 0,05-0,1 mg/kg/nictimiral per os sau sub formă de perfuzie i/v timp de 24 ore. În caz de infuzie i/v, concentratul pentru infuzie i/v este necesar să fie diluat cu 5% soluție de dextroză sau 0,9% soluție de NaCl. * **1-lună** – 0,1-0,3 mg/kg/24 ore per os. Inițierea tratamentului se începe cu doze minime pînă la creșterea treptată a dozei și obținerea concentrației necesare. Menținerea concentrației 10-12ng/ml. * **2-lună** – 0,1-0,2 mg/kg/24 ore. Menținerea concentrației 8-10 ng/ml * În perioada posttransplant timpurie este necesară monitorizarea nivelurilor constante a tacrolinemiei în serul sanguin. * La administrarea perorală, pentru determinarea nivelurilor minime a tacrolinemiei în serul sanguin, este necesară aprecierea nemijlocită a acesteea înainte de administrarea următoarei doze. * Aprecierea concentrației serice al preparatului se efectuiază înainte cu 1 oră de administrarea următoarei doze. Controlul nivelului seric al tacrolimusului se va efectua minim de 2-3 ori pe săptămînăîn primele 2 săptămîni, apoi de 2 ori/lună primele 2 luni. * **Nivelul optim de menținere a Tacrolimusului este**: * **8-10 ng/ml în primele 4-6 săptămîni** * **6-8 ng/ml pînă la 6 luni** * **5-7 ng/ml peste 6 luni** * **2-4 ng/ml in combinație cu MMF**   În caz de insuficiență renală avansată, administrarea tacrolimusului se poate sista pe 5-10 zile. În cazul disfuncţiei renale în rezultatul tratamentului combinat (tacrolimus si MMF) doza tacrolimusului se va reduce la 50% de la concentraţia iniţială stabilită – nu mai puţin de 6 ng/ml. Diminuarea concentraţiei serice a tacrolimusului mai < 5 ng/ml se recomandă la filtraţia glomerulară 40 ml/min., cu eventuala schimbare a schemei de tratament imunosupresiv.Pacienților, la care pe fondalul administrării inhibitorilor de calcineurină, (tacrolimus, cyclosporinum) se dezvoltă disfuncție renală, necorijată prin diminuarea dozei a inhibitorului de calcineurină, pentru menținerea funcției renale și prevenirea dereglărilor ireversibile a acestora se va efectua conversia la everolimus, acesta fiind indicat peste 6 luni și pînă la 1 an (înainte de prezența modificărilor morfologice renale și perioadei de dezvoltare a riscului inalt de rejet acut).  *Notă:* În caz de transfer a pacientului de la terapia cu cyclosporină pe terapia cu tacrolimus este necesar de luat în considerare că utilizarea concomitentă de cyclosporină și tacrolimus poate crește timpul de înjumătățire a cyclosporinei și potențează efectele toxice.  Tratamentul cu tacrolimus se va iniția numai după aprecierea concentrației serice a cyclosporinei și evaluarea stării clinice a pacientului. Administrarea preparatului este sistată în cazul prezenței nivelurilor serice crescute a cyclosporinei. Aprecierea nivelului seric de cyclosporină se va efectua cu 1 oră înainte de următoarea administrare.  Prin urmare, inițierea tratamentului cu tacrolimus se administrează peste 12-24 ore, după anularea tratamentului cu Cyclosporinum.  **Modul de administrare:**  **a. Tacrolimus** - se administrează în 2 prize ( 09.00- 21.00, pe foame, înainte de masă cu 1 oră )  **b. Tacrolimus** –se administrează 1 dată pe zi (orele 10.00, pe foame, înainte de masă cu 1 oră) |
| * **Mycophenolatum mofetilum** * **Mycophenolat Sodium** * *Se admistrează din ziua 0, începînd cu 1000 mg (la 12 ore), de 2 ori:la orele 11.00 dimineața și 23.00, seara timp de 3 luni***.** * *Doza de* **Mycophenolat Sodium** *se va evalua la 720 mg la 12 ore per os de 2 ori.* * *500 mg* **Mycophenolatum mofetilum**  *=360 mg* **Mycophenolat Sodium**   Medicamentul menționat înhibă leucopoeza și provoacă diaree, ulcerații gastro-duodenale și intestinale. Pacienților cu antecedente de ulcere, nu se recomandă administrarea de MMF.  În caz de leucopenie – L< 2,5 x 109, medicamentul este temporar sistat.   * + - Administrarea concomitentă cu Valganciclovir și MMF în prezența IRC, potențează concentrația serică ale ambelor preparate, afectînd secreția tubulară.     - Atentie la diaree: in cazul diareei, doza preparatului se micșorează sau se sisteazăși se înlocuește cu **Mycophenolat Sodium**720 mg de 2 ori/zi (dimineata si seara) |
| * + - **Glucocorticosteroizii (GCS) – prednisolonum, methylprednisolonum**   În cazul folosirii protocolului cu glucocorticosteroizi, administrarea/glucocorticosteroizilor se va continua pe parcursul primelor zile în perioada postoperatorie imediată cu diminuarea treptată a dozelor nictimerale (250→125→80→60→40 mgsau 100→80→60→40 mg).  În cazul, cînd este imposibilă administrarea preparatelor imunosupresive în absenţa semnelor de inflamaţie, administrarea i/v al methylprednisolonei poate fi prelungită pe parcurs de citeva zile şi apoi anulată.  Protocoalele fără steroizi sunt definite ca cele, în care nu se folosesc steroizi, sau sunt utilizaţi numai intraoperator sau perioada postoperatorie imediată. (nu mai mult de 7 zile).  Administrarea glucocorticosteroizilor per os este indicată pacienţilor cu colangita biliară primara, hepatită autoimună, colangită sclerozantă primitivă în doza iniţială de 20 mg cu scăderea pînă la 15 mg peste 2 săptămîni, apoi 10 mg la sfîrşitul lunii cu continuarea dozei de menţinere la 5 mg prednizolonă sau 4 mg metipred peste 2-3 luni după operaţie.   * *În caz de transplantare a primitorului, infectat cu virusurile hepatice B sau C, după administrarea primei doze de glucocoticosteroizi de 500-1000 мg intravenos, următoarea administrare de glucocorticosteroizi se va anula.* * *În caz de transplantare a primitorului cu sindromul OVERLAP, sau hepatită autoimună, la atingerea dozei de glucocorticosteroizi de 10 mg, acesta se va administra în doze continuie permanente.*   Glucocoticosteroizii nu se administrează în următoarele cazuri:   * + - Ciroza hepatică cu virusul C     - Carcinom hepatocelular pe fondal de ciroză     - Disfuncție renală preexistentă     - Transplantul pediatric |
| **Mycophenolic acid**   * *Se admistrează la a 3-a – 4-a zi, 1000 mg/24 ore , de 2 ori:la orele 11.00 dimineața și 23.00 seara timp de 3 luni***.**   Medicamentul menționat înhibă leucopoeza și provoacă diaree. În caz de leucopenie – L< 2,0 x109, medicamentul este anulat. |
| ***Protocol Nr.2***  **Cyclosporinum** este utilizat în cazul intoleranței la tacrolimus, administrat anterior cu înlocuirea ulterioară a cyclosporinei în legătură cu transplantul de organe și țesuturi. Este evaluat individual, la fiecare caz concret, în funcție de situația clinică. În cazul informării despre prezența organului condiționat, în ziua transplantării, se administrează 100 mg per os (tabelul2). Doza recomandată 10-15 mg/kg zi divizat în 2 prize, la interval de 12 ore. Nivelul optim trebuie menținut:  Peste 6 luni, pentru minimalizarea efectelor toxice şi prevenirea rejetului, este suficientă menţinerea nivelului de cyclosporina pînă la 100- 125 ng/ml. De obicei, cyclosporina este administrată în perioada postoperatorie imediată în combinaţie cu MMF sau glucocorticosteroizi, şi numai după 3-6 luni acesta este administrat ca monoterapie.  Notă: Necesită monitorizarea nivelului de cyclosporina în serul sanguin.  *În primele 10 zile se monitorizează zilnic concentrația plazmatică a cyclosporinei peste 2 (С2) și 12 ore (С0) după administrare. Nivelul seric a ciclosporinei se apreciază dimineața, prin prelevarea sîngelui la orele 7.30, pînă la adminisrarea intravenoasă matinală.*  *După nivelul de cyclosporina serica se observă că ultimul este absorbit din intestin, atunci administrarea intravenoasă se sistează.*  Administrarea primară a preparatului se face în ziua 0, înainte de suturarea plăgii postoperatorii, sau în salonul de ATI, în doze de 1 mg/kg în 50 ml 0,9% soluție de NaCl timp de 15 minute, intravenos.  Administrarea repetată se va efectua la a 7 zi postoperator, în același mod – intravenos.  **Modul de administrare:**  **Cyclosporinum**– 8 mg/ kg/corp, se administrează în 2 prize, doza de menținere – 3-5 mg/kg/corp  **Nivelul optim de menținere a Cyclosporinum**   * **100-120 ng/ml** * **80-100 ng/ml în primele 4-6 luni** * **50-80 ng/ml după 6 luni** * **40 ng/ml în combinație cu MMF** |
| * **Mycophenolic acid** * Se administrează de la ziua 0, la orele 11.00 dimineața și la 23.00 seara timp de 3-luni. * Peste 3 luni preparatul se anulează; * Medicamentul menționat inhibă leucopoeza și provoacă diaree. În caz de leucopenie < 2,0 x109, preparatul se anulează. |
| **Terapia de rejet acut (necesită confirmare histologică)**  **Aprofundarea imunosupresiei**   * mărirea dozei de **Mycophenolatum mofetilum** pînă la 3 g/24 ore, * conversia de la cyclosporina la tacrolimus; * menținerea С0 tacrolinemiei la nivel de 10-15 ng/ml).   *În caz de ineficiență* - puls-terapie cu **methylprednisolonum** – 1000 mg/24 ore i/v timp de 3 zile consecutiv. La finisarea puls-terapiei se efectuiază biopsia hepatică pentru aprecierea controlului eficacității terapiei.  *În caz de ineficiență* – se repetă cura de puls-terapie cu **methylprednisolonum** - 3 zile, cîte 1000 mg **methylprednisolonum** i/v  După administrarea puls-terapiei diminuarea dozei de glucocorticosteroizi se face similar, ca și în cazul intervenției postoperatorii.  După finisarea curei II de puls-terapie se efectuiază biopsia hepatică pentru aprecierea eficacității terapiei  *În caz de ineficiență a terapiei* - se administrează o cură de tratament cu anticorpi policlonali –**ATG** (Anti-thymocyte globulin)Acești agenți sunt indicați în cazul rejetului rezistent la corticoterapie.Utilizarea ATG diferă de la un centru la altul: S-a demonstrat, că administrarea pentru 3 zile a 2,5 mg/kg are aceleași efecte ca și în cazul administrării pentru 10 zile.   * Inducția cu ATG: 1,5 mg/kg i/v pentru 3 zile * Tratamentul rejetului cu ATG: 1,5 mg/kg/zi i/v pentru 5-7 zile.   Alte Centre de transplant administrează ATG a 3-5 mg/kg/24 ore pe parcurs la 14-21 de zile. Infuzie de 4 ore prin infuzomat în 250 ml 0,9% soluție de NaCl. |
| **Terapie de rejet cronic**  Nu este posibil să se concluzioneze că există o diferență clinică semnificativă între CNI(inhibitori de calcineurina) în ceea ce privește recurența VHC după TH (gradul I)  • O scădere rapidă a imunosupresiei cu steroizi ar putea determina la unii pacienți o evoluție clinica mai gravă a grefei (Gradul I)  • "rolul protector" al suspendării treptate a steroizilor, prezentat în mai multe studii, necesită, de asemenea, investigații suplimentare (Gradul III)  • Există încă controverse referitor la cel mai bun agent antiproliferativ pentru beneficiarii VHC. Studiile recente sugerează că administrarea azatioprinei (AZA) este asociată cu o progresie mai mică a fibrozei comparativ cu administrarea mycophenolatului mofetil (MMF) (gradII-1)  • OKT3 și alemtuzumab sunt asociate cu recurență severă a VHC (gradul I)  • Datele pentru antagoniștii IL-2R sunt contradictorii, majoritatea studiilor fără efecte adverse, dar unele prezintă o recurență mai gravă (gradul I)  Până în prezent există dovezi conform cărora SRL (sirolimus) nu îmbunătățește supraviețuirea fără recurență pe termen lung peste 5 ani  (Gradul I)  • Beneficiul SRL este evident în 3-5 ani la pacienții cu CHC în criteriile Milano (Gradul I) Până în prezent există dovezi conform cărora SRL nu îmbunătățește supraviețuirea fără recurență pe termen lung peste 5 ani (Gradul I)  • Beneficiul SRL este evident în 3-5 ani la pacienții cu CHC în criteriile Milano (Gradul I)  Riscul malignității legate de CNI în practica clinică poate proveni mai degrabă din doză decât de tipul de CNI utilizat (Gradul I)  • Nu sunt dovezi care sugereaza o legătură între utilizarea MMF și malignitatea de novo după TH (gradul III)  • Nu există TCR (trialuri clinice randomizate) publicate care să evalueze efectul inhibitorilor mTOR în prevenirea și tratarea malignității de novo după TH (gradul III)  • Riscul malignității de novo ar trebui considerat similar în practica clinică cu regimuri imunosupresoare bazate pe Tacrolimus sau CsA (cyclosporinum) (gradul II-2)  **Pacienților, la care transplantul de ficat s-a efectuat în caz de prezență a unei formațiuni cancerogene hepatice** (de exemplu, carcinom hepatocelular, colangiocarcinom, hepatoblastom, epiteliohemangioendoteliom, metastaze tumorale neuroendocrine, cu nivel de mitoze mai mic de 5%) începînd de la 90 zile postoperator se planifică conversia de la inhibitorii de calcineurină (CNI) (tacrolimus, cyclosporinum) la inhibitorii mTOR de tip Everolimus, Sirolimus.  **Everolimus** este administrat în doze de 0,75-1,5 mg/ zi, în 2 prize, pînă la obținerea concentrației serice de (indicatie CHC, post TH BCR ): **8,0-10,0 ng/ml în primele 6 luni apoi 3,0-8,0 ng/ml după 6 luni**  Administrarea preparatului este limitată în perioada postoperatorie imediată din cauza dereglării regenerarii plăgii şi riscului dezvoltării trombozei arteriale. Imunosupresia indusă timpuriu pe bază de Everolimus pare să îmbunătățească funcția renală după transplat hepatic; totuși, aceasta poate fi responsabilă pentru o incidență crescută a rejetului acut. În caz de recidivă a tumorii este indicată administrarea inhibitorilor mTOR în doze mari cu micșorarea dozei de tacrolimus şi ulterioara lor anulare. |

**Tabelul 24. Schema de tratament imunosupresiv (tacrolimus, cyclosporinum) de durată**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **PERIOADA** | **TACROLIMUS** | **CYCLOSPORINUM** | | ***Săptămîna I (Ziua 1-7)*** | 10 ng/ml | 300-550 | | ***Săptămîna II- Luna I*** | 8-10 ng/ml | 200-300 | | ***Luna I- Luna III*** | 8-10 ng/ml | 150-200 | | ***Luna III >*** | 6-8 ng/ml | 100-150 | | ***Luna VI >*** | 5 ng/ml | 50-80 | |

**NOTA:** *Aprecierea tacrolimusului, ciclosporinum in ser in primele 14 zile post-operator, se va efectua de 3 ori/saptamina, apoi 1 data la 7 zile;*

**Tabelul 25. Schema de administrare a glucocorticosteroizilor în funcție de maladie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Maladia** | **Glucocorticosteroizi** | **Anticorpi monoclonali** |
| Ciroza hepatică VHC |  | X |
| Ciroza hepatică VHB | X | X |
| Ciroza hepatică criptogenă | X |  |
| Ciroza hepatică etanolică | X |  |
| Colangita biliară primitivă | X | X |
| Colangita sclerozantă primitivă | X |  |
| Carcinom hepatocelular |  | X |
| Carcinom hepatocelular +VHB |  | X |
| Pacient leucopenic | X |  |
| Pacient cu IRC |  | X |

**Tabelul 26. Schema administrării de ciclosporinum**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicamentul administrat** | **Timpul administrării** | **Doza și calea de administrare** |
| **Cyclosporinum** | 0-1 zi postoperator | 100 mg×2 ori pe zi intravenos  În cazul prezenței tranzitului intestinal se transferă la administrare per os. Doza = doza i/venoasă ×2,5 |
|  | Concentrația preparatului în serul sanguin |  |
|  | С0 (concentrația bazală a cyclosporinum în serul sanguinse efectuiază dimineața pe foame, înainte de administrarea dozei matinale) pînă la 12 luni postoperator | 160-250 ng/ml |
|  | С0 mai mult de12 luni postoperator | 80-150 ng/ml |
|  | С2 (concentrația maximă de cyclosporinum în serul sanguin la 2 ore după administrarea dozei matinale) 1-2 lună | 800-1200 ng/ml |
|  | С2 оn continuare | Mai mare 600 ng/ml |

**Tabelul 27. Schema administrării glucocorticosteroizilor**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicamentul** | **Timpul de administrare** | **Doza și modul de administrare** |
| **Methylprednisolonum** | În perioada anhepatică | 500-1000 mg i/venos |
|  | Ziua 0 post-operator | 250 mg i/venos |
|  | 1-3 zi post-operator | 1 mg/кg |
|  | 4 zi post-operator | 0.5 mg/kg |
|  | 5-7 zi post-operator | 0,4 mg/кg |
|  | 8-14 post-operator | 0,25 mg/кg |
|  | 15-21 zi post-operator | 0,2 mg/кg |
|  | 22-28 zi post-operator | 10 mg/24 ore |
|  | 29-42 zi post-operator | 7,5 mg/24 ore |
|  | 48-56 zi post-operator | 2,5 mg/24 ore |

# **C.2.8 Criterii de externare şi transfer**

|  |
| --- |
| **Caseta 53. Criterii de externare şi transfer**  Reabilitarea pacienților și evidenta dinamică include:   * Regim, dietă, prevenirea infecțiilor, consiliere psihoterapeutica al pacienților după intervenție chirurgicală. * Pacientul este externat la 14-21 zile post-operator, în timp ce prezența lui în unitatea de terapie intensivă nu depășește 3-5 zile. * În cazul unei evoluții mai severe a bolii, cu complicații in perioada post-operatorie imediată, durata tratamentului în staționar poate fi amânată până la 3-5 luni. * Biletul de externare a pacienților va conține o schemă detaliată cu administrarea tratamentului imunosupresiv, orarul consultațiilor planice ale Centrului de transplant hepatic, recomandările cu privire la dietă si metodele de protejare. * După externare, în prima lună, pacientul va fi evaluat de 2 ori/săptămînă (examinare biochimică și USG abdominală cu doppler sistemului portal), iar următoarele 2 luni examinarea biochimică și USG abdominal cu doppler sistemului portal se va face de 2 ori/lună. * Aprecierea nivelului de tacrolimus sau de ciclosporinum, sirolimus se va efectua 1 dată la fiecare 14 zile, în primele 2 luni post-operator. * După 3 luni, evaluarea pacientului va fi monitorizata cu examenul biochimic și concentrația de tacrolimus, ciclosporinum sau sirolimus în sânge, examenare USG abdominal cu Doppler sistemului portal - 1dată pe lună (până la 12 luni după transplant). * La un an după transplantul hepatic, se efectuează examinări biochimice ambulatorii de control, tacrolimus, ciclosporinum sau sirolimus, deasemenea USG cu dopplerografia abdominală sistemului portal o dată la 3 luni; după 3 ani post-transplant evaluarea biochimică: tacrolinemia, ciclosporinum sau sirolimus in serul sanguin și examinarea USG cu dopplerografia abdominală se va efectua la 6 luni. * Screeningul la infecții virale, CMV se va efectua conform anexelor din protocol. |

# **C.2.9 Tratamentul post transplant hepatic**

## **C.2.9.1 Managementul infecției VHB post-transplant hepatic**

|  |
| --- |
| **Caseta 54. Profilaxia recurenței hepatitei B după transplant hepatic**   * **Principii de administrare a medicatiei profilactice privind recurenta infectiei cu virus hepatic B.** Administrarea combinată de ***Imunoglobulină Umana anti-hepatită B*** ( HBIG) și analogi nucleot(z) idici(tenofovir, entecavir, lamivudina) pe termen nedefinit, cu menținerea unui titru **anti-HBs de peste 100- 150 UI/ml**la persoanele cu **ADN HBV negativ** și **500 UI/ml** la persoanele cu **ADN HBV pozitiv**pre- THreprezintă regimul profilactic universal recomandat pentru prevenirea reinfecției VHB a grefei. * **Regimul inițial** recomandat constă în administrarea de HBIG 10 000 UI i/venos în cursul fazei anhepatice, urmată de 2000 - 10000 UI i/v zilnic în prima săptămînă post-transplant, administrările ulterioare fiind ajustate pentru menținerea titrului Anti-HBs peste 100-150 UI/ml în cazul pacienților ADN VHB negativi pre-transplant și peste 500 UI/ml în cazul pacienților ADN VHB pozitivi pre-transplant. * **Regimul in perioada post-operatorie precoce (primele 4 saptamini )** Administrarea HBIG 2000 UI i/v în săptămîna 2, 3 si 4 post-transplant, astfel încît titrul anticorpilor anti-HBs pe parcurs să fie peste 200 UI/ml în asociere cu analogi nucleot(z)idici (lamivudină, entecavir, tenofovir). * **Regimul in perioada postoperatorie apropiata(pina la 12 luni. )** După dispariția HBs-Ag, HBIG profilaxia se prelungește 8-12 luni în doza de 2000 UI i/v cu intervale de aproximativ 1,5 luni (L1, L2, L3, L5, L7, L9, L12) apoi 1 dată/2 luni) urmată de menținerea titrului anti-HBs < 150 UI/ml**.** În paralel se utilizează tratamentul antiviral cu analogi nucleot(z)idici (lamivudină, entecavir, tenofovir) cu medicamentul, la care anterior nu a fost fixată rezistență. * **Regimul in perioada post operatorie tardiva (dupa 12 luni).** HBIG profilaxia se prelungește 8-12 luni în doza de 2000 UI i/v cu intervale 1 dată/2 luni). * Pacienții cu Ag HBs-, Ac anti HBc + necesită monitorizare ADN VHBcu aprecierea AgHBs cantitativ 1 dată/3 luni timp de 1 an, apoi 1 dată/6 luni timp de 3 ani, apoi 1 dată pe 1 an. |

**Tabelul 28. Regimul de administrare de*Ig Umana anti-hepatită B*la pacienții post-transplant hepatic**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ig anti hepatita B** | **Faza anhepatică** | **Ziua 1-7 post-transplant, zilnic** | **Săptămîna 2 post-transplant** | **Săptămîna 3 post-transplant** | **Săptămîna 4 post-transplant** | **Peste 1 luna post-transplant** | **L2, L3, L5, L7, L9 L12** | **1 dată la 2 luni** |
| cu mentinerea titrului de anti-HBs < 150 UI/ml | 10000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v | 2000 UI i/v |

|  |
| --- |
| **Caseta 55.** **Modul de administrare**de ***Ig Umana anti-hepatită B* la pacienții post-transplant hepatic**   1. Perfuzie intravenoasă, care va fi efectuata in conditii de stationar a IMSP SCR “Timofei Mosneaga” sectia hepatologie si/sau sectia de chirurgie hepato-bilio-pancreatica in internarea de 1 zi (pentru a evita reactiile adverse, a monitoriza perfuzia si starea generala a pacientului.), sau sectia consultativa 2. Viteza de perfuzare iniţială de 0,1 ml/kg/ oră, timp de 10 minute. (dacă este bine tolerat, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, până la maxim 1 ml/kg / oră) 3. Monitorizarea stricta şi cu atenţie pentru apariţia oricăror simptome în perioada de administrare a soluţiei perfuzabile. 4. Anumite reacţii adverse pot să apară mai frecvent:  * În cazul unei viteze de perfuzare mari * La pacienţi cu hipo- sau agamaglobulinemie, cu sau fără deficit de IgA |

|  |
| --- |
| **Caseta 56.** **Precauţii speciale pentru păstrare HBIG**   1. Medicamentul nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe ambalaj. 2. HBIG trebuie păstrat la temperaturi între +2°C şi+8°C. A nu se congela. 3. A se păstra flaconul în ambalajul original. Soluţia perfuzabilă trebuie administrată imediat după deschiderea flaconului. 4. Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului. 5. Soluţia trebuie să fie limpede sau uşor opalescentă. 6. A nu se utiliza soluţii tulburi sau care prezintă depozite. 7. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. |

|  |
| --- |
| **Caseta 57**. **Contraindicații și reacții adverse posibile la preparat**   * **Contraindicaţii** Hipersensibilitate la oricare dintre componente, hipersensibilitate la imunoglobulinele umane * **Sarcina şi alăptarea:** Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează niciun efect nociv asupra sarcinii, fătului şi nou-născutului. * **Reacţii adverse:**Reacţiile alergice specifice sunt rare (scăderea TA, asociată cu reacţie anafilactică) |

**Tabelul 29. Reacțiile adverse ale HBIG**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme şi organe** | **Reacţii adverse** | **Frecvenţă** |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  | rare |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | foarte rare |
| Tulburări cardiace | Tahicardie | rare |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială | rare |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă, vărsături | rare |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Reacţii cutanate, eritem, prurit | rare |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Artralgii | foarte rare |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Febră, stare generală de rău, frisoane | rare |

|  |
| --- |
| **Caseta 58. Recomandări privind managementul VHB post TH**   1. Toți pacienții HBsAg pozitivi care urmează transplantul de ficat trebuie să primească terapie profilactică cu AN cu sau fără HBIG posttransplant, indiferent de starea HBeAg sau nivelul ADN VHB în pretransplant. Nu trebuie utilizata monoterapia cu HBIG.  Entecavir, TDF și TAF sunt medicamente antivirale preferabile datorită ratei scăzute de rezistență a acestora cu utilizare pe termen lung. 2. Pentru pacienții cu transplant hepatic cu HBsAg negativ, care primesc o grefă anti-HBc-pozitivă, HBsAg-negativă, riscul de transmitere a VHB este de 75%, și variază în funcție de statutul imunitar al primitorului cu VHB. Riscul este mai mic pentru pacienții care sunt antiHBs pozitivi și riscul este cel mai mare la cei fără infecția VHB ( anti-HBc sau anti-HBs – negativ). 3. Toți pacienții cu HBsAg negativi care primesc HBsAg-negativ, dar grefe anti-HBc-pozitive necesita administrarea pe termen lung a terapiei antivirale pentru a preveni reactivarea infecției. Cu toate că lamivudina a fost utilizată cu succes în multe centre, entecavir, TDF și TAF sunt medicamentele de elecție preferate. 4. Se recomandă o abordare individualizată a utilizării HBIG. Administrarea de HBIG pentru 5-7 zile sau fără HBIG este rezonabila la pacienții cu risc scăzut (ADN VHB <100UI/ml în pre-transplant). Terapia antivirală combinată (AN cu HBIG) poate fi cea mai bună strategie pentru cei care prezintă cel mai mare risc de boală progresivă în posttransplant, cum ar fi pacienții coinfectați cu HDV și HIV. Pacienții nonaderenți pot beneficia de profilaxie combinată cu HBIG plus antivirale. 5. Terapia profilactică necesita administrata pe toată durata vieții. 6. Pacienții cu HBsAg-pozitiv, anti-HBcor pozitiv necesită inițierea tratamentului profilactic anti-VHB înainte de terapia imunosupresoare. |

|  |
| --- |
| **Caseta 59 *Criteriile pentru sistarea terapiei profilactice cu HBIG sunt considerate****.*   1. Creșterea titrului de anticorpi anti-HBs mai mult de 500 UI/ml; 2. Recidiv a VHB (prezența HBs- sau HBe- Ag). |

## **C.2.9.2 Managementul pacienților cu diferite morbidități și infecții post-transplant hepatic**

|  |
| --- |
| **Caseta 60. Infecția VHC**  Recurența infecției VHC post-transplant este inevitabilă la pacienții cu ARN-VHC detectabil pre-transplant. Evoluția hepatitei C este mai accelerată post-transplant la acești pacienți cu o supraviețuire mai joasă a grefei comparativ cu pacienții ARN-VHC nedetectabil. Aproximativ 1/3 din pacienții cu VHC vor dezvolta recurența infecției VHC cu o evoluție mai agresivă și cu o decompensare rapidă cu ulterioară pierdere a grefei. Urmărirea acestor pacienți post-transplant este obligatorie. Prin efectuarea biopsiei hepatice, determinarea gradientului venos de presiune, elastografia la un an de la transplant hepatic putem identifica fibroza rapid instalată. Prezența unei fibroze semnificative (F> 2 Metavir) hipertensiune portală (HVPG> 6 mmHg) sau valori ridicate a elasticității hepatice (> 8,6 kPa) la un an de la transplantul hepatic sunt indici certi de pierdere a grefei. Anume acești pacienți sunt eligibili pentru tratamentul antiviral.  **Recomandări:**   1. Monitorizarea recurenței infecției cu VHC post-transplant include o evaluare regulată în vederea lezării grefei hepatice. Biopsia hepatică, determinarea gradientului venos de presiune și a elasticității hepatice sunt investigații obligatorii pentru pacienții post-transplant. (Gradul II-2). |

|  |
| --- |
| **Caseta 61. Recomandări privind tratamentul VHC post-transplant hepatic**  În momentul în care eradicarea infecției cu VHC pînă la tratament nu este fezabilă, grefa hepatică devine automat infectată după transplant. Infecția cu VHC post-transplant se caracterizează printr-o fibroză accelerată care evoluiaza la hepatită cronică și ciroză iar terapia antivirală trebuie inițiată cît mai precoce.   * + - 1. Tratamentul trebuie inițiat imediat după transplantul hepatic, în mod ideal cât mai curând posibil atunci când pacientul este stabilizat (în general după primele 3 luni post-transplant), deoarece rata RVS se diminuează la pacienții cu boală hepatică post-transplant avansată (A1).       2. Fibroza hepatică colestatică sau prezența fibrozei moderate sau extinse sau hipertensiunii portale la 1 an după transplant indică un tratament antiviral urgent, deoarece acestea prevăd progresia rapidă a bolii și pierderea grefei (A1).       3. Nivelurile de medicație imunosupresoare în timpul și după terapia antiVHC trebuie monitorizate (A1).       4. Pacienții cu recurență hepatică post-transplant fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) sau decompensată (Child-Pugh B sau C) pot fi tratați cu asocierea de doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5 sau 6) sau cu combinația fixă de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile) (A1).       5. Pacienții cu recidivă post-transplant a infecției VHC genotip 1, 4, 5 sau 6, fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) trebuie tratați cu combinația cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir sau combinația cu doză fixă de sofosbuvir și velpatasvir timp de 12 săptămâni, fără a fi necesară ajustarea dozei de medicament imunosupresor în prealabil (A1).       6. Pacienții cu recidivă post-transplant a genotipului 2 sau 3 al VHC, fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A), necesita tratați timp de 12 săptămâni cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir, fără a fi nevoie de tratament de ajustarea dozei de medicament imunosupresor (A1)       7. Pacienții cu recidivă post-transplant, indiferent de genotipul VHC, fără sau cu prezența CH compensate, cu o eGFR <30 ml / min / 1,73 m2 pot fi tratați cu doza fixă de glecaprevir și pibrentasvir timp de 12 săptămâni.       8. Pacienții cu recidivă VHC post-transplant cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) trebuie tratați cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5 sau 6) sau cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile), timp de 12 săptămâni, cu ribavirină zilnică bazată pe greutate (1000 sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv 75 kg). La acești pacienți, ribavirina poate fi inițiată ladoza de 600 mg zilnic și ajustată ulterior în funcție de toleranță (B1).       9. Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și contraindicații pentru ribavirină sau cu toleranță scăzută la ribavirină la tratament, trebuie tratați cu combinația de doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5 sau 6) sau combinația cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile) timp de 24 de săptămâni fără ribavirină (B1). |

|  |
| --- |
| **Caseta 62.** **Colangita biliară primitive**  ***Factorii de risc***   * vîrsta tînără a donatorului, * vîrsta înaintată a primitorului, * timpul prelungit de ischemie caldă, * imunosupresia cu tacrolimus.   ***Criteriile de diagnostic ale CBP recidivate post-TH:***   * Transplant hepatic pentru CBP * Trăsături histologice caracteristice: infiltrat inflamator mononuclear, agregate limfoide, granuloame epitelioide, leziuni de ducte biliare, distrucție de ducte biliare cu ductopenie * Titrul crescut al imunoglobulinelor * Exluderea altor cauze de injurie hepatica   ***Criteriile histologice pentru CBP post-transplant***   1. leziunile histologice caracteristice interesează 3-4 spații porte 2. AMA persistent pozitivi.  * *Prezența testelor hepatice normale nu exclude CBP recidivată.* * *Nu există nici o corelație între titrul AMA și recidiva clinică și histologică a CBP*   ***Tratamentul CBP recidivate post – transplant***  Incidența CBP recidivate post-TH este estimată la 17% la 3 ani, 8-20% la 5 ani și 20-30 % la 10 ani.   * Administrarea de acid ursodeoxicolic 10-15 mg/kg/zi. * Modificarea imunosupresiei (înlocuirea tacrolimusului cu ciclosporinum, utilizarea de Azathioprine și mycophenolat mofetil) poate fi benefică.   Progresia CBP post-transplant este lentă, nu duce la pierderea grefei și nu necesită retransplant. |

## 

|  |
| --- |
| **Caseta 63.** **Colangita sclerozantă primitivă**  Pentru pacienții cu CSP TH este asociat cu o supravețuire de 80% la 5 ani.  ***Colangita sclerozantă primitivă recidivantă la nivelul alogrefei ridică 2 probleme majore:***   1. Dificultatea diagnosticului diferențial între CSP recidivantă și colangita sclerozantă secundară 2. Impactul CSP recidivate asupra alogrefei   ***Criteriile de diagnostic pentru CSP post-TH:***  - Transplant hepatic pentru CSP   * Prezența stenozelor biliare non-anastomotice multifocale intra- și extrahepatice la examenul colangiografic, la peste 90 zile post-TH * Profil biochimic colestatic (creșterea fosfatazei alcaline, gama-glutamil-transpeptidazei, și bilirubinei serice cu predominanța bilirubinei conjugate) * Leziuni histologice de colangită fibrozantă obliterativă sunt înalt caracteristice, dar absența lor nu exclude diagnosticul   Excluderea altor condiții ce pot genera stenoze biliare non-anastomotice la nivelul alogrefei  ***Diagnosticul CSP este suspect în caz de:***  creșterea fosfatazei alcaline >270 UI/L la 1 an post-TH  ***Criterii de diagnostic în caz de recidivă CSP***   * TC abdominală în regim colangiopancreatografic * Biopsia hepatică   ***Notă***: Tratamentul specific medical sau chirurgical destinat prevenirii apariției stenozelor biliare non-anastomotice constă în indicația dozelor mari de acid ursodeoxicolic (20-25 mg/kg/zi) |

## 

|  |
| --- |
| **Caseta 64.** **Hepatita autoimună**  TH reprezintă tratamentul optim destinat pacienților cu ciroză autoimună decompensată, care nu răspunde la tratamentul cu glucocorticosteroizi. Este asociată cu o supravețuire la 5 ani a grefei și pacienților de 83%, respectiv 96%. Recidiva hepatitei autoimune post-transplant este de 10-40 % dintre pacienți într-un interval de 10 ani post-transplant.  ***Factorii de risc asociați cu recidiva sunt:***   * Transplantul pacienților HLA DR3 pozitivi cu organe HLA DR3 negative * HAI tip I * Activitatea necroinflamatorie intensă pre-transplant * Regimul inadecvat de imunosupresie   ***Criteriile de diagnostic pentru HAI recidivantă post-TH***   * Transplant hepatic pentru HAI * Prezența autoanticorpilor în titru semnificativ * Creșterea ALT >2 N * Titru crescut al imunoglobulinelor serice * Leziuni histologice specifice (leziuni de hepatită periportală, lobulară, cu abundența plasmocitelor în infiltratul inflamator, grade variate de fibroză * Dependența de corticosteroizi * Excluderea altor cauze de disfuncție a grefei (rejet, hepatită C etc)   ***Managementul pacienților post-transplant***:   * Pacienții transplantați pentru HAI necesită supraveghere în dinamică pentru recidiva HAI * determinarea periodică a autoanticorpilor, * aprecierea imunoglobulinelor * evaluarea transaminazelor.   **Notă**: Autoanticorpii și Ig dispar în cursul primului an post-transplant la majoritatea pacienților.  ***Tratamentul HAI:***   * doze mici de glucocorticosteroizi (prednisolone 5-10 mg/zi) timp îndelungat, MMF, azathioprinum 50 mg pe zi.   HAI recidivată se tratează prin creșterea dozelor de glucocorticosteroizi (20 mg/zi) |

|  |
| --- |
| **Caseta 65.** **Steatoza și steatohepatita non-alcoolică**  Pînă la 40 % din pacienții transplantați cu ciroză criptogenică dezvoltă steatoză sau steatohepatită non-aloolică ce poate progresa la fibroză și ciroză hepatică.  ***Diagnosticul este confirmat prin:***   * ecografie * prezența condițiilor asociate (sindromul metabolic, obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemia, hipertensiunea arterială) * puncție biopsie hepatică   Prognosticul NAFLD post-transplant: tratamentul este nespecific și constă în controlul condițiilor asociate- diabetului zaharat, dislipidemiei și curbei ponderale, administrarea metforminei sau glutazonei. |

|  |
| --- |
| **Caseta 66****. Boala hepatica alcoolică**  TH pentru ciroza alcoolică se asociază cu o rată de supravețuire similară altor indicații.  ***Criterii de includere a candidaților pe listele de așteptare****:*   * interval minim de abstinență de 6 luni * screening-ul regulat pentru boli cardiovasculare şi neoplasme * este de o importanţă deosebită, înainte şi dupăTH   ***Factorii predictivi ai recidivei post-transplant***   * interval de abstinență de 6 luni * consumul zilnic de alcool * istoricul familial de etilism * lipsa suportului famiial/social * dependența anterioară de droguri |

|  |
| --- |
| **Caseta 67. Recurența leziunilor hepatice colestatice**  Rata de recurență a hepatitei autoimmune, colangitei sclerozante primare, colangitei biliare primare variază de la 10 la 50%, dar efectul lor asupra funcției grefei și supraviețuirea pacientului este minim.Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că recaderea colangitei sclerozante primare poate evolua spre pierderea grefei la aproape 25% dintre pacienții afectați. Frecvența recidivelor CSP este mai mare în cazul transplantului cu donator viu.  **Recomandări**  • Reapariția leziunilor hepatice autoimune sau colestatice trebuie confirmată prin biopsie și / sau cholangiografie (PSC) (gradul II-3).  • Date pentru administrarea tratamentului cu acid ursodeoxicolic cu scop profilactic după TH pentru CSP sau CBP nu sunt (gradul III). |

|  |
| --- |
| **Caseta 68. Managementul disfuncțiilor renale.**  La majoritatea pacienților care au supraviețuit în primele 6 luni, după TH, persista dereglări ale funcției renale. Aproximativ 30-40% dintre pacienți dezvoltă leziuni renale cronice în stadiul 3-4 cu un risc crescut spre stadiu final a bolii cronice renale care necesită dializă sau chiar transplant de rinichi, 5-9% în primii 10 ani după TH. Insuficiența renală cronică reprezintă o problemă foarte importantă în tratamentul pacienților după TH. Afectarea renală poate avea loc în pre-transplant, sau în perioada postoperatorie imediată sau mai târziu. Etiologia disfuncției renale în post-transplant este multifactorială: utilizarea tratamentului imunosupresiv, disfuncții renale înainte de intervenția chirurgicală (sindrom hepatorenal sau alte afecțiuni renale), insuficiență renală acută în timpul TH, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, ateroscleroza, inainte si dupa transplant. În acest sens, după TH, screening-ul permanent cu eliminarea factorilor de risc sunt obligatorii, precum și monitorizarea regulată a funcției renale cu corijarea terapiei imunosupresoare.  **Recomandări privind managementul disfuncțiilor renale post TH**   * + - 1. Monitorizarea continuă a funcției renale după transplant pentru identificarea și tratamentul leziunilor renale cronice, inclusiv eliminarea factorilor potențiali de risc, este necesară și trebuie inițiată imediat după transplant (gradul II-2).  1. Pacienții cu insuficiență renală necesită reducerea dozei de imunosupresie, cât mai curând posibil, sau eliminarea terapiei imunosupresoare asociată cu inhibitori de calciuneurină sau aplicarea protocoalelor în absența acestor medicamente (nivel I). 2. In boala cronică renală în stadiu terminal la pacienți după TH o soluție optimală este transplantul de rinichi (grad II-3). |

**Tabelul 30. Managementul pacienților cu infecții post TH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Etiologie** | **Recomandări privind tratamentul și profilaxia infecțiilor post TH** | |
| **CMV** |  | * Infecția cu CMV rămâne cea mai importantă infecție oportună la pacienții cu TH. S-a demonstrat importanța tratamentului profilactic adecvată pentru reducerea semnificativă a incidenței acesteia. Cele mai frecvente sindroame clinice sunt prezența viremiei, supresia măduvei osoase și afectarea tractului gastrointestinal (colită) și ficatului (hepatită). * Utilizarea donatorilor CMV-seropozitivi la pacienții seronegativi CMV crește riscul de dezvoltare a infecției CMV. * Tratamentul cu **Ganciclovirum** sau **Valganciclovirum** este indicat la pacienții cu viremie persistentă sau în creștere (infecție CMV), și la toți indivizii la care infecția cu CMV evoluează într-infecției cu CMV. Detectarea prin viremie prin metoda PCR ADN CMV în primele luni după TH este esențială pentru diagnosticarea precoce a acestei infecții. Administrarea de **Ganciclovirum** intravenos sau **Valganciclovirum** per os este tratamentul de elecție la pacienții cu evoluție medie, în timp ce **Ganciclovirum** intravenos trebuie utilizat la pacienții cu infecții mai severe. |
| **Profilaxia infecției cu virus CMV:** | În cazul recipientului cu infecţie CMV preexistentă în pretransplant, monitorizarea ADN CMV se va efectua săptămînal în prima lună, apoi de 2 ori/săptămînă primele 3 luni, apoi în funcţie de evoluţia clinică şi simptome. Este recomandabila aprecierea ADN CMV lunar in primul an post TH, apoi 1 data la 3 luni urmatorii 3 ani post TH  Doza de **Ganciclovirum** sau **Valganciclovirum** trebuie să fie ajustată în funcție de filtratiaglomerulara.La filtraţia glomerulară:  >60 мl/min 900 mg 1 dată/zi,  - 40-60 ml/min - 450 mg 1 dată pe zi,  - 25-40 мl/min -450 mg peste 1 zi ,  10-25 ml/min - 450 mg 2 ori pe săptămînă.  De administrat în timpul mesei, pentru mărirea biodisponibilităţii.  **Tratament:**  *-* ***Valganciclovirum*** *-* 900 mg la fiecare 12 ore, cu monitorizarea încărcăturii virale, pînă la 1sau 2 probe negative consecutiv, 2săptămîni de tratament minim, cudurata tratamentului- minim 14-21 zile **sau**  *-* ***Ganciclovirum*** *-* 5 mg /kg, i/v, de 2 ori pe zi la fiecare 12 ore, cu monitorizareaîncărcăturii virale săptămînal, pînă la 1 sau 2 probe negative consecutiv, 2 săptămîni de tratament minim, cu durata tratamentului- minim 14-21 zile  **Profilaxia**:  ***- Valganciclovirum*** - 900 mg de 1 dată pe zi, - 90 zile |
| **Factorii de risc pentru reapariția infecției cu CMV includ:** | * infecția cu CMV primară, * transplantul de la donator decedat cu încărcătura virală mare inițial * reducerea lentă a incarcaturii virale la tratament * viremia persistentă la transferul pe tratament profilactic   **Efecte secundare:** leucopenie.   * Reducerea dozei de tratament imunosupresor ar trebui să fie luate în considerare în boala severă CMV, la pacienții nonresponderi, la pacienții cu o incărcătură virală mare, și cu leucopenie. * În cazul recurenței bolii CMV după o perioadă fără tratament, se aplică aceleași opțiuni de tratament. |
| **Ebstein Barr.** |  | Pacientii cu seropozitivitate la virusul EBV inainte de TH, și pacienții tratați cu regimuri de imunosupresie agresivă (Anti-thymocyte globulin) au un risc crescut de dezvoltare a proceselor limfoproliferative post-transplant (PTLD). Procesele limfoproliferative se suspectă la pacienții cu TH, în special la cei cu risc crescut, care prezintă febră, pierdere în greutate, transpirații nocturne, chiar și în absența limfoadenopatiei. Radiografia toracică trebuie efectuată, deoarece viremia EBV nu este un diagnostic pentru procesele limfoproliferative asociate cu EBV. Primul pas în tratarea recipiențilorpost-transplant constă în reducerea terapiei imunosupresoare. Pot fi necesare terapii suplimentare, inclusiv rituximabum, chimioterapie, intervenții chirurgicale, dacă nu se obține nici un răspuns prin imunosupresie. Evaluarea multidisciplinară, inclusiv consultația medicului oncolog obligator. |
| **HEV** |  | În ciuda prevalenței infecției cu HEV la pacienții din Europa Centrală, rata prezenței acesteia la pacienții cu TH este mică, aceasta poate duce la disfuncție de grefă după TH. Prin urmare, screening-ul pentru ARN-ul HEV necesita inclus in procesul de diagnosticare a pacienților. |
| **Virusul herpetic simplu (HSV, Herpes Simplex), virusul (HZV, HerpesZoster).** | **Profilaxia infecției cu Virusul herpetic simplu** | Profilaxia se va efectua la acei pacienţi, care nu au administrat profilactic tratamentul cu infecţia CMV.  •***Aciclovirum*,** în funcţie de rata filtrării glomerulare:  >20 ml/min 400 mg 2 ori pe zi,  <20 ml/min 200 mg 2 ori pe zi.  Doza se va diminua în caz de dezvoltare a efectelor adverse:neurotoxicitate, simptome gastrice, leucopenie. Durata tratamentului este de 2 luni, începînd cu ziua 7 post transplant.  În cazul contactului primitorului seronegativ cu pacientul de rujeolă, este necesară administrarea IG împotriva virusului H.zoster. |
| **Infecțiile fungice** |  | În ultimele două decenii, incidența totală a infecțiilor fungice invazive a rămas neschimbată;Factorii de risc identificați pentru infecții fungice invazive sunt:   * disfunctia severa a grefei hepatice * rata crescută de transfuzii intraoperator, * timpul de ischemie rece, * utilizarea anastomozei biliare roux-en-Y , * Reinterventia * episoade de respingere dovedite la biopsie, * retransplantarea * terapie de substituție renală.   Diagnosticul infecțiilor fungice invazive este relativ insensibil. Alte teste au o precizie variabilă: beta-d-glucan (pentru Candida) și testarea Ag Aspergillus (galactomanan). Terapia antifungică se bazează pe selectarea adecvată a medicamentului și reducerea imunosupresiei.  Specii de Candida albicans și specii non-albicans Candida (de exemplu, C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis) sunt cauzele principale de infecție invazivă precoce după TH. |
| **Candidoza orală** | **Profilaxia** | Este recomandată în primele luni. Reduce mortalitatea datorată infecției fungice. Cel mai frecvent în infecțiile fungice se indică fluconazolum.  Tratamentul antifungic se indică conform aprecierii sensibilității medicamentului   * Fluconazolum 200-400 mg/zi * Nistatinum 10 6 unit QDS * Amfotericinum B 1-2 mg/kg /zi * Caspofunginum 70 mg /24 ore i/v, apoi doza de menținere 50 mg/24 ore – 7-14 zile * Voriconazolum 100-400 mg/zi |
| **Infecția cu Aspergillus** | **Profilaxia infecției cu Aspergillus** | Infecția cu specia Aspergillus poate fi activată în pre-transplant, sau în rezultatul expunerii la infecții nosocomiale. Sursa primară a infecției sunt plămânii cu sursa de disseminare a infecției în sistemul nervos central.  Profilaxia la Aspergillus este recomandata doar în anumite situatii cu risc ridicat:   1. utilizarea prelungită de glucocorticosteroizi inainte de transplant (hepatita autoimună), insuficiență renală acută, 2. necesitatea în hemodializă, 3. insuficiență hepatică acută, 4. retransplantarea, 5. rata crescută de transfuzii în timpul intervenției chirurgicale, 6. prezența insuficienței renale în pre- și post-transplant. |
| **Pneumonia cu Pneumocystis jirovecii.** |  | Pneumonia cu Pneumocystis este rar întîlnită pe perioada tratamentului profilactic cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Profilaxia cu Pneumocystis jiroveci este indicată pe o perioadă de 6-12 luni cu cotrimoxazol (sau utilizarea pentamidinei în cazul alergiei la sulfonamida). Administrarea tratamentului profilactic cu trimetoprim-sulfametoxazol provoacă toxicitate renala.  ***Indicație***: din ziua 7-14 post-transplant, în cazul de neutrofile > 2000 mm3  **Bactrim** 400 mg, per os, (1/2 cp de Bactrim forte, sau 1 cp Bactrim în doză obisnuită). Necesită supravegherea neutrofilelor – 1 dată/săptămînă. Anularea tratamentului în cazul neutropeniei < 1500 mm3.  Stoparea definitivă:   * alergie cutanată * prezența a 2 epizoade de neutropenie.   Alternativa Bactrimului:   * Pentacarinatum 300 mg, în aerosol, toate lunile, timp de 6-12 luni * Rifaximinum 200 mg–2 past x 2 ori/zi, 7 zile lunar, 3-6 luni |
| **Micobacteria tuberculosis** |  | Tuberculoza activă poate fi diagnosticată la 0.47-2.3% dintre pacienții cu transplant de ficat, în special în primele 12 luni după TH. Febra, transpirațiile nocturne și pierderea în greutate sunt simptomele de bază comune; Tratamentul tuberculozei latente nu este întotdeauna ușor și are o rată ridicată de mortalitate. Tratamentul cu izoniazidă timp de 9 luni (suplimentate cu vitamina B6) este terapia standard și este indicată în următoarele situații: test cutanat pozitiv, antecedente de tuberculoză netratată, radiografie toracică. Tratamentul tuberculozei active la pacienții cu transplant hepatic nu este standardizat. În plus, tratamentul tuberculozei active este complicată de interacțiunile medicamentoase dintre antituberculoase și imunosupresoare, precum și din cauza potențialului hepatotoxic asociat cu tratamentul de prima linie a tuberculozei. În cazurile de tuberculoză severă, tratamentul include: izoniazida și etambutolul, evitând rifampicinele. Levofloxacinum poate înlocui izoniazida, dacă nu este posibilă utilizarea acesteia. Pacienții cu tuberculoză severă trebuie tratați cu rifampicină în timpul fazei active și de întreținere. |

|  |
| --- |
| **Caseta 69. Recomandări privind prevenirea și tratamentul infecțiilor post TH**   * Profilaxia CMV timp de cel puțin 3 luni trebuie utilizată la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a infecției cu CMV (Gradul II-2) * Profilaxia orală împotriva speciilor Candida este recomandată în primele luni, deoarece este asociată cu risc crescut de mortalitate datorată infecției fungice (gradul II-3) * Profilaxia împotriva Aspergillus este recomandată doar în situații de risc înalt (gradul II-3) * Profilaxia împotriva P. jirovecii cu trimetoprim sulfametoxazol trebuie administrată tuturor pacienților cu TH timp de 6-12 luni (gradul II-2) * Tratamentul infecției cu P. jirovecii constă în administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol. Glucocorticosteroizii sunt utili în calitate de terapie adjuvantă atât pentru reducerea procesului inflamator pulmonar cît și reducerea fibrozei post-inflamatorie (Grad II-3) * Pacienții tratați cu medicatie antituberculoasă trebuie monitorizați pentru potențialul crescut de hepatotoxicitate și pentru pericolul respingerii acute a grefei (gradul II-3 |

**Tabelul 31. Tratamentul pacientilor cu Clostridium difficile.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadiul bolii** | **Date clinice** | **Tratament** |
| **I episod, Grad usor** | Leucocitoza (< 15000 cel/ml) si o creatinina serica< 1,5 mg/dl | * Vancomicynum 125 mg x 4 ori/zi 10 zile sau * Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi 10 zile * Terapia alternativa: Mertronidazole 500 mg x 3 ori/zi 10 zile |
| **I episod Grad sever** | Leucocitoza (>15000 cel/ml) si o creatinina serica >1,5 mg/dl | * Vancomicynum 125 mg x 4 ori/zi 10 zile sau * Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi 10 zile |
| **Infectia fulminanta** | Hipotensiune, soc, ileus, megacolon | * Vancomicynum, 500 mg de 4 ori pe zi, pe cale orală sau prin tub nazogastric. Dacă avem date de ileus se asociaza vancomicina per rectum. Administrarea intravenoasă a Metronidazolului (500 mg la fiecare 8 ore) trebuie administrată împreună cu Vancomicinumpe cale orală sau rectală, în special dacă este prezent ileus |
| **I recidiva** |  | * Vancomicynum 125 mg administrat de 4 ori pe zi, timp de 10 zile, dacă a fost utilizat metronidazol inițial, SAU * Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi daca a fost administrat Vancomicynum initial. |
| **II recidiva** |  | * Vancomicynum 125 mg x 4 ori/zi 10 zile urmata de * Rifaximinum 400 mg x 3 ori/zi pentru 2-8 saptamini SAU * Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi 10 zile SAU * Transplant de microbiota fecala. |

## **C.2.9.3 Supravegherea primitorilor de grefa post-TH**

Pacienții transplantați necesită un control medical activ pentru diagnosticarea precoce şi pentru tratamentul adecvat al complicaţiilor apărute.

### **C.2.9.3.1 Imunizarea pacienților.**

**Tabelul 32. Imunizarea pacienților pre- și post-TH**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vaccinuri profilactice** | **Recomandări** |
| **Vaccinarea post-transplant:** | * Vaccinarea după TH este posibilă peste 6 luni de la intervenție. * Vaccinurile specifice recomandate: gripa sezonieră, hepatita A, hepatita B și pneumococul * Vaccinurile recomandate sunt: difteria, tetanos, polio, Cocluch, Hemophilus influenzae de tip b, Meningocoque C, papilomavirus * Vaccinurile vii sunt contraindicate: febra galbenă, BCG, ROR, varicela, haemophilus * Printre primitorii transplantați pentru VHB, vaccinarea poate fi considerată o strategie de dezvoltare a titrurilor serice de proteine ale anti HBs la anumiți pacienți, dar în prezent nu poate fi recomandată ca practică de rutină. |
| **Hepatita A** | * Imunizarea este recomandată în cazul Ac anti HAV negativ, schema clasică 0, 6 luni |
| **Hepatita B** | * Înainte de TH – doza dublă 0, 2, 4 săptămîni și 6 luni * reevaluarea vaccinului cu doză dublă dacă, la 1 lună după ultima administrare, anti-HBs sunt < 10 mU / ml, apoi control anual * După transplantul hepatic * doza dublă la 0, 1 și 6 luni * reevaluarea vaccinului cu doză dublă dacă, la 1 lună după ultima administrare, anti-HBs sunt < 10 mU / ml, apoi control anual |
| **Pneumococ** | * Imunizarea este recomandată * reevaluare fiecare 5 ani |
| **Tetanos și difterie** | * recomandată fiecare 10 ani |
| **Poliomielita inactivă** | * recomandată fiecare 10 ani, contraindicate vacinurile vii administrate pe cale orală |
| **Vaccinul gripal** | * imunizarea anuală este recomandată |

### **C.2.9.3.2 Investigațiile și proceduri diagnostice post TH**

**Tabelul 3****3. Investigațiile și procedurile diagnostice post TH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Durata post-TH** | **Frecvența vizitelor** | **Investigații și proceduri diagnostice** |
| **1 lună post TH** | **2 ori pe luna, sau 1 data/10 zile, in functie de evolutie** | *Săptămînal*  **Hemoleucograma desfasurata cu trombocite**   * Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite)   **Examinarea biochimică**   * ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, urea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, colesterol, pseudocolinesteraza, glucoza, acid uric, * **Coagulograma desfășurată cu aprecierea** * INR, IP, fibrinogen, TTPA   **Ionograma**   * K,Na,Ca, Mg, fer seric   Urograma, urocultura la necesitate  Dozarea tacrolinemiei  Anti CMV IgM, ADN CMV cantitativ  Determinarea anticorpilor donor specifici *de novo*  USG abdomenala cu Dopplerografia sistemului portal  Anti Toxoplasma Ig G  PCR – la necesitate  ADN VHB cantitativ, ARN VHD cantitativ, ARN VHC cantitativ - in functie de necesitate  Anticorpii donor specifici (ADS) |
| **2- 12 luni post TH** | **1 dată pe lună** | *Lunar*  **Hemoleucograma desfasurata cu trombocite**   * Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite)   **Examinarea biochimică**   * ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, urea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, pseudocolinesteraza, acid uric.   **Coagulograma desfășurată cu aprecierea**   * INR, IP, TTPA   **Ionograma**   * K,Na,Ca, Fe, Mg   Urograma, urocultura la necesitate  Dozarea tacrolinemiei  Anti Toxoplasma Ig G  anti CMV IgM, ADN CMV  PCR – la necesitate  *la fiecare 3luni*  **Lipidograma**   * Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL   **Markerii virali**   * ADN HBV, ARN HCV, ARN HDV cantitativ, Markerii imunologici * Determinarea anticorpilor donor specifici *de novo* – a 3-a lună post TH   USG abdominala cu Dopplerografia sistemului portal  Anticorpii donor specifici (ADS)  CT abdominal regim angiografic, CT pulmonar (la necesitate), RMN regim trifazic, AFP in caz de CHC  *Anual*  Osteodensiometria  Markerii tumorali – PSA, AFA, CEA, CA125, CA 19-9  R-grafia pulmonară  CT abdominal regim angiografic, RMN regim colangiopancreatografic, in caz de CHC  USG bazin mic  Consultația ginecologului, urologului  Consultul dermatologului  Mamografia, USG gl.mamare, consult mamologului  Eco CG |
| **1-3 ani post TH** | **1 dată la 3 luni** | *La fiecare 3 luni*  **Hemoleucograma**   * Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite)   **Examinarea biochimică**   * ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, ureea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, acid uric, pseudocolinesteraza.   **Coagulograma desfășurată cu aprecierea**   * INR, IP, TTPA   **Ionograma**   * K,Na,Ca, Fe, Mg   Urograma, urocultura la necesitate  Dozarea tacrolinemiei  Lipidograma desfasurata   * Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL   **Markerii virali**   * ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD.   Anti Toxoplasma Ig G  PCR – la necesitate  USG abdominala cu Dopplerografia sistemului portal  *Anual*  Osteodensiometria  Markerii tumorali – PSA, AFA, CEA, CA125, CA 19-9  R-grafia pulmonară  CT abdominal regim angiografic,  CT pulmonar (la necesitate)  RMN regim trifazic, AFP in caz de CHC  USG bazin mic  Consultația ginecologului, urologului  Consultul dermatologului  Mamografia, USG gl.mamare, consult mamologului  Eco CG |
| **3-5 ani post TH** | **2 ori pe an** | *La fiecare 6 luni*  **Hemoleucograma**   * Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite)   **Examinarea biochimică**   * ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, ureea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, acid uric, pseudocolinesteraza.   **Coagulograma desfășurată cu aprecierea**   * INR, IP, TTPA   **Ionograma**   * K,Na,Ca, Mg * Urograma, urocultura la necesitate   **Dozarea tacrolinemiei**  **Lipidograma desfasurata**   * Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL   **Markerii virali**   * ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD cantitativ.   USG abdominala cu Dopplerografia sistemului portal  Anticorpii donor specifici (ADS)  *Anual*  Osteodensiometria  Markerii tumorali – PSA, AFA, CEA, CA125, CA 19-9  CT abdominal regim angiografic,  RMN regim colangiopancreatografic, AFP in caz de CHC  CT pulmonar – in cazul CHC  USG bazin mic  Consultația ginecologului, urologului  Consultul dermatologului  Mamografia, USG gl.mamare, consultul mamologului  EcoCG |

***Notă:*****În caz de creșterea ALT, AST –** efectuarea biopsiei hepatice

**În caz de creșterea FA, GGTP –** efectuarea TC abdominale prin RMN în regim colangiopancreatografic

# **D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

|  |  |
| --- | --- |
| D.1. Instituţiile de asistenţă medicală primară | **Personal:**   * - medic de familie; * - asistenta medicului de familie; * - laborant cu studii medii; * - medic de laborator. |
| **Aparate, utilaj:**   * - tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cîntar, * - acces pentru USG abdominală; * - acces pentru EDS; * - laborator clinic şi biochimic standard pentru realizare de: analiza - generală a sîngelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoză, colesterol, * - protrombină, bilirubină şi fracţiile ei, ALT, AST, α-fetoproteină; * - acces pentru analizele imunologice şi virusologice: HBsAg, anti-HBcor, anti- HCV, anti-HDV. |
| **Medicamente:**   * Hepatoprotectoare: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, * Antioxidante: Acidum ascorbicum, Retinolum, Tocoferolum. * Diuretice: Spironolactonum, Furosemidum. * Aminoacizi (*per os*): Acidum asparticum, Argininum, Ademetioninum, aminoacizi esenţiali. * β-blocante: Propranololum. * Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: Enalaprilum, lisinoprilum, ramiprilum. * Nitraţi: Isosorbide mononitratum. * Vitamine: Tiaminum, Piridoxinum, Cyanocobalaminum, Acidum folicum etc. * Glucocorticosteroizi: Prednisolone, Methylprednisolone * Inhibitori ai pompei protonice: Omeprazolum, pantoprasolum, esomeprazolum * Antagonişti ai receptorilor H2: Famotidinum, Ranitidinum. |
| D.2. Instituţiile/ secţiile de asistenţă medicală specializată de ambulatoriu | **Personal:**   * gastroenterolog certificat; * chirurg/gastrochirurg; * medic specialist în diagnostic funcţional; * radiolog; * medic de laborator; * laboranţi cu studii medii; * asistente medicale. |
| **Aparate, utilaj:**   * tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cîntar; * aparat pentru USG abdominală; * fibrogastroduodenoscop; * cabinet radiologic; * laborator clinic şi biochimic pentru realizare de: analiza generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoză, factori de coagulare, bilirubină şi fracţiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală şi fracţiile ei, albumină, ionogramă, Fe seric, Cu in ser si urina, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; * laborator imunologic pentru determinarea de: markeri virali ai hepatitelor B, C şi D; markeri ai bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; markeri pentru aprecierea infectiilor la CMV (anti CMV IgM, IgG, anti EBV Ig M, IgG, anti HSV IgM, IgG. * acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC abdominala, pulmonara, bazinului mic, RMN abdominala, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD, ADN CMV, ADN EBV prin PCR. |
| **Medicamente:**   * Hepatoprotectoare: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, * Antioxidante: Acidum ascorbicum, Retinolum, Tocoferolum. * Diuretice: Spironolactonum, Furosemidum. * Aminoacizi (*per os*): Acidum asparticum, Argininum, Ademetioninum, aminoacizi esenţiali. * β-blocante: Propranololum. * Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinii: Enalaprilum. lisinoprilum, ramiprilum. * Nitraţi: Isosorbid mononitratum. * Vitamine: Tiaminum, Piridoxinum, Cyanocobalaminum, Acidum folicum etc. * Glucocorticosteroizi: Prednisolone, Methylprednisolone. * Inhibitori ai pompei protonice: Omeprazolum, pantoprasolum, esomeprazolum * Antagonişti ai receptorilor H2: Famotidinum, Ranitidinum. |
| D.3. Instituţiile de asistenţă medicală spitalicească: secţii de terapie ale spitalelor raionale, municipale | **Personal:**   * internist; * medic specialist în diagnostic funcţional; * medic specialist în ultrasonografie şi endoscopie; * medic-imagist; * asistente medicale; * medici de laborator; * laboranţi cu studii medii; * acces la consultaţii calificate: gastrolog/hepatolog, neurolog, nefrolog, psiholog, hematolog, cardiolog, pulmonolog,endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. |
| **Aparate, utilaj:**   * aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor şi a procedurilor: * tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cîntar; * aparat pentru USG abdominală; * fibrogastroduodenoscop; * cabinet radiologic; * laborator clinic şi biochimic pentru realizare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, bilirubină şi fracţiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală şi fracţiile ei, albumină, ionogramă, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; * laborator imunologic pentru determinarea de: markeri virali ai hepatitelor B, C şi D; markeri ai bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; markeri pentru aprecierea infectiilor la CMV (anti CMV IgM, IgG), EBV (anti EBV Ig M, IgG), HSV (anti HSV IgM, IgG). * acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC abdominala, pulmonara, bazinului mic, RMN abdominala, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD, AND, CMV, ADN EBV prin PCR. * laborator bacteriologic. |
| **Medicamente:**   * Enumerate pentru tratament, la nivel de instituţii consultativ diagnostice, preponderent pentru introducere parenterală. * Aminoacizi: Acidum asparticum, Argininum, Aminoplasmal Hepa 10%, Ademetioninum, sol L-Ornithine L- Aspartate, Ornithine-α-ketoglutarate\*, Acidum glutamicum, Acidum tranexamicum. * Sînge şi preparate de sînge, CED LAD, plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat. * Soluţii de electroliţi şi coloide: K, Na, Dextran-70 etc. * Antibiotice de spectru larg (Ampicilinum, Amoxicilinum+Acidum clavulanicum, cefalosporine de generaţiile II-III), Fluorchinolone, Vancomycinum, Linezolidum, Metronidazolum. * Preparate antimicotice: Fluconazolum, Nistatinum, Caspofunginum, Voriconazolum |
| D.4. **Instituţii de asistenţă medicală spitalicească: secţii ATI, secţii chirurgie** | **Personal:**   * Medic de urgenţă/felcer * Medici specialişti (specialişti închirurgie viscerală şi hepato-bilio-pancreatică, hepatolog, specialişti ATI, neurologi, neurochirurgi) * Coordonatorul de transplant * Alţi specialişti (funcţionalist, imagist, neuropatolog, chirurg vascular) * Medici de laborator şi laboranţi cu studii medii * Specialiştii servicului morfologic * Asistentele medicale * Infermiere * Şoferi |
| **Aparate, utilaj:**   * Fonendoscop * Termometru * Electrocardiograf * Electroencefalograf * USG * Fibrobronhoscop * Echograf * Angiografie * Laborator clinic pentru aprecierea următorilor parametri: * biologici * biochimici * imunologici * virusologici * coagulograma desfăşurată * metabolici * Pulsoximetru * Aparataj: dotarea secţiilor ATI pentru menţinerea şi monitoringul fucţiilor vitale ale donatorului si primitorului * Încălzitor corporal extern * Încălzitor al soluţiilor perfuzabile * Cântar cu tavă sterilă |
| **Medicamente:**   * Β-blocante * Soluţii cristaloide, soluţii semimolare şi coloizi. * Medicaţie inotropă şi vasopresoare * Medicaţie de corecţie a aritmiilor * Sursa O2 * Substituienţi sanguini (MER, PPC, CED LAD,Concentrat trombocitar) * Medicaţie de corecţie a diabetului insipid * Medicaţie de corecţie a hiperglicemiei (Insulinum) * Medicaţie de corecţie a hipotiroidismului (T3) * Medicaţia de corecţie a răspunsului inflamator sistemic * Agenti antitrombotici si anticoagulanti: Heparinum, Fraxiparinum, enoxaiparinum sodium, Fondaparinus sodium * Menţinerea potenţialului donator în terapia intensivă (*Anexa 1*) * Gheaţă sterilă (10 – Sol. NaCl 0,9%, Sol. Ringer lactat – 500 ml) * Soluţie de prezervare (Soluţia de Custodiol– 8-9 litri) * Sala de operaţii şi instrumentele chirurgicale (*Anexa 1*) |

# 

# **ANEXE**

**Anexa 1. Sala de operații și instrumentele chirurgicale.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sala de operaţii asigurată cu apă (rece şi caldă), încălzire, sistemul de ventilaţie** | * Lampa chirurgicală * Masa electrică chirurgicală (funcţională) * Lămpi ultraviolete * Aspirator + canule (2-3) * Coagulator electric, plasmă de argon, monopolar și bipolar echipament pentru coagulare și tăiere * Aparatul CUSA * Aparatul Ligasure, Harmonic * Sistem de reinfuzie a sângelui * Microscop pentru microchirurgie * Aparat ultrasonor digital cu ecodoppler |
| **Instrumentele chirurgicale** | **Trusa de instrumente generale**   * 4 pencete anatomice + 1 pencetă anatomică 20 cm * 2 pencete chirurgicale * 4 portace 15 cm + 2 portace 20 cm (Hegar) * 3 foarfece – 1 abdominal + 1 Couper * 6 raci * 6 pense Alice * 6 pense Bilrath (moi) + 6 pense Miculitz * 4 pense portampon * 2 lame de bisturiu + 2 mânere * Depărtătoare – toracic, abdominal + 2-3 valve * 1 pensă Liuer * 2 pense disector * **Trusa de instrumente vasculare** * 2 pencete vasculare * 6 pense moi fine * Pense Satinschi, buldogi * 1 disector fin * 1 foarfece Potz + 1 foarfece vascular ascuţit fin * 1 foarfece vascular esculap * 4 portace vasculare * 2 ace butonate * 1 depărtător de pleoapă * 4 moschite * 1 stilet butonat pentru aortă * 2 cuve renale * 4 seringi 5 ml   **Material de sutură**   * Vikril – 0 – Nr.10; 2/0 – Nr.10; 3/0 – Nr.15; 4/ – Nr.15; 2 – Nr.10 * Prolen – 4/0 – Nr.10; 5/0 – Nr.12; 6/0 – Nr.12; 7/0 – Nr.12; 8/0 – Nr.12 * PDS/Maxon – 5/0 – Nr.10; 6/0 – Nr.10; 7/0 – Nr.10 * Silk – 2 cu ac şi fără ac – Nr.12; 2/0 cu ac şi fără ac – Nr.20; 3/0 – Nr.12; 4/0 – Nr.12 |
| **Mijloacele de protecţie (pentru fiecare chirurg, asistentă medicală a sălii de operaţie, infirmieră)** | * Halate sterile (10-15) * Costume chirurgicale * Mănuşi sterile (40-50); nesterile (20) * Trusă câmp de operaţii steril (2) * Câmp steril de cearşaf * Ochelari de protecţie * Bonete, măşti, bahile |
| **Consumabile (sterile de unică folosinţă sau sterilizate)** | * Două vase de metal sterile * Fir de coagulare (2-3) * Eprubete pentru sânge   + 4 eprububete roşii + 1 ml heparină în ele   + 3 eprubete mov   + 2 eprubete roşii * Seringi 10 ml – Nr.10; 2 ml – Nr.2 * Caiet de evidenţă * Sisteme de perfuzie * Emplastru * Comprese sterile (meşe mari (10-15); comprese 20x20 (100); comprese 40x40 (100)) * Recipient steril pentru vase sterile * Fire de susţinere pentru vase * Un perfuzor simplu (Sistemă de perfuzie) * Dezinfectant pentru mâini * Dezinfectant pentru cîmp operator |

## **Anexa 2 Tratamentul neutropeniei post-transplant**

Filgrastim x 3 doze (cursul 1)

Internare

Leucocite ≤ 2,5 și neutrofile ≤ 0.5

Daca neutrofilele constituie ≤ 0.5, consultatia hematologului dupa al doilea curs de Filgrastim.

Daca Leucocitele ≥ 4, reintroducerea medicatiei suspendate si revenirea la doza initiala de preparat. Monitorizarea obligatorie.

Hemoleucograma repetata la 3 si 7 zile dupa ultima doza de Filgrastim

Filgrastim x 3 doze (cursul 2)

neutrofile ≤ 0.5

Monitorizarea hemoleucogramei saptaminal

Afebril

Monitorizare

Hemoleucograma repetata la 3 si 7 zile dupa ultima doza de Filgastrim

Excluderea administrarii careva medicamente care au indus la neutropenie

febril

Daca Leucocite/neutrofile continua sa scada

Daca Leucocite valori normale si pacient stabil hemodynamic conituarea monitorizarii

Hemoleucograma repetata peste o saptamina

MMF/AZA, Cotrimaxazol

Daca Leucocite/neutrofile continua sa scada

Hemoleucograma repetata peste o saptamina

Profilaxia cu Valganciclovir cu monitorzarea ADN CMV la 4-6 luni post TH. Continuarea Valganciclovir cu monitorizarea CMV si cu reducerea dozei de MMF/AZA cu 50%

Daca Leucocite valori normale si pacient stabil hemodynamic continuam monitoziarea

Daca Leucocite/neutrofile continua sa scada

Hemoleucograma repetata peste o saptamina

Si/sau

Si/sau

Cotrimaxazol

Reducerea dozei de MMF/AZA cu 50%

Profilaxia cu Valganciclovir cu monitorzarea ADN CMV la 4-6 luni post TH

Leucocite ≤ 2,5 și neutrofile 0,5-1

Leucocite ≤ 2,5 și neutrofile ≥ 1

## **Anexa 3. Ghidul Pacientului**

**Transplantul hepatic** (sinonim cu grefare, uneori și grefă de ficat) înseamnă înlocuirea totală sau parțială a ficatului bolnav cu un organ sănătos, sau cu părți ale acestuia, provenind de la un donator. Organul prelevat pentru transplantare poate proveni de la donatori vii sau de la donatori decedați. Beneficiarul unui transplant este numit primitor.

**Transplantul hepaticortotopic de la donator aflat în moarte cerebrală** (TH)- explantarea ficatului cirotic al primitorului cu implantarea grefei hepatice integrale a donatorului, în moarte cerebrală.

**Transplantul hepaticortotopicde la donator viu** (LD, LS) - explantarea ficatului cirotic al primitorului cu implantarea LD (sau LS) hepatic de la donator viu.

**Transplantul hepatic ortotopic cu ficat împărtit, *split liver*** – transplantarea grefei hepatice de la donator în moarte cerebrală și împărțirea ei la doi primitori.

Transplantul hepatic include două echipe de chirurgi:

* *Echipa de prelevare, care prelevează ficatul de la donatorul aflat in moarte cerebrală. Ficatul prelevat de la donator în moarte cerebrală sau de la donator viu (LD, LS) este numit „grefă hepatică”*
* *Echipa de transplantare, care înlătură ficatul bolnav al primitorului și implantează apoi “grefa hepatică” al donatorului*

**Durata** timpului de prelevare și implantare a grefei hepatice se efectuiază cît mai rapid posibil (mai puțin de 12 ore) pentru a reduce timpul în care grefa hepatică este lipsită de circulație sanguină. Intervenția chirurgicală la primitor este lungă și dificilă (între 5 și 10 ore). Ea se desfășoară sub anestezie generală.

**Hepatectomia** sau îndepărtarea ficatului bolnav constă în secționarea atașamentelor ligamentare a ficatului, vaselor sanguine ce vin spre ficat (artera hepatică, vena porta) și cele care le părăsesc (venele hepatice care se revarsă în vena cava inferioară), precum și calea biliară principală.

În timpul TH se va realiza întreruperea legaturilor cu vase de sânge importante si a legaturii cu intestinul prin canalul care transporta bila de la ficat catre intestin (canalul coledoc). La nivelul acestor vase sunt aplicate niste clipsuri (clampare) pâna în momentul în care vasele ficatului transplantat vor fi conectate (anastomozate) cu acestea.

**Implantarea grefei hepatice constă în restabilirea circulației sanguine și biliare cu realizarea de 4 anastomoze**:

* *vene hepatice,*
* *vena porta,*
* *artera hepatică,*
* *calea biliară*

Pentru protejarea de diverse infecții, chirurgul va proteja intervenția efectuată cu instalarea de multiple drenuri la nivelul plăgii pentru evacuarea lichidelor și secrețiilor (conținut seros, limfatic, bilă) care se acumulează în jurul ficatului. Drenurile vor fi eliminate în ziua 8 după intervenție.

**Drenul biliar (**drenul Kehr sau drenul Escat) permite de a proteja anastomoza biliară, va fi lăsat cel puțin 3 luni după efectuarea intervenției de transplant hepatic

După intervenție, pacienții pot manifesta dureri, legate de reluarea tranzitului intestinal.

**In urma intervenției chirurgicale, legate de transplantul hepatic, pot surveni următoarele complicații:**

* *non-funcția primară de grefă hepatică (absența de funcție a grefei hepatice, 2 % de cazuri)*
* *tromboza de arteră hepatică acută (formarea brutală a unui cheag de sînge în arteră, 2,5% cazuri)*

Aceste 2 complicații necesită de urgență un al 2-lea transplant de grefă hepatică

**Complicațiile de ordin general**, care pot apărea în cazul transplantului hepatic:

**Hemoragiile** – riscul unei hemoragii după transplant hepatic este foarte important și necesită transfuzie de masă eritrocitară. Dacă hemoragia persistă, o reintervenție chirurgicală este necesară

**Complicațiile biliare**- la nivelul joncțiunii (suturii) între calea biliară a primitorului și grefa hepatică uneori apar stenoze (îngustarea canalului biliar, care ar putea impedica evacuarea de bilă) sau 1 scurgere biliară (fistulă). Aceste complicații sunt rare dar uneori pot implica reintervenții repetate.

**Eviscerare** – uneori peretele abdominal este fragil în timpul intervenției chirurgicale de transplant hepatic (secțiune de muschi). În perioada post-operatorie imediată, eforturile de tuse sau prezența ascitei poate favoriza redeschiderea cicatricei postoperatorii, in acest caz necesită resuturare în blocul operator

**Infecția** – ca orice intervenție chirurgicală vastă, riscul de infecție este important. Tratamentul anti-rejet, indispensabil, conduce la o diminuare importantă a rezistenței de apărare a organismului și crește riscul de expunere la infecții

**Insuficiența renală** – funcția rinichilor poate fi afectată temporar după intervenție. Unele medicamente anti-rejet sunt intradevar toxice pentru rinichi. In acest caz poate fi necesară recurgerea la o dializă temporară în citeva zile

**Rejetul**- acesta a devenit rar, datorită tratamentelor imunosupresorii (sau tratamentelor anti-rejet). Dacă este suspectat, o biopsie hepatică este necesară de prelevat. Este în general usor de tratat prin ajustarea dozei de tratament imunosupresor. În mod excepțional, dacă rejetul este rezistent la tratament, primitorul necesită un nou transplant.

**Complicații comune**:

* astenie, condiționată de intervenție și anestezie,
* prezența unui hematom sau infecții în regiunea plăgii postoperatorii,
* dureri la nivelul cicatricii postoperatorii, care vor persista citeva luni postoperator,
* dureri de spate, legate de poziția corpului în timpul intervenției

**Durata spitalizării** în cazul transplantului hepatic este în mediu 10 – 20 zile.

În primele 3 luni după transplant hepatic, periodicitatea consultării specialiștilor este la 7-14 zile, în funcție de necesitate. Examenul medical va fi efectuat foarte riguros, pentru verificarea funcției hepatice, prevenirea unui eventual rejet și depistarea unor efecte secundare al tratamentului medicamentos cu imunosupresoare. La fiecare consultare medicală – prelevare de probe de singe, uneori efectuarea unei ecografii cu Doppler hepatic cu aprecierea indicelui vascular)

**Îngrijirea sanatatii dupa externarea din spital**. Pacientul devine responsabil în mare masura de îngrijirea propriei sanatati, dar cu ajutorul echipei de transplant poate fi solicitata orice problema de sanatate.

**Tratamentul zilnic al primitorului transplantat implică următoarea medicație**:

* TACROLIMUS sau EVEROLIMUS administrat pe foame, prelevarea probelor de sînge fiind cu 1 inaine de administrare
* CYCLOSPORINUM administrat pe foame, prelevarea probelor de sînge efectuate cu 2 ore inainte de administrare
* MYCOPHENOLATE MOFETIL sau MYCOPHENOLATE SODIUM administrat în timpul mesei, de obicei se administrează în primele 3 luni, sau la necesitate, în cazul tratamentului anti-rejet
* GLUCOCORTICOSTEROIZII, administrat post-prandial, se administrează în cazul tratamentului anti-rejet, sau prezenta unor maladii autoimune in pre-transplant sau post-transplant.

**Aprecierea concentrației medicației imunosupresive se va efectua după următoarea schemă:**

* În primele 3 luni – 1 dată la 7 zile
* De la 3-6 luni- 1 dată la 15 zile
* De la 6 luni și pînă la 12 luni – 1 dată în lună
* De la 12 luni pînă la 3 ani- 1 dată la 3 luni
* De la 3 ani – 1dată la 6 luni

**Asocierea altor medicamente, în cazul efectuării transplantului hepatic**

## Bactrim (Sulfamethoxazole – Trimethoprim) 450 mg – previne infecția pulmonară numită Pneumocistoză, care este întîlnită frecvent în cazul tratamentului imunosupresiv. Acest tratament va fi sistat peste 6 -12 luni, dacă nu este specificat altfel de către medicul d-voastră.

* Cardiomagnil 75 mg – previne riscul de coagulare întîrziată în artera hepatică și riscul cardiovascular. Este recomandabilă asocierea lui cu un protector gastric
* Insulina sau antidiabeticele orale – în cadrul efectului advers al tratamentului imunosupresor, ce favorizează dezvoltarea diabetului
* Antihipertensive- tratamentul imunosupresor favorizează deasemenea dezvoltarea unei hipertensiuni arteriale după efectuarea transplantului hepatic
* Hipocolesterolemiante, la necesitate

**Atenție la alimentație**

Alimentația corectă este o parte importanta a procesului de reabilitare post-transplant șitrebuie să fie variată, echilibrată și regulată. Un regim alimentar sanatos si echilibrat (adecvat caloric si proteic) va va ajuta sa va recuperati rapid, iar plaga postoperatorie sa se vindece mai repede (de obicei, dureaza 2 luni).

Se recomandă sa mâncati frecvent - 3 mese principale si 2-3 snackuri într-o zi - si cu continut proteic crescut. Pe masura ce va recuperati, veti avea nevoie de o dieta cu continut scazut de colesterol si grasimi saturate si hiposodat (3-4 g de sodiu), aceasta datorita istoricului dumneavoastra medical si reactiilor adverse ale medicatiei imunosupresoare. Trebuie sa va asigurati ca aveti un aport adecvat de calciu din alimentatie sau suplimente de calciu. Din pacate, unul dintre efectele pe care le traieste orice persoana care ia corticosteroizi este o crestere dramatica a poftei de mâncare. De aceea, cresterea în greutate este o problema serioasa pentru numerosi pacienti transplantati. Un regim alimentar hipolipidic si hipoglucidic este recomandat pentru controlul greutatii si glicemiei. Un nutritionist va poate ajuta sa întocmiti un plan de alimentatie echilibrata care sa va satisfaca atât necesitatile, cât si preferintele.

Se exclude categoric alcoolul (efect hepatotoxic), grapefructul. În timpul celor 6 luni de tratament post-transplant (tratament anti-rejet maximal) produsele alimentare cu risc crescut sunt interzise (produse de lapte crud, carne procesată, carne și pește crud, crustacee și moluște crude). Aceste bune practice vor permite evitarea unor maladii transmisibile cu alimentele care pot fi extrem de periculoase pentru dumneavoastră.

**Riscurile pentru sănătatea dumneavoastră în post-transplant:**

* riscuri cardiovasculare (se încurajează alimentația echilibrată, exercițiile fizice, stoparea fumatului)
* riscuri de cancer (stoparea fumatului, evitarea și protecția solară, antecedente familiale de cancer)

**Activitatea fizică:**

* recuperarea activității fizice este esențială în post-transplant, deoarece permite lupta împotriva supraponderabilității, diabetului, hipertensiunii arteriale.
* mersul pe jos și ciclismul sunt excelente
* înotul este binevenit, dar după înlăturarea drenului biliar
* este interzis practicarea sportului violent, care poate fi o sursă de traumatism pentru grefa hepatică
* centura abdominală este recomandată la externare din spital, și se poartă pe parcurs de 3 luni în timpul exercițiilor fizice, care permite suportul mușchilor abdominali cu evitarea riscului de eventrație postoperatorie

**ATENTIE !**

Daca în timpul exercitiilor fizice remarcati vreunul dintre urmatoarele simptome, consultati un medic:

* durere sau apasare în piept, gât sau maxilar;
* oboseala excesiva care nu este legata de somn insuficient
* respiratia foarte scurta
* ameteala sau slabiciune în timpul sau dupa exercitiile fizice
* pulsul marit sau batai neregulate ale inimii, aparute dupa transplant, în timpul sau dupa exercitii.

**Important**

Consultati imediat medicul daca observati:

* înrosirea / încalzirea tegumentelor în jurul tubului-T
* supuratia (scurgerea de lichid) de la nivelul plagii
* deteriorarea/ ruperea cusaturii atasate de tub
* schimbarea vizibila a lungimii tubului.

Transplantul hepatic restabilește ciclul menstrual la femeile de vîrstă fertilă. În calitate de metode anticoncepționale sunt indicate: prezervativul, contracepția orală cu progestative (preferabil estroprogestative), implant, dispozitiv intra-uterin. Sarcina după transplant hepatic este posibilă, dar este recomandabilă după 1 an de la intervenție, cu continuarea tratamentului imunosupresor și supravegherea medicului hepatolog și ginecolog. Evidența și examenul ginecologic anual este obligatoriu. Pentru bărbații peste 50 ani este obligatoriu consultul urologului (PSA TRUS) și proctologului ( tușeu rectal și colonoscopie).

**Vaccinarea în post-transplant:**

* Vaccinarea după transplant hepatic este posibilă peste 6 luni de la intervenție.
* Vaccinurile specifice recomandate: gripa sezonieră, hepatita A, hepatita B și pneumococul
* Vaccinurile recomandate sunt: difteria, tetanos, polio, Cocluch, Hemophilus influenzae de tip b, Meningocoque C, papilomavirus
* Vaccinurile vii sunt contraindicate: febra galbenă, BCG, ROR, varicela

## 

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Date generale colectate** | | | | |
| 1 | Numărul fişei pacientului |  | |  |
| 2 | Data naşterii pacientului | ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaşte | |  |
| 3 | Sexul pacientului | 1 | Bărbat |  |
| 2 | femeie |  |
| 4 | Mediul de reşedinţă | 1 | Urban |  |
| 2 | Rural |  |
| 9 | Nu se cunoaște |  |
| **Internare** | | | | |
| 5 | Data adresării primare după ajutor medical | ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaşte | |  |
| 6 | Instituţia medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar | 1 | AMP |  |
| 2 | AMU |  |
| 3 | Secția consultative |  |
| 4 | Spital |  |
| 5 | Instituție medicală private |  |
| 9 | Nu se cunoaște |  |
| 7 | Departamentul în care s-a efectuat internarea | 1 | Secția chirurgie |  |
| 2 | Secția hepatologie |  |
| 3 | Secția terapie intensivă |  |
| 4 | Secția de profil general |  |
| **Diagnostic** | | | | |
| 8 | Locul stabilirii diagnosticului | 1 | AMP |  |
| 2 | AMU |  |
| 3 | Secția consultativă |  |
| 4 | Spital |  |
| **Istoricul pacientului** | | | |  |
| 9 | Prezența datelor clinice | 1 | Nu |  |
| 2 | Da |  |
| 9 | Nu se cunoaște |  |
| 10 | Prezența patologiilor asociate | 1 | Nu |  |
| 2 | Da |  |
| 9 | Nu se cunoaște |  |
| **Intervenția chirurgicală** | | | | |
| 11 | Data efectuării intervenției chirurgicale |  | |  |
| 12 | Începutul intervenției chirurgicale |  | |  |
| 13 | Finisarea intervenției chirurgicale |  | |  |
| 14 | Operația efectuată în mod | Urgent | |  |
| Urgent-amînat | |  |
| programat | |  |
| 15 | Tipul anesteziei | General | |  |
| Spinal | |  |
| Locală | |  |
| combinată | |  |
| **Externare și tratament** | | | | |
| 16 | Data externării |  | |  |
| 17 | Data transferului intraspitalicesc |  | |  |

**Anexa 4. FIŞA STANDARDIZATAPENTRU AUDITUL MEDICAL BAZAT PE CRITERII**

# **ÎNTRANSPLANTUL HEPATIC**

# **Bibliografie**

# Beavers KL, Sandler RS, Shrestha R: Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients: a systematic review. Liver Transpl 8:110-117, 2002.

1. Belghiti J, Durand F: Living donor liver transplantation: present and future. Br J Surg 87:1441 1443, 2000.
2. Belghiti J., Guevara OA, Noun R, et al. Liver hanging maneuver: a safe epproach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg, 2001;
3. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United kingdom. Semin Liver Dis 2003;23:227–237.
4. Bismuth H, Majno PE: Hepatobiliary surgery. J Hepatol 32:208-224, 2000.
5. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. Liver Transpl., 2003;
6. Broelsch C, Nadalin S, Malago M. Personal reflectionsand history of living donor liver transplantation in Living Donor Organ Transplantation, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008;
7. Buckels ACJ, de Ville de Goyet J. Innovative techniques in liver transplant surgery. In Transplantation Surgery Current Dilemmas, Edited by Forsythe JLR, harcourt Publishers Ltd, 2001;
8. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. J Hepatol 2013;58:287–296.
9. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced disease. Gastroenterology 2015;149:649–659.
10. Colledan M, Doglia M, Fassati LR et al (1998) Liver perfusion in multiorgan harvesting fortransplantation. Transplant
11. Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. Gastroenterology 2012;142:1373–1383, e1.
12. Cronin DC, Millis JM, Siegler M: Transplantation of liver grafts from living donors into adults—too much, too soon. N Engl J Med 344:1633-1637, 2001.
13. D'Amico F, Vitale A, Gringeri E, Valmasoni M, Carraro A, Brolese A, et al. Liver transplantation using suboptimal grafts: impact of donor harvesting technique. Liver Transpl 2007
14. Dazzi A, Lauro A, Di Bendetto F, Masetti M, Cautero N, De Ruvo N, et al. Living donor liver transplantation in adult patients: our experience. Transplant Proc 2005;37:2595-6.
15. Devlin J, O’Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. Gut 45 supplement VI:VI1-VI22, 1999.
16. Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. Gastroenterology 2010;138: 802–809, e1–e4.
17. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. Gastroenterology 2015;148:307–323.
18. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227–242.
19. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown Jr RS, Saab S, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2013;57: 1752–1762.
20. FanST. Living Donor Organ Transplantation. Takungpao Publishing Co.,Ltd. 2008;
21. Filipponi F, Oleggini M, Romagnol P et al (1996) Exclusively aortic cold flushing for liverprocurement from haemodynamically stable donors. An experimental study in the pigGiornale di Chirurgia (G. Chir), Jan-Feb;
22. Florman S, Miller CM. Live donor live transplantation. Liver Transpl 2006;
23. Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al.Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. Liver Transpl 2006;12:S128–S136.
24. Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Grande L et al: Living donor liver transplantation in adults. preliminary results. Gastroenterol Hepatol 24:275-280, 2001.

# Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ: Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol 29:259-277, 2001

1. Goyen M, Barkhausen J, Debatin JF et al: Right-lobe living related liver transplantation: evaluation of a comprehensive magnetic resonance imaging protocol for assessing potential donors. Liver Transpl 8:241-250, 2002.
2. Gruessner R Right lobe liver transplant. In Living Donor Organ Transplantation, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–926.
4. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl 2006;12: 440–447.
5. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. J Hepatol 2005;42:826–832.
6. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H et al. Efficacy of anterior segment drainage reconstruction in right lobe liver grafts from living donors. Transplantation 77:865–868, 2004.
7. John L.R.Forsythe. Transplantation. Fourth edition, Elsevier Ltd;
8. Kamel IR, Kruskal JB, Keogan MT et al: Multidetector CT of potential right-lobe liver donors. Am J Roentgenol 177:645-651, 2001.
9. Kamel IR, Kruskal JB, Raptopoulos V: Imaging for right lobe living donor liver transplantation. Semin Liver Dis 21:271-282, 2001.
10. Kaneko T, Sugimoto H, Hirota M et al. Intrahepatic venous anastomosis formation of the right liver in living donor liver transplantation: evaluations by Doppler ultrasonography and pulseinversion ultrasonography with Levovist. Surgery 138:21–27, 2005.
11. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2000;33:308–312.
12. Kim BS, Kim TK, Kim JS et al Hepatic venous congestion after living donor liver transplantation with right lobe graft: twophase CT-findings. Radiology 232:173, 2004.
13. Kim DJ, Lee SK, Jo JW, Kim SJ, Kwon CH, Park JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score. Transplant Proc 2006;38:2095-6.
14. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008;359:1018–1026.
15. Kinkhabwala MM, Guarrera JV, Leno R, et al. Outflow reconstruction in right hepatic live donor liver transplantation. Surgery 2003
16. Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Hepatic artery anatomy for right liver procurement form living donors. Liver Transpl 10:129, 2004;
17. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H et al: Virologic and biochemical changes and prognosis after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Dig Surg 18:26-33, 2001.
18. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology 2009;50:2001–2006.
19. Lee VS, Rofsky NM, Morgan GR et al: Volumetric mangafodipir trisodium-enhanced cholangiography to define intrahepatic biliary anatomy. Am J Roentgenol 176:906-908, 2001.
20. Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. Hepatology 2008;47:1401–1415.
21. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. Hepatology 2011;54:91–100.
22. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology 2011;53:62–72.
23. Malago M, Testa G, Friling A et al. Right living donor liver trasplantation: an option for adult patients. Ann Surg y 2003;
24. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31:864–871.

# Marcos A, Orloff M, Mieles L et al: Reconstruction of double hepatic arterial and portal venous branches for right-lobe living donor liver transplantation. Liver Transpl 7:673-679, 2001.

1. Marcos A., Fisher RA, Ham JM, et al. Right lobe living Donor Organ Transplantation. Transplantation 1999;
2. Matsuuchi L, Gold MR: New views of BCR structure and organization. Curr Opin Immunol 13: 270-277, 2001.
3. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:307–313.
4. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:12–18.
5. Miller CM, Delmonico FL: Transplantation of liver grafts from living donors into adults. N Engl J Med 345:923 2001.
6. Mittler .J & A. Pascher & S. Jonas & J. Pratschke &U. P. Neumann & J. M. Langrehr & P. Neuhaus. Adult living donor liver transplantation: living donation of the right liver lobe. Langenbecks Arch Surg, 392:657–662, 2007.
7. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. Ann Surg 2005;242: 314-25.
8. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD et al: Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts: donor evaluation and surgical outcome. Arch Surg 136:425-433, 2001.
9. Popescu I., Chirurgia ficatului, Editura Universală Carol davila, București, 2004;
10. Popescu I., Transplantul Hepatic Editura Academiei Române, București, 2011;
11. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet 1989;
12. Samstein B, Emond J: Liver transplants from living related donors. Annu Rev Med 52:147-160, 2001.
13. Sano K, Makuuchi M, Takayama T et al: Technical dilemma in living-donor or split-liver transplant. Hepatogastroenterology 47:1208-1209, 2000.
14. Schiano TD, Kim-Schluger L, Gondolesi G et al: Adult living donor liver transplantation: the hepatologist’s perspective. Hepatology 33:3-9, 2001.
15. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl 2007;13:349–360.
16. Shaked A, Lucey MR: Transplantation of liver grafts from living donors into adults. N Engl J Med 345:923-924, 2001.
17. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010;52:176–182.
18. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117:659-676, 1963.
19. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T et al: Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. Transplantation 73:111-114, 2002.
20. Takatsu K: Cytokines involved in B-cell differentiation and their sites of action. Proc Soc Exp Biol Med 215: 121-133, 1997.
21. Testa G, Malago M, Valentin-Gamazo C et al: Biliary anastomosis in living related liver transplantation using the right liver lobe: techniques and complications. Liver Transpl 6:710-714, 2000.
22. Testa G., Beneddetti E. Optimized venous outflow. In Living Donor Organ Transplantation, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
23. Testa G., Malago M., Beneddetti E. Adult donor to adult recipient, right lobe. In Living Donor Organ Transplantation, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
24. Trotter JF, Kasen W. Living Donor Organ Transplantation. In medical care of the liver transplant patient, 3E, Edited by Killenberg PG, Clavien P-A, Blackwell Publishing, 2006;
25. Trotter JF: Expanding the donor pool for liver transplantation. Curr Gastroenterol Rep 2:46-54, 2000
26. Trotter JF: Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation. Liver Transpl 6:S52-S58, 2000.
27. Weiner HL: oral tolerance: immune mechanisms and generation of the Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. Microbes Infect 3: 947-954, 2001
28. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91–96.
29. Wilfredo T Polido Jr,, Kang-Hoe Lee, Khoon-Hean Tay, Sin-Yew Wong, Ranjodh Singh,. Adult Living Donor Liver Transplantation in Singapore: The Asian Centre forLiver Diseases and Transplantation Experience. Ann Acad Med Singapore;36:623-30, 2007.
30. *Готье С.В., Цирульникова О.М.* Ортотопическая трансплантация печени // Клиническая трансплантология; под ред. Б.А. Константинова. М.: Аир-Арт,2004. С. 120–152.
31. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Филин А.В., Вабищевич А.В., Ким Э.Ф., Константинов Б.А.* Родственная трансплантация печени: Опыт РНЦХ РАМН // Вестник трансплантологии и искусственных органов.2002. № 3. С. 81–82.
32. *Журавель С.В., Андрейцева О.И., Чугунов А.О., Чжао А.В.* Особенности подготовки и обследованияпациентов перед трансплантацией печени // Consiliummedicum. Прил. Хирургия. 2007. № 2. С. 68–72.
33. Павлов Н.С., Андрейцева О.И., Мусселиус С.Г., Чжао А.В., Ивашкин В.Т. Частота и факторы рискаразвития отторжения печени после трансплантации // РЖГГК. 2003. № 1. С. 26–35.
34. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. НИИ Cкорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва. Послеоперационные осложнения у реципиентовпри трансплантации печени: современныепредставления о патогенезе и основныхнаправлениях профилактики и лечения. вестник трансплантологии и искусственных органов том XI № 2–2009.cmp 60-65.