



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
al Republicii Moldova**

Transplantul hepatic

Protocol clinic național

PCN - 347

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 04.10.2018, proces verbal nr.4
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
nr. 303 din 11.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Transplantul hepatic”**

Elaborat de colectivul de autori:

Vladimir Hotineanu	academician, membru al AȘRM, d.h.ș.m., Om emerit, Laureant al Premiului de Stat al Republicii Moldova;
Adrian Hotineanu	d.h.ș.m., profesor universitar USMF „Nicolae Testemițanu”;
Grigore Ivancov	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Sergiu Burgoci	asistent universitar, Catedra chirurgie nr 2, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Sîrghi Vitalie	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Dumitru Cazacu	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Eugen Tcaciuc	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Iulianna Lupașco	d.h.ș.m., conferențiar cercetator, cercetător științific superior, șef Laborator Gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Natalia Taran	d.ș.m., cercetător științific superior, Laboratorul de gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Angela Peltec	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Diana Buga	doctorand, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Recenzenți oficiali:

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

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	7
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	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 revizuirii:	9
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	9
A.8 Definițiile folosite în document	10
A.9 Informația epidemiologică	11
A.10 Indicațiile pentru transplant hepatic	12
A.11 Contraindicațiile pentru transplant hepatic	22
B. PARTEA GENERALĂ	24
B.1.1 Nivel de asistență medicală primară (primitor)	24
B.1.2 Nivel de asistență medicală primară (potentialul donator de ficat)	24
B.2.1 Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(primitor)	25
B.2.2 Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(potențialul donator de ficat)	26
B.3.1 Nivel de staționar (instituțiile abilitate de transplant hepatic)(primitor)	26
B.3.2 Nivel de staționar (instituțiile abilitate de transplant hepatic)(potențialul donator de ficat)	27
C.1 ALGORITMUL DE CONDUITĂ	28
C.1.1 Algoritm general de conduită a primitorului de ficat	28
C.1.2 Algoritm general de conduită a donatorului de ficat în viață	29
C.1.3 Algoritm 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 infecției VHC la donatorii potențiali de organe	34
C.1.8 Algoritm de screening a infecției VHC la donatorii potențiali de organe	35
C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI 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 și 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. Fișa standardizată pentru auditul medical bazat pe criterii în transplantul hepatic	121
BIBLIOGRAFIE	123

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	<i>Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului</i> (American Association for the Study of the Liver Diseases)
Ac	Anticorpi
ADS	Anticorpii donor specifici
AFP	Alfa-fetoproteina
ALT	Alanin aminotransferază
AMA	<i>Anticorpi antimitocondriali</i> (antimitochondrial antibodies)
ANA	<i>Anticorpi antinucleari</i> (antinuclear antibodies)
ANCA	Anticorpi anticitoplasmă neutrofilă
Anti CMV	Anticorpi către virusul cytomegalic
Anti-EBV	Anticorpi către virusul Epstein 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	<i>Anticorpi antimicrosomali</i> (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 <i>herpes simplex</i> , 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 hepatică
CHC	Carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
CLIF-C	Scorul de calcul al insuficienței hepatice acute
CNI	Inhibitori de calcineurina
Cockroft Gault	Scorul de calcul al Clearance-ului creatininei după 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
ECOCCG	Ecocardiografie
EDS	Endoscopia digestivă superioară
EEG	Electroencefalograma
EH	Encefalopatie hepatică
ELISA	<i>Analiza imunoenzimatică</i> (enzyme-linked immunosorbent assay)
FA	Fosfatază alcalină
FGR	Rata filtrației glomerulare
GGTP	Gamaglutamiltranspeptidază
Gr.	Grad
HAI	Hepatita autoimună
HBcAg	Antigenul (cor) c al virusului hepatic B (<i>hepatitis B c antigen</i>)
HBeAg	Antigenul e al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
HBIG	Imunoglobulină Umana anti-hepatită B
HBsAg	Antigenul superficial (s) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
HC	Hepatită cronică
HDLC	Colesterolul lipoproteinelor cu densitatea înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HDS	Hemoragia digestivă superioară
HLA	Antigenul major de histocompatibilitate
HTP	Hipertensiune portală
HTPP	Hipertensiunea porto-pulmonară
HVPG	Gradientul de presiune venoasă hepatică
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 corporală
INR	International normalized ratio
IRA	Insuficiența renală acută
LDH	Lactat dehidrogenaza
LDLC	Colesterolul lipoproteinelor cu densitatea joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
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 hepatică
PBS	Peritonita bacteriană spontană
PCR	Reacție de polimerizare în lanț (<i>polimeraze chain reaction</i>)
PMN	Polimorfonucleare
PSA	Antigen specific de prostata
RIBA	Analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
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	<i>Virus hepatic B</i> (hepatitis B virus)
VHC	<i>Virus hepatic C</i> (hepatitis C virus)
VHD	<i>Virus hepatic D</i> (hepatitis D virus)
VS	Ventricol sting antigenul hbs

PREFAȚĂ

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

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1 Diagnosticul

A.1.1 Diagnostic pre-transplant:

Ciroză hepatică la adult

- Faza: activă și neactivă
- Stadiul bolii: decompensată
- Complicații: ascita, ascita refractară, hiponatriemie, hemoragie gastrointestinală, hipersplenism, malnutriție, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, infecțiile bacteriene, insuficiența renală acută, sindromul hepato-renal, insuficiența hepatică acută, insuficiența 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 hepatică de etiologie virală B, faza activă, evoluție progresivă, decompensată. Stadiul *Child-Pugh C* (11 puncte), *MELD* – 15 puncte.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, faza activă evoluție 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 virală VHB decompensată portal și parenchimos (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 următoarele 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- anastomoză 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 operației). Pleurezie pe dreapta.

A.2 Codul bolii (CIM 10)

- K 74.6 Ciroză hepatică 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)

- secția consultativă a SCR (medic gastroenterolog, hepatolog, în lipsa lor – medic gastrochirurg);
- secțiile 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 îmbunătăți calitatea examinării, tratamentului și supravegherii pacienților cu maladii hepatice terminale, depistarea precoce a CHC și mărirea ratei de supraviețuire al acestora prin TH.
- 3) A ameliora calitatea vieții pacienților cu maladii hepatice terminale, CHC.
- 4) A reducă ponderea deceselor prin ciroză hepatică decompensată, maladiilor autoimune și maladiilor ereditar-metabolice




A.5 Data elaborării protocolului: 2019


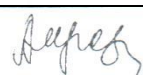
A.6 Data următoarei revizuirii: 2024

A.7 Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.

Numele	Funcția
Vladimir Hotineanu	academician, membru al AȘRM, d.h.ș.m., Om emerit, Laureant al Premiului de Stat al Republicii Moldova;
Adrian Hotineanu	d.h.ș.m., profesor universitar USMF „Nicolae Testemițanu”;
Grigore Ivancov	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Sergiu Burgoci	asistent universitar, Catedra chirurgie nr 2, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Sîrghi Vitalie	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Dumitru Cazacu	medic chirurg, secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Eugen Tcaciuc	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Iulianna Lupașco	d.h.ș.m., conferențiar cercetator, cercetător științific superior, șef Laborator Gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Natalia Taran	d.ș.m., cercetător științific superior, Laboratorul de gastroenterologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”;
Angela Peltec	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Diana Buga	doctorand, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat

Denumirea institutiei	Persoana responsabila –semnatura
Seminarul Științific de profil Medicină generală, Specialitatea Transplantologie	
Catedra Chirurgie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”.	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	

Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al MS RM	

A.8 Definițiile folosite în document

Definițiile folosite în document	
Ascita	Colecția de lichid în cavitatea peritoneală care apare la pacienții cu ciroză hepatică 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 diuretică maximală timp de 7 zile sau se reacumulează rapid (< 4 săptămâni) după evacuare. Pacienții cu ascită refractară au un prognostic nefavorabil indiferent de scorul MELD, fiind asociată cu o supraviețuire medie de 6 luni, ceea ce sugerează necesitatea prioritizării acestora în vederea TH
Ciroza hepatică	Reprezintă stadiul final cicatricial de evoluție al tuturor hepatopatiilor cronice, indiferent 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 țesut biologic sau a unui organ al corpului uman, de la o persoană în viață sau moarte cerebrală, la un primitor care trăiește 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 pao ₂ < 70 mmhg, supraviețuirea 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 supraviețuire 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 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 porțiuni 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 cu implantarea 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 Informația 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 atât de la donator în viață cât 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 Indicațiile pentru transplant hepatic

Tabelul 1 - Indicațiile către transplant hepatic:

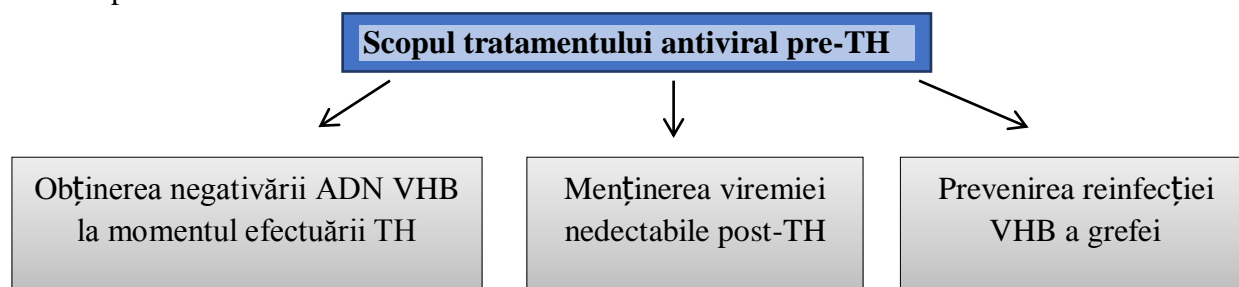
<p>Insuficiența hepatică fulminantă în rezultatul:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatitelor virale A, B, C, D, E ✓ Hepatita acută toxic-medicamentoasă ✓ Intoxicațiilor cu ciuperci și altor toxine ✓ Distrofia hepatică acută a gravidelor <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ficatul gras acut de sarcină ▪ Sindromul HELLP ▪ Hiperemesis gravidarum ✓ Hepatita autoimună ✓ Boala Wilson ✓ Sindromul Budd-Chiari <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatita ischemică ▪ IHA de cauză neprecizată 	<p>Ciroza hepatică în stadiul terminal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Giroza hepatică de etiologie virală ✓ Giroza hepatică etanolică ✓ Giroza hepatică de etiologie autoimună ✓ Colangita biliară primitivă ✓ Colangita biliară secundară ✓ Colangită sclerozantă primitive ✓ Giroza hepatică criptogenică
<p>Afecțiuni genetice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 familială 	<p>Indicații variate:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Boala polichistică hepatica ✓ Fibroză hepatică congenitală ✓ Boala Carolli ✓ Colestaza intrahepatică familială ✓ Sindromul Budd- Chiari ✓ Sarcoidoză hepatică cu sindrom colestatic ✓ Hiperamoniemia familială <ul style="list-style-type: none"> ✓ Amiloidoza familială ✓ Hiperoxaluria ereditară ✓ Boala Niemann-Pick ✓ Sindromul Krigler-Najjar ✓ Sindromul Alagille

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Deficitul congenital al proteinei C ✓ Protoporfiria eritropoetică
Formațiuni hepatice benigne și neoplazice:	Afecțiuni maligne:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemangiomatoză ✓ Adenomatoză ✓ Hamartomatoză 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cancerul hepatic primitiv (hepatocarcinom) ✓ Cancere hepatice metastatice: tumori neuroendocrine

Caseta 1. Patologia hepatică cauzată de VHB (HVB)

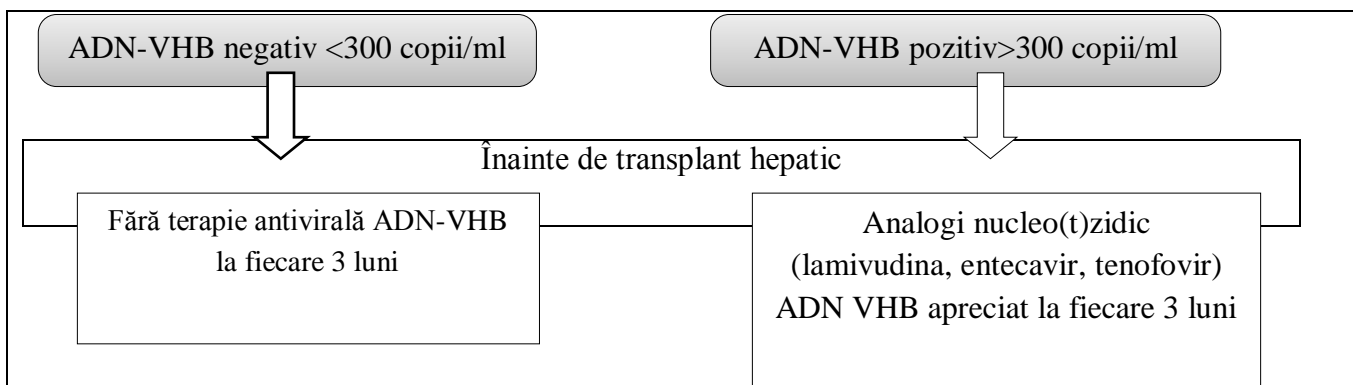
- Ciroza hepatică decompensată de etiologie virală B este considerată o indicație pentru TH. În vederea indicațiilor pentru TH este esențială cunoașterea statutului HBV și prezența replicării VHB.
- Inițierea tratamentului antiviral în cazul ADN VHB pozitiv cu entecavir/ tenofovir cât mai rapid posibil. 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 scădere 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



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 pacienților infectați VHB înainte de transplant hepatic



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 întârzia 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 \leq 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 \geq 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 monoinfecțai 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).
5. 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).
6. Inhibitorii de proteaze nu trebuie utilizați la pacienții CH cu scorul Child-Pugh B și C (A1)
7. Pacienții cu CH decompensată (Child-Pugh B sau C) fără CHC aflați pe lista de așteptare cu un scor MELD \leq 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).;
8. 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).
9. 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).
10. Pacienții cu CH decompensată fără CHC aflați pe lista de așteptare cu un scor MELD \geq 18-20 necesită transplantați cu inițierea imediată a tratamentului antiviral post-transplant (B1)
11. Pacienții cu CH decompensată fără CHC din lista de așteptare cu un scor MELD \geq 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 înaltă de răspus virologic susținut (RVS) (A2).
4. Pacienții cu CHC fără CH sau cu CH compensată (Child-Pugh A) în așteptarea TH se tratează înainte sau după TH, conform recomandărilor generale privind 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 abțință 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 cât și cu prietenii.
- O perioadă de abțință de 6 luni este obligatorie.
- Regula abținței de 6 luni include câteva scopuri:
 - abțința 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 consiliere nutrițională atât pre- cât 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 și decizia se va lua interdisciplinar.

Recomandări privind managementul bolii hepatice alcoolice

1. Transplantul hepatic oferă beneficii de supraviețuire la pacienții cu hepatita alcoolică acută, clasificat

după stadiul Child-Pugh C sau cu MELD ≥ 15 puncte

2. Perioadă de abțință de 6 luni înainte de înscrierea pacienților pe listă de așteptare, evită TH pentru pacienții a căror stare se îmbunătățește spontan
3. Monitorizarea periodică a bolilor cardiovasculare și neoplazice este foarte importantă înainte și după TH
4. Necesită evaluarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și neoplazii, în special în cazul fumatului
5. 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.
6. Persoanele eligibile pentru TH trebuie examinate conform testelor speciale la utilizarea alcoolului și a altor substanțe nocive.

Imunosupresia necesită 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: $4,6 \times (\text{TP pacient} - \text{TP control}) + \text{bilirubina totală (mcmol/l)} \div 17$
- **Scorul Maddrey** are o bună valoare prognostică fiind util în practică pentru aprecierea severității și 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 afecțiune 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 inițiere/tratamentului. 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 ce cea ce este peste limita de 0,45 prezice o rată de supraviețuire la 6 luni de 25%
- **Scorul Lille** se calculează după formula: $\text{Exp}(-R) / (1 + \text{Exp}(-R))$ unde, $R = [3.19 - (0.101 \times \text{vârsta în ani})] + (1.47 \times \text{albumina în g/dL}) + [0.28215 \times (\text{bilirubina inițială} - \text{bilirubina din a 7-a zi în mg/dL})] - (0.206 \times \text{creatinine în mg/dL}) - (0.11115 \times \text{bilirubina inițial în mg/dL}) - (0.0096 \times \text{timpul de protrombină în secunde})$

Notă: <https://www.thecalculator.co/health/Lille-Score-for-Alcoholic-Hepatitis-Calculator-851.html>

<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 hepatică (49).
- La acest grup de pacienți este necesar de evaluat prezența comorbidităților 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 multidisciplinară, 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 candidați pentru transplant hepatic. Însă eficacitatea acestuia pe termen lung nu a fost pe deplin studiată (53).
- Indicație pentru transplant hepatic se consideră atunci când supraviețuirea este mai mică de un an în cazul pacienților cu ciroză decompensată complicată cu hipertensiune portală. Un prurit intens și necontrolat medicamentos incluzând 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 complicată cu 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 cât și la creșterea CA 19-9. O suspexție 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 și colită ulcerativă necesită efectuarea anuală 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 întâlnește 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 în cazurile cînd răspunsul la tratamentul medicamentos este nul sau în cazurile unei hepatite autoimune fulminante.

Caseta 8. Boli genetice

- Patologia genetică hepatică poate fi manifestată prin afectarea parenchimotoasă (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 în 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- glixilat aminotransferazei ce rezultă în diminuarea conversiei al glixilatului în glicină.
- Creșterea glixilatului 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:

1. 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
2. TH este indicat în ambele boli genetice cu afectarea hepatică parenchimotoasă și genetică, cu predominarea manifestărilor extrahepatice (Gradul II-3)
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)
4. 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)
5. 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)
6. 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).
7. 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 în scorul MELD-20 la pacienții cu CHC stadiul I și 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 fără a defavoriza major pacienții fără CHC.
- Scorul MELD ajustat include suma următoarelor variabile: scorul MELD-Na, scorul datorat stadiului CHC (nodul unic <3 cm- 5 puncte, nodul unic > 3 cm sau CHC multicentric în 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 în cazul pacienților cu CHC în afara criteriilor Milano.

Indicațiile către transplant hepatic în cazul carcinomului hepatocelular

Lipsa răspândirii extrahepatice a procesului neoplazic, ganglionilor limfatici regionali și semnelor de invazie vasculară, limitate după mărime și 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) fără 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 hepatică.
- 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 ablativă 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 în 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 recipientilor

- 1) La pacienții cu CH și formațiunii tumorale: 1) O singură tumoră ≤ 5 cm în diametru; 2) Până la 5 tumori toate ≤ 3 cm; 4) nivelurile AFP > 400 ng / ml pentru confirmarea diagnosticului sunt suficiente două tehnici imagistice (rezonanța magnetică nucleară în regim angiografic, și tomografia computerizată în regim angiografic). 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 caracteristicile tumorii, scorul MELD subiacent și 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.

Urmărirea 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 evaluările imagistice efectuate prin CT sau RMN și aprecierea nivelului AFP va fi de 3 luni.
- 3) CT pulmonar, CT abdominal 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 răspândire extrahepatică.
- 8) Chemoembolizarea nu este recomandată pentru pacienții cu boală hepatică 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

- Colangiocarcinomul este al doilea cancer cel mai frecvent întâlnit printre neoplazmele hepatice primare, reprezentând 5-20% din malignitățile hepatice.
- TH pentru colangiocarcinom rămâne o problemă controversată din cauza riscului ridicat de recurență.
- 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]
- ✓ Colangiocarcinom 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 diagnosticată 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 Contraindicațiile pentru transplant hepatic

Tabelul 2. Contraindicațiile pentru transplant hepatic

<i>Contraindicații absolute</i>
<p>Generale:</p> <ul style="list-style-type: none">• Afecțiuni 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.<ul style="list-style-type: none">✓ 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)
<p>Specifice:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alcoolism cronic activ- folosirea în continuare a alcoolului, în timpul aflării pacientului în lista de așteptare.• Maladii neoplazice extrahepatice și metastatice,• Tromboză răspândită ale tuturor venelor abdominale,• Nesesizarea de către bolnav a caracterului intervenției: necesitatea efectuării, riscul acestuia, deasemenea

evaluarea prognosticului și necesitatea administrării permanente a imunosupresoarelor și evidenței permanente,

- Afecțiuni ireversibile cerebrale,
- SIDA,
- Maladiile cronice și 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 abținerea recipientului de la alcool minimum de 6 luni.

Contraindicațiile relative

Contraindicații relative

Generale:

- Vârsta 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.
- Pacienții infectați cu HIV, fără SIDA.
- Obezitatea IMC > 35 kg/m²
- pacienții cu BMI mai mic de 18,5 kg/m²
- Pacienții cu aderență socială, psihologică, sau psihiatrică slabă

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 hepatică gr. IV
 - ✓ Tromboză de vena porta
 - ✓ Astmul, hidrotoraxul drept, disfuncție respiratorie de cauză musculară
 - ✓ Infecție 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 asistență medicală primară (primitor)

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screeningul C.2.3.3	<ul style="list-style-type: none"> Determinarea potențialilor primitori de transplant hepatic 	<ul style="list-style-type: none"> Screeningul se efectuează conform cerințelor speciale (castele 37-38)
2. Diagnostic C.2.3 C.2.3.2.	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul de maladii hepatice, a complicațiilor patologiei hepatice și extrahepatice, manifestate clinic și laborator. 	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza Examenul clinic (casetele 26-36) Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (tabelul 4,5) Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL, neurolog, la necesitate)
3. Urmărirea primitorilor în perioada post transplant hepatic.	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea continuării evaluării primitorilor de transplant hepatic în perioada post-transplant. 	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de consultație de la medic-specialist sau de spitalizare
4. Supravegherea primitorilor C.2.9.3	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea continuării supravegherii primitorilor. 	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale tabelele (32 și 33)
5. Tratament		
5.1 Tratament nemedicamentos C.2.5.1	<ul style="list-style-type: none"> Optimizarea regimului și alimentația micșorează progresia procesului patologic în ficat. 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de a ameliora funcția hepatică, diminuarea progresiei a procesului patologic în ficat. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> relungirea 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 asistență medicală primară (potentialul donator de ficat)

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screeningul C.2.3.3	Determinarea potențialilor donatori de transplant hepatic	Screeningul 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	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza Examenul clinic (casetele 26-36) Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (tabelul 4,5) Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL, neurolog, la necesitate)
3. Urmărirea donatorilor în perioada post transplant hepatic.	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea continuării evaluării potențialilor donatori de transplant hepatic în perioada post-transplant. 	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de consultație de la medic-specialist sau de spitalizare.
4. Supravegherea donatorului în viață	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea continuării supravegheii donatorilor în viață. 	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale
3 Tratament		
3.1 Tratament nemedicamentos C.2.5.1	<ul style="list-style-type: none"> Optimizarea regimului și alimentația micșorează progresia procesului patologic în ficat. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomandările privind modificarea stilului de viață a donatorilor Modificare de regim și tratamentul nemedicamentos (tabelul 6)
4. Tratamentul medicamentos C.2.5.2	Ameliorarea funcției hepatice, prevenirea complicațiilor posibile extrahepatice	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul conservator

B.2.1 Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant)(primitor)

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> Evidențierea primitorilor potențiali de ficat 	<ul style="list-style-type: none"> Screening-ul se efectuează conform cerințelor speciale (casetele 37-38)
2. Selectarea primitorilor de ficat	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea prezumptivă a primitorilor de ficat conform cerințelor speciale 	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza și examenul clinic (casetele 26-36) Investigațiile paraclinice (tabelul 4,5) Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL, neurolog, psiholog, la necesitate).
3. Diagnostic		
3.1 Aprecierea indicațiilor pentru transplant și includerea în lista de așteptare	<ul style="list-style-type: none"> Examinarea aprofundată a primitorului potențial de ficat conform cerințelor pentru TH 	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza Examenul clinic (casetele 26-36) Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 7,8)
3.2 Luarea deciziei: consultația altor specialiști și/sau spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul chirurgical și/sau endoscopic în caz de hipertensiune portală progresivă ameliorează prognosticul bolii. 	<ul style="list-style-type: none"> În caz de hipertensiune portală, se recomandă consultația gastrochirurgului. Evaluarea criteriilor de spitalizare

4. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor tardive agrefei hepatice 	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale
-------------------------	--	---

B.2.2 Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog, hepatolog, gastrochirurg din programul de transplant) (potențialul donator de ficat)

Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> Evidențierea donatorilor potențiali de ficat în viață 	<ul style="list-style-type: none"> Screening-ul se efectuează conform cerințelor speciale (castele 37-38)
2. Selectarea donatorului potențial de ficat în viață	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea prezumptivă a donatorilor potențiali de ficat în viață conform cerințelor speciale 	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza și examenul clinic (casetele 26-36) Investigațiile paraclinice (tabelul 4,5) Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL, neurolog, psiholog, psihiatru, narcolog, restul la necesitate)
3. Diagnostic		
3.1 Luarea deciziei: consultația altor specialiști.	<ul style="list-style-type: none"> Confirmare finală referitor la corespunderea cerințelor de donare de ficat. Asigurarea efectuării prelevării hepatice (LD, LS) în condiții optime 	<ul style="list-style-type: none"> Comisia specializată multidisciplinară formată în fiecare caz aparte după necesitate
4. Supravegherea C.2.9.3	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale prelevării hepatice 	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale (Tabelele 32 și 33)

B.3.1 Nivel de staționar (instituțiile abilitate de transplant hepatic)(primitor)

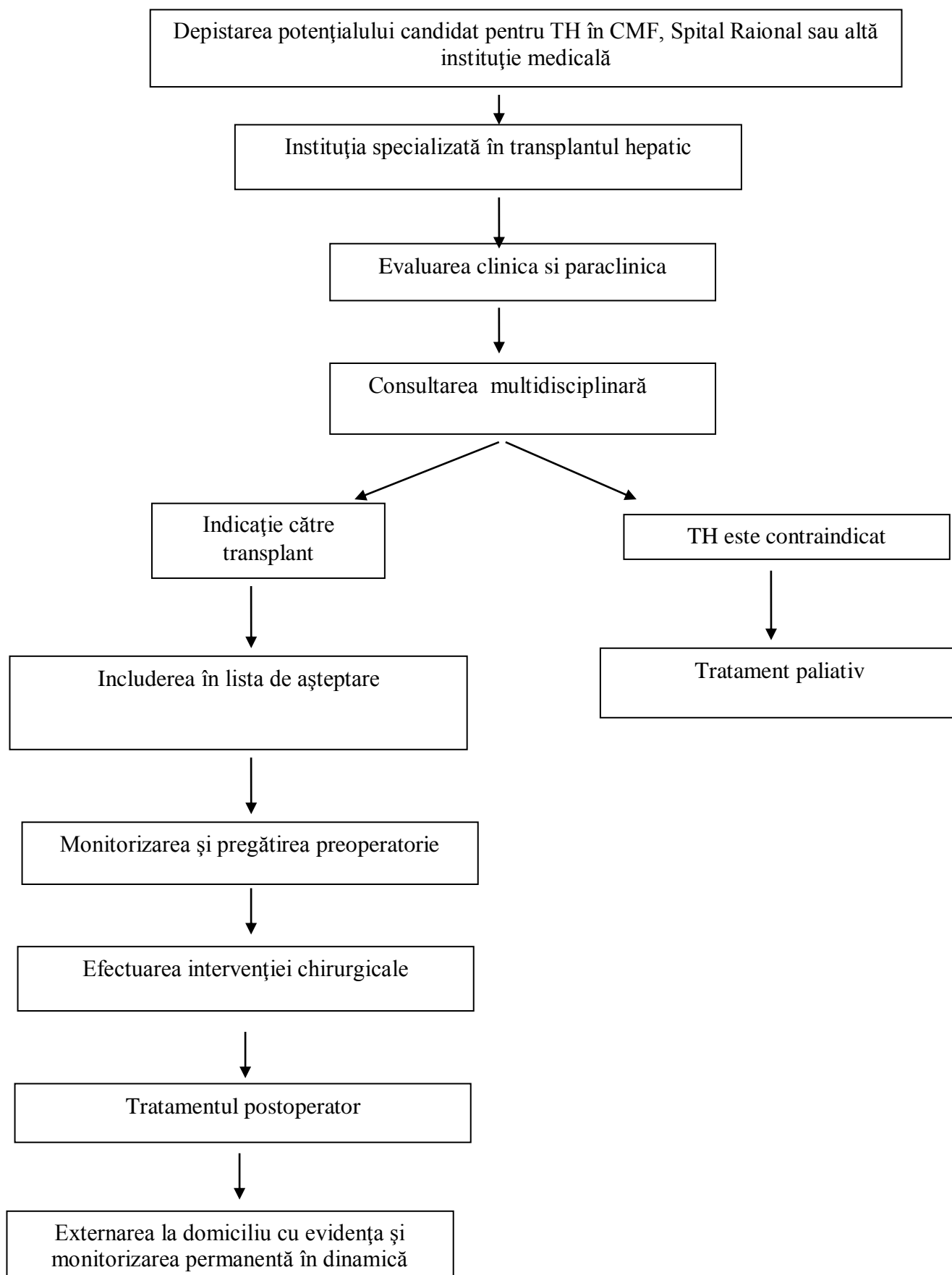
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizare și transfer C.2.8	Evaluarea indicilor biochimici pentru aprecierea funcției hepatice și manifestărilor extrahepatice, tratamentul necesar, prevenirea complicațiilor precoce după TH	<ul style="list-style-type: none"> Necesitatea și direcția spitalizării se efectuează conform criteriilor de spitalizare Evaluarea criteriilor de transfer în ATI Evaluarea criteriilor de transfer în alte secții (casetă 53)
2. Tratamentul C.2.5.2 C.2.5.3	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea prelevării hepatice Prevenirea dezvoltării complicațiilor precoce Minimizarea riscului complicațiilor tardive 	<ul style="list-style-type: none"> Modificare de regim (tabelul 6) și tratamentul nemedicamentos Tratamentul conservator Tratamentul chirurgical (casetă 50, Tabelul 13,14,15)
3. Supravegherea C.2.9.3	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale grefei hepatice 	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale (Tabelele 32 și 33)

B.3.2 Nivel de staționare (instituțiile abilitate de transplant hepatic)(potențialul donator de ficat)

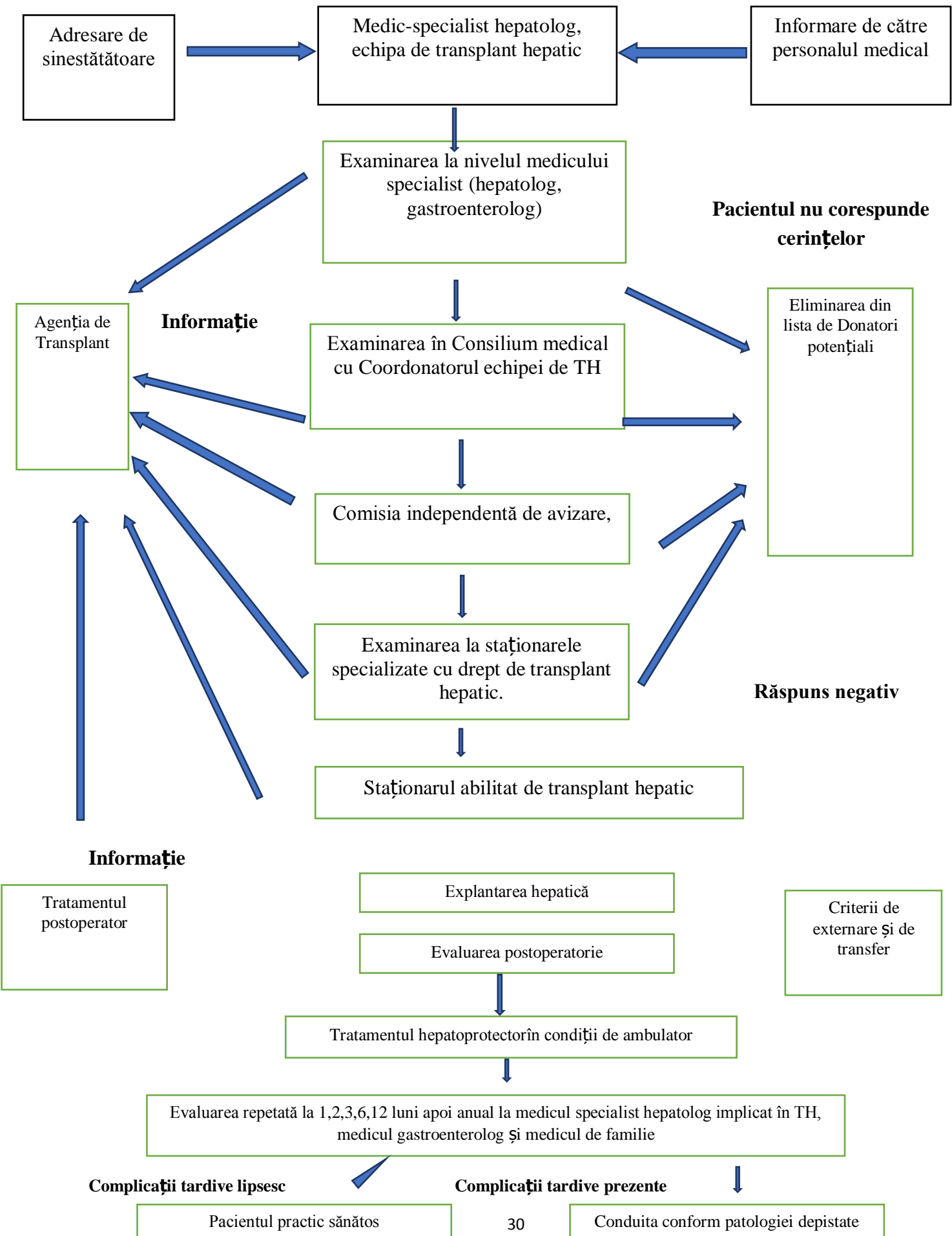
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
4. Spitalizare și transfer C.2.8	<ul style="list-style-type: none">• Confirmare finală referitor corespunderii cerințelor de donare de ficat.• Asigurarea efectuării prelevării hepatice (LD, LS) în condiții optime	<ul style="list-style-type: none">• Necesitatea și direcția spitalizării se efectuează conform criteriilor de spitalizare• Evaluarea criteriilor de transfer în alte secții (caseta53)
4. Tratamentul C.2.5.2	<ul style="list-style-type: none">• Efectuarea prelevării hepatice• Prevenirea dezvoltării complicațiilor precoce• Minimizarea riscului complicațiilor tardive	<ul style="list-style-type: none">• Modificare de regim (tabelul 6) și tratamentul nemedicamentos.• Tratamentul chirurgical (caseta 50, Tabelul 13,14,15)
5. Supravegherea C.2.9.3	<ul style="list-style-type: none">• Prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale prelevării hepatice	<ul style="list-style-type: none">• Supravegherea se efectuează conform algoritmilor speciale (Tabelele 32 și 33)
6. Externare sau transfer	<ul style="list-style-type: none">• Asigurarea condițiilor de recuperare eficientă în continuare• Revenirea pacientului în câmpul de muncă	<ul style="list-style-type: none">• Evaluarea criteriilor de externare și de transfer (caseta 53)

C.1 ALGORITMUL DE CONDUITĂ

C.1.1 Algoritm general de conduită a primitorului de ficat.



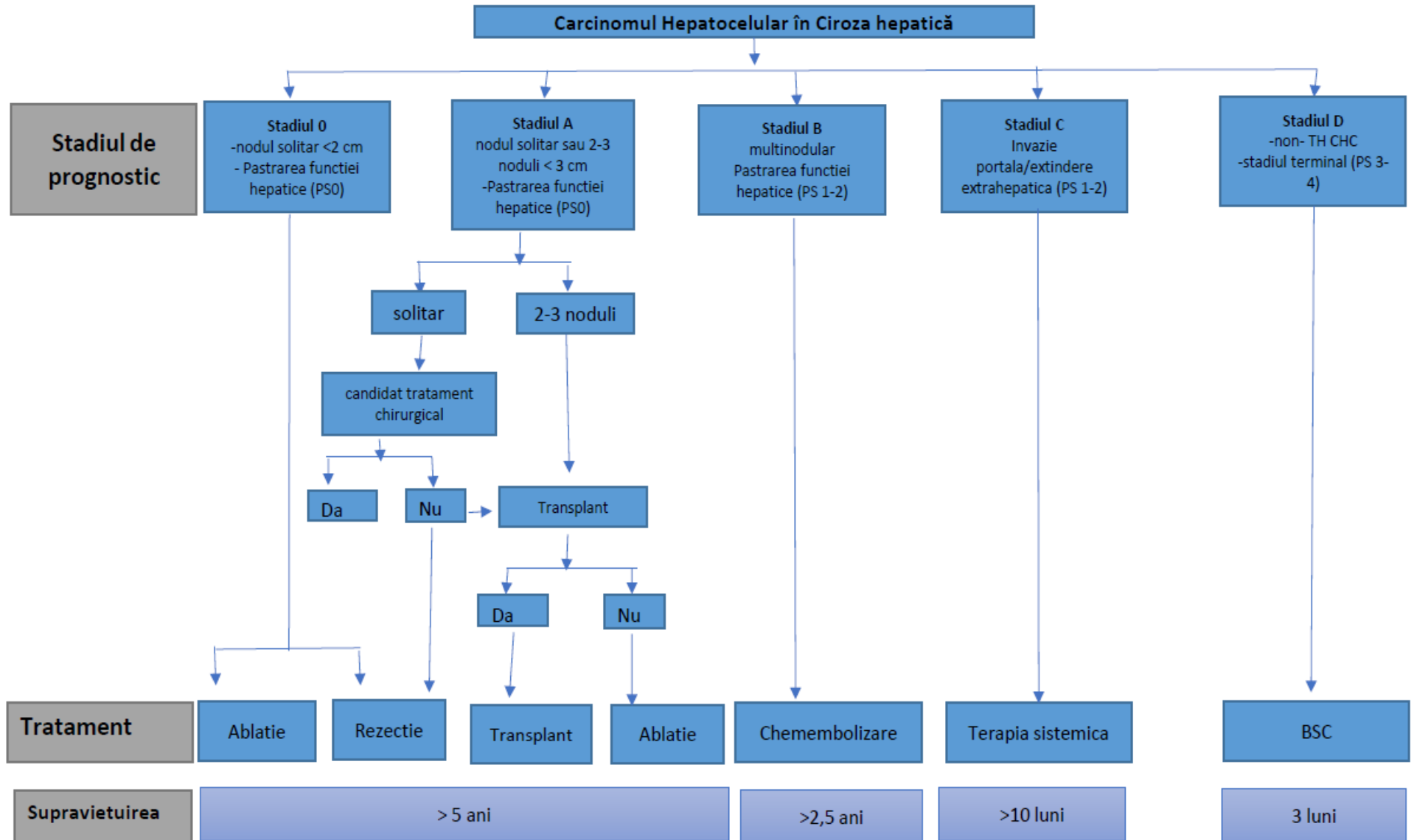
C.1.2 Algoritm general de conduită a donatorului de ficat în viață



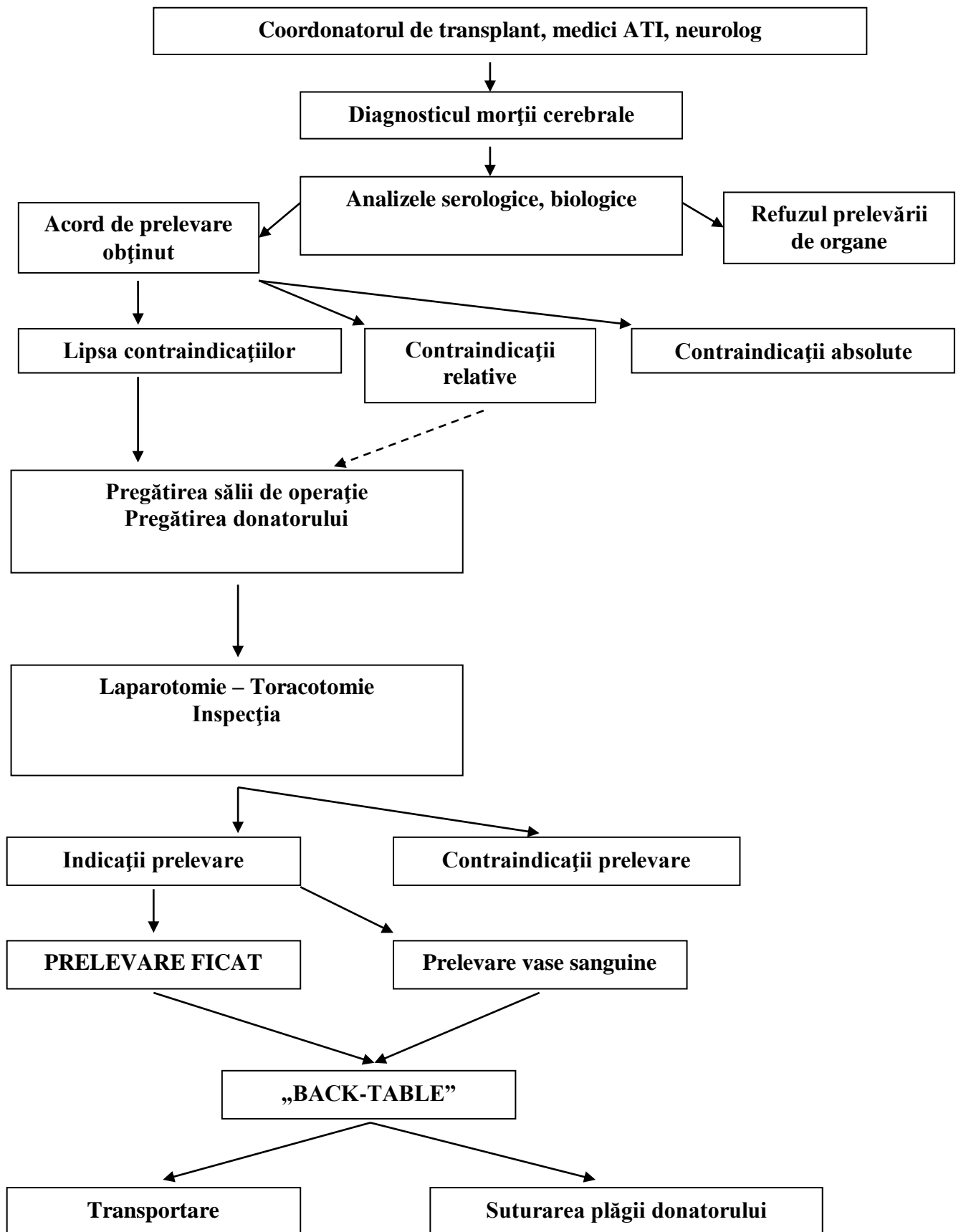
C.1.3 Algoritmul de diagnostic al CHC

Masă tumorală/nodul la USG

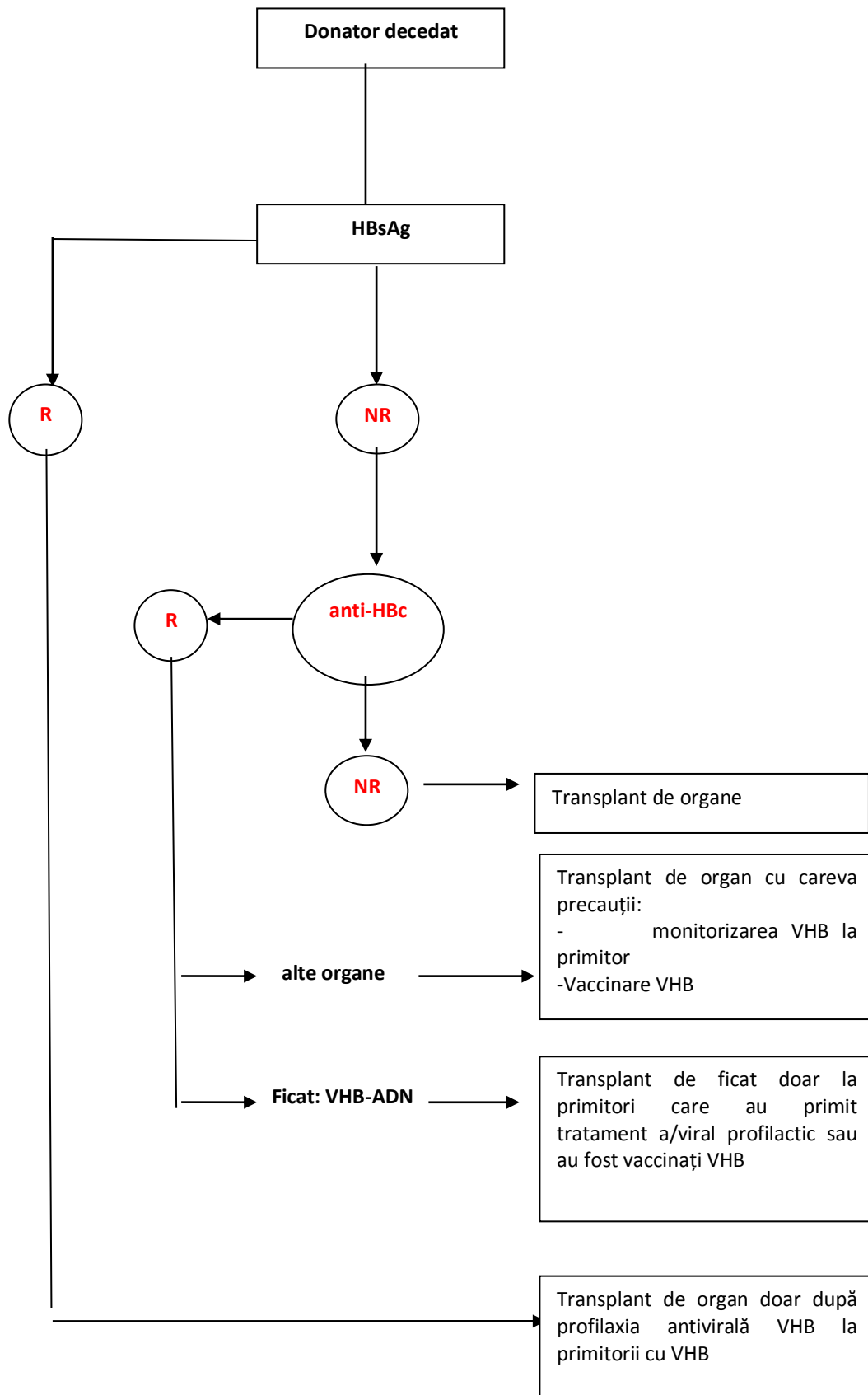
C.1.4 Managementul pacienților cu CHC



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

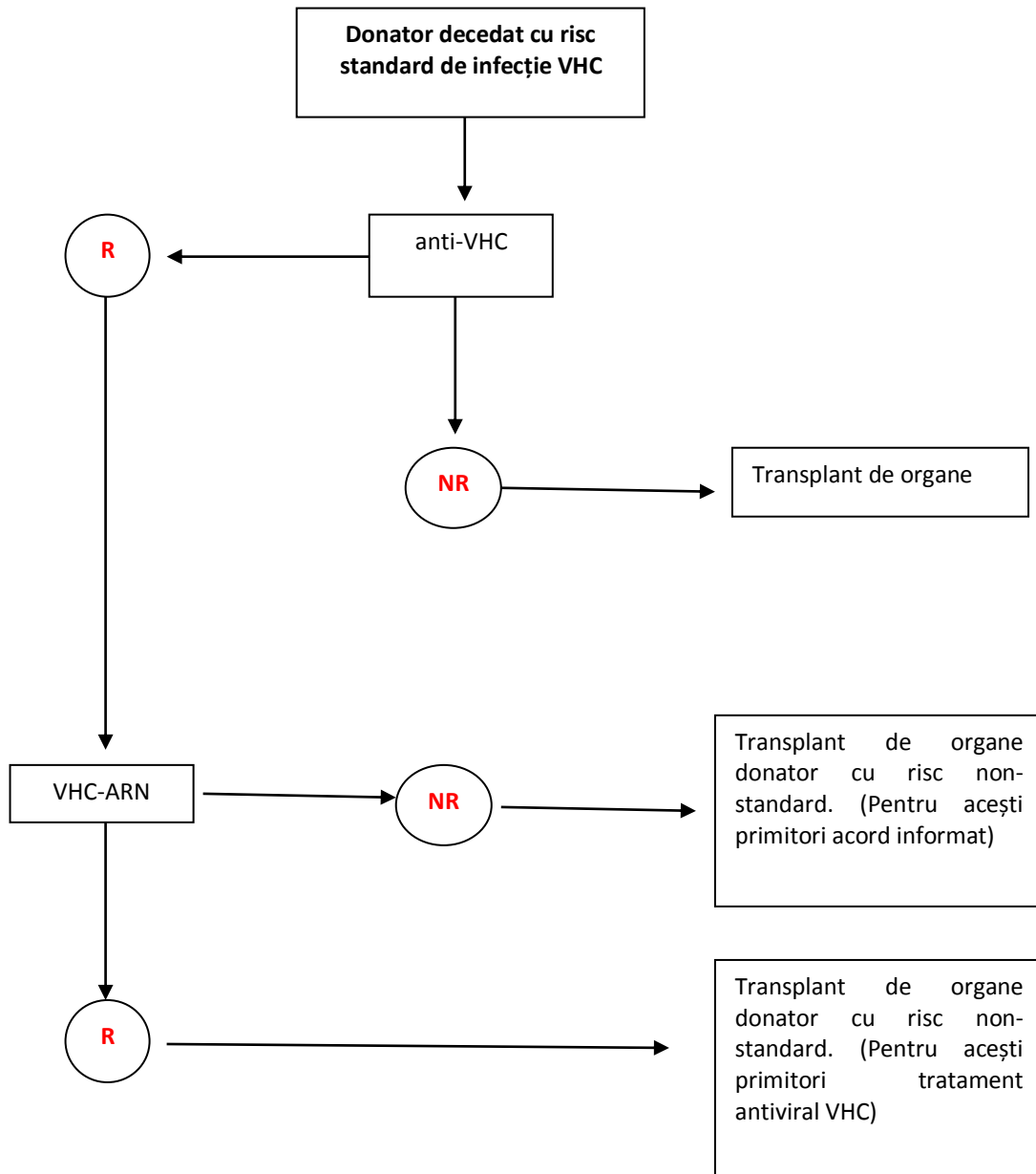


C.1.6 Algoritm de screening al infecției VHB la donatorii în moarte cerebrală



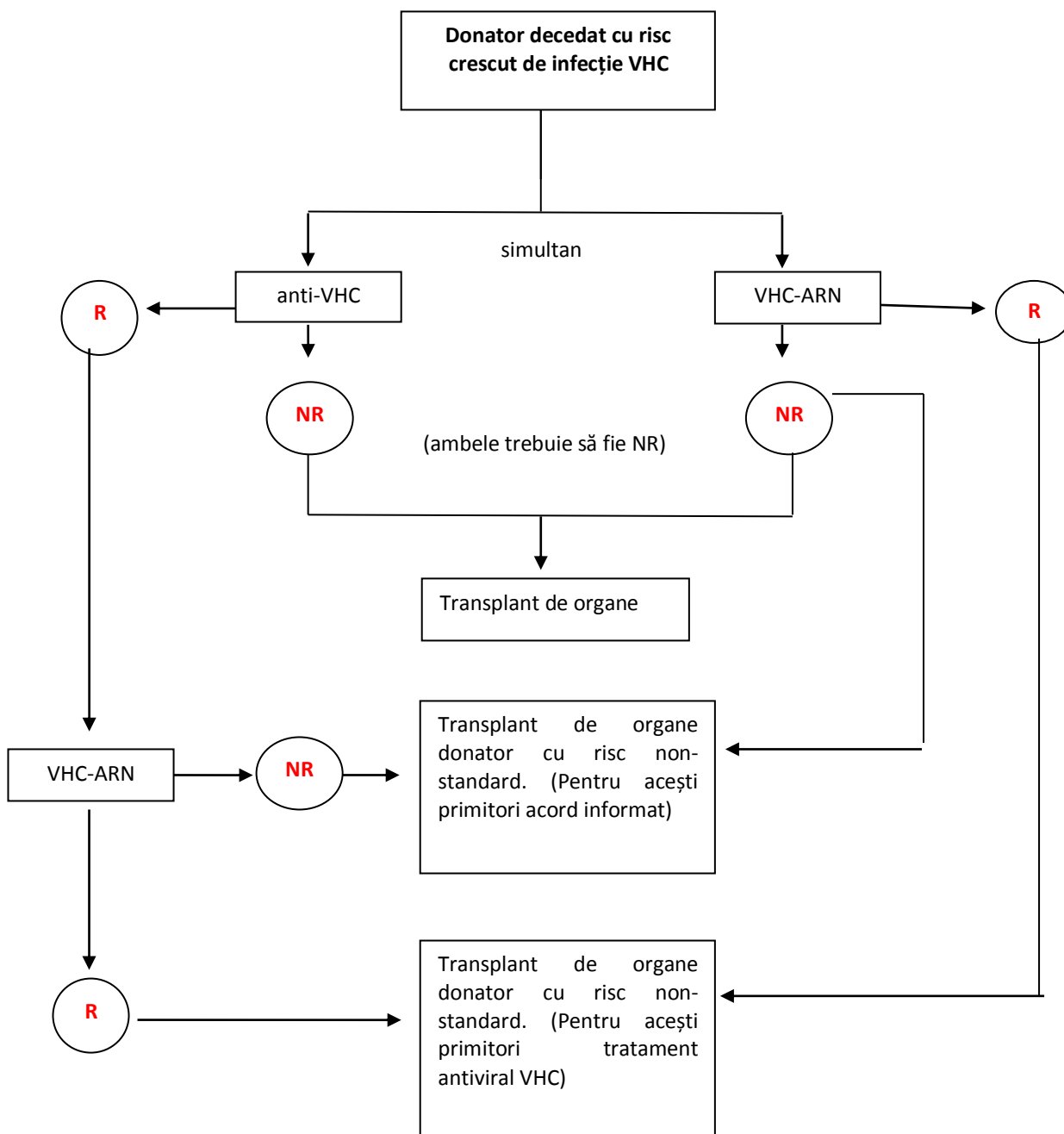
C.1.7 Algoritm de screening a infecției VHC la donatorii potențiali de organe

a) Risc- standard



C.1.8 Algoritm de screening a infecției VHC la donatorii potențiali de organe

b) Risc- crescut



C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI 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 în practică, deaceia pentru predicția mortalității la pacienții cu CH este utilizat **scorul MELD** pentru adulți.

Caseta 17. Scorurile prognostice MELD-Na.

Conform regulilor specifice de repartitie a organelor pentru atribuirea grefei hepatice este necesar aplicarea unui scor, care ia în calcul următoarele:

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:

$$\text{Scorul MELD} = 0.957 * \text{Ln}(\text{creatinina mg/dL}) + 0.378 * \text{Ln}(\text{bilirubina mg/dL}) + 1.120 * \text{Ln}(\text{INR}) + 0.643$$

Coeficientul de transfer al bilirubinei mmol/l în mg/dl = 17,1

Coeficientul de transfer al creatininei mmol/l în mg/dl = 88,4

$$\text{MELD Na} = \text{MELD} - \text{Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

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 asociați cu mortalitatea pe lista de așteptare pentru TH includ: sexul feminin, insuficiența hepatică fulminantă, grupa sanguină 0, urgența medicală (status I după UNOS), scor Child Pugh > 11, scor MELD > 20

Caseta 18. Complicații care alterează semnificativ prognosticul pacienților cirofici și nu sunt incluse în scorul MELD

- manifestările hipertensiunii portale
- hidrotoraxul refractar
- ascita refractară
- encefalopatia hepatică
- hiponatremia asociată
- hemoragia variceală

Nota: După includerea pe lista de așteptare, valorile de laborator ale pacienților trebuie revazute conform anexei de rectificare, altfel candidaților la transplant li se vor atribui automat valorile anterioare scăzute din scorul 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/complicații, care afectează substanțial prognosticul pacienților, nerecunoscute ca excepții ale scorului MELD:

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1) ascita refractară, | 1) hiponatriemia, |
| 2) insuficiența renală, | 2) encefalopatia hepatică, |
| 3) colangita recurentă | 3) complicațiile biliare |
| 4) singerarea variceală | 4) hidrotoraxul hepatic refractar |
| 5) malnutriția, | 5) pruritul rebel, |
| 6) tumorile neuroendocrine hepatice, | 6) Infecția HIV, |
| 7) sindromul Budd-Chiari, | 7) colangiocarcinomul, |
| 8) boala polichistică hepatică | 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 primitivului 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 interviuat 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.
- Vârsta 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 malignități.

* 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 hormonală;
- 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 intranasal 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 infecția cmv și ebv, ficatul poate fi donat pentru transplant dacă proba de sânge al unui donator este pozitivă 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.)
- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau ale substituenților de sânge
- Particularități de alimentație
- Maladii metabolice (diabet zaharat, gută, dereglarea metabolismului lipidic)
- Abuz de alcool
- Folosirea medicamentelor
- Activitate profesională, îndeletniciri sau hobby-uri, care pot avea o acțiune toxică asupra ficatului (pictură în ulei și diverși coloranți 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:

- Vârsta maximă de 45 de ani pentru a începe evaluarea.
- Grupa sanguină 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, chirurghi și psihologi/psihiatru
- 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:
 - Părinți, frații, soții/soțiile;
 - Alte rude ca: unchi, mătuși, bunici, fiice, fii, veri;
 - Prieteni, colegi de muncă, anonimi;

Caseta 27. Acuzele posibile ale pacienților cu CH

- Astenie, reducerea potențialului de lucru, fatigabilitate, labilitate emoțională, insomnie, dispoziție suprimată, scăderea capacității de concentrare, cefalee – toate aceste semne fac parte din *sindromul asteno-vegetativ*, prezența căruia poate indica dereglarea funcției hepatice.
- Dureri surde în hipocondrul drept, senzații de greutate, compresiune în această zonă – de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului (a tunicii seroase, a peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie (în hepatitele acute și cronice, CH, ficat de stază). Uneori aceste acuze apar din cauza inflamației capsulei, a aderențelor dintre tunica fibroasă și peritoneul parietal (în sifilis, abces, cancer hepatic).
- Reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vomă, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipații, intoleranța alcoolului și a

fumului de țigară – acestea formează *sindromul dispeptic*, care deseori este prezent la pacienții cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice.

- Pierderea în greutate este posibilă în cadrul cirozelor hepatice, în tumori.
- Icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificarea culorii scaunului și a urinei, tegumentele de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în: ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, ciroza hepatică activă decompensată, HC cu coleastăz, litiază biliară, colangită, colecistită, dischinezie biliară.
- Tulburări endocrine – reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, impotență, glandă tiroidă mărită și/sau disfuncția ei, diabet zaharat, ginecomastie, atrofie testiculară – sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.
- Hemoragii nazale și 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 și în spațiu, precomă, comă – în cirozele hepatice.
- Steluțe vasculare, creșterea în volum a abdomenului, limbă și buze roșii, eritem palmar, căderea și fragilitatea părului, mărirea glandelor submaxilare, rețeaua venoasă a peretelui abdominal, contractura Dupuytren, dereglări de lacrimație 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 recipientii 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 vîrsta ≥ 50 ani, se efectuează 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 întâlnește 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 $\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg și lipsa reversibilității, au un risc crescut de insuficiență respiratorie ireversibilă și deces în perioada post-transplant.
- Hipertensiunea porto-pulmonară se întâlnește în 2-8 % cazuri la pacienții cu ciroză hepatică.
- Un dezechilibru 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 asociată cu un risc crescut de deces post transplant.
- La o PMAP mai mare de 40 mmHg se recomandă 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 prostaciclina, 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 indicație 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 $\text{PMAP} \leq 35$ mmHg (Gradul II-2/3)

Caseta 30. Evaluarea funcției renale

- Pacienții cirofici 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 săptămâni.
- 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 malnutriției este esențială din cauza ratei de supraviețuire joasă după TH la pacienții cu BMI mai mic de 18,5 kg/m².
- Parametrii clinici și biologici folosiți clasici (BMI și 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.

- Intervențiile nutriționale înainte de TH au un rol important în cazul $IMC \geq 40$, 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 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 recomandă efectuarea screening-ului nutrițional rapid la toți pacienții cu CH decompensată cu completarea detaliată a celor cu risc de malnutriție pentru a confirma prezența și gravitatea malnutriției.
- Riscul pentru malnutriție este ridicat dacă $IMC < 18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ sau în cazul pacienților cu scorul Child-Pugh C sau în toate celelalte cazuri, se recomandă utilizarea unor instrumente de screening nutrițional pentru a evalua riscul de malnutriție
- Scăderea masei musculare poate apărea și la pacienții cu $IMC > 30$, dar datorită coexistenței obezității, sarcopopenia poate fi trecută cu vederea.
- Obezitatea și obezitatea sacropenică pot agrava prognosticul pacienților cu ciroză hepatică. La pacienții cu CH decompensată, încercările de reducere a greutatei corporale trebuie monitorizate foarte atent. Acestea pot fi realizate prin reducerea conținutului de carbohidrați și lipide din dietă, menținând în același timp aportul de proteine. Implementarea unui program de nutriție și stil de viață pentru a obține o pierdere progresivă în greutate ($> 5\%$ la pacienții obezi cirolici ($IMC > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ corectată pentru retenția apei). Adoptarea unei diete adaptate, moderat hipocalorice ($-500-800 \text{ kcal} / \text{zi}$), care include o cantitate adecvată de proteine ($> 1,5 \text{ g} \text{ proteină} / \text{kg BW} / \text{zi}$) pentru a realiza scăderea în greutate fără a compromite depozitele de proteine la pacienții cu obezitate cirolică
- Pacienții cu insuficiență hepatică acută de EH necesită o restricție temporară de proteine $0,6-0,8 \text{ g} / \text{kg} / \text{zi}$ până la determinarea și eliminarea cauzei de EH, după care administrarea conținutului ridicat de proteine se va relua. Se recomandă consumul de 4-6-7 mese mici frecvente, cu porții mici pe parcursul zilei, cu distanțarea conținutului de proteine, astfel încât să nu existe o supra-solicitare 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 Metabolică Azotului menționează că pacienții cu EH cu recurență sau persistentă necesită consumul unei diete bogate în carbohidrați vegetale și scăzută în proteine animale.
- La pacienții cu CH decompensată cu ascită progresivă, conform evaluării restricției de sodiu (administrarea de $20-30 \text{ mmol} / \text{zi} = 2 \text{ g} \text{ sodiu}$ corespunzător la 5 g de săruri adăugate zilnic în regimul alimentar dietetic în conformitate cu ghidurile recomandate EASL) este necesară îmbunătățirea gustului alimentar, deoarece acesta poate provoca reducerea aportului caloric.

- Pentru reducerea translocării bacteriene 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), și microelementelor (zinc și seleniu); 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 de vitamina D sunt asociate cu creșterea mortalității la pacienții cu CH, cu gradul de disfuncție hepatică și severitatea bolii. Se recomandă evaluarea nivelului vitaminei D la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece deficiența este foarte răspândită și afectează în mod negativ rezultatele clinice. Se recomandă suplimentarea vitaminei D orale la pacienți cu CH cu niveluri de vitamina D <20 ng / ml, cu scopul obținerii 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 și tiaminei. Deficitul de vitamina A se atestă la 50% în ciroză alcoolică, nivelurile reduse de retinol seric mai mici de 0,78 mmol / l sunt asociate cu rata ridicată de mortalitate la acești pacienți. (dozele mari de vitamina A sunt hepatotoxice).
- Se recomandă utilizarea densitometriei lombare și femurale (DEXA) pentru diagnosticarea osteoporozei și a osteopeniei. Radiografiile laterale ale coloanei vertebrale dorsale și lombare pentru diagnosticarea fracturilor vertebrale. Se recomandă control DEXA după 2-3 ani la pacienții cu BMD normal și în decurs de <1 an, când se atestă 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 indicată 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 prezintă riscul fracturilor patologice și indică necesitatea efectuării acesteia.
 - Femeile cu IMC scăzut, fumătoare au un risc înalt de patologie osoasă în cazul cirozei. Densitometria trebuie inclusă în evaluarea tuturor pacienților incluși în lista de așteptare.
- Recomandări:**
1. Statutul nutrițional este greu de evaluat la pacienții cirofici, în vederea acesteia este necesară evaluarea grosimii mușchilor prin CT.
 2. Îmbunătățirea statutului nutrițional este indicat pentru ameliorarea rezultatelor de transplant hepatic.
 3. Osteoporoza asociată cu ciroza și 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 greții hepatice mediate de anticorpi (RMA) și asupra progresiei leziunilor histologice ca fibroza, recurența bolii și prevalența complicațiilor biliare (1)

- Prezența unui nivel ridicat de ADS Clasa II preexistenți sau *de novo* a fost asociată cu respingerea și supraviețuirea joasă atât a grefei cât și a recipientului.
- Studiile recente evidențiază cu cât este mai mare incompatibilitatea dintre antigenele leucocitare umane (HLA) cu atât rezultatele sunt mai nefaste pentru recipientii de ficat de la donatorii vii (2)
- Evaluarea de rutină a donatorului și recipientului la prezența anti HLA preexistenți vor facilita prezicerea RMA acută și cronică și vor furniza date de referință care ar influența managementul pacienților pre- și post-transplant.

Caseta 36. Evaluarea anatomică

- Șunturile porto-cavale, prezența ligaturărilor efectuate chirurgical și ligamentelor arcuate necesită evaluate.
- Tromboza venei portă reprezintă indicație pentru TH.
- Sunt binevenite trombectomii chirurgicale, trombovenectomii cu reconstrucții venoase cu interpoziția grefei venoase, hemitranspoziția porto-cavală și intervenții radiologice endovasculare.
- Tratatamentul 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 indicată efectuarea RMN în regim colangio-pancreatografic

Recomandari:

1. Evaluarea anatomiei recipientului este absolut necesară cu folosirea CT abdominal trifazic intravenos sau RMN trifazic.
2. Prezența 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. În cazul encefalopatiei hepatice evaluarea neuropsihologică prin testare, CT craniu, neuroRMN și EEG permite determinarea reversibilității condițiilor neuropsihiatrice.

- Administrarea activă de droguri și alcool este contraindicație pentru TH (din cauza riscului de recidivă, de necomplianță, lezare a grefei).
- Abstenența 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 după ultima administrare.
- Pacienții care folosesc marijuana regulat, necesită excluderea din lista de așteptare.
- Pacienții cu abuz de polisubstanțe au rată înaltă 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 apărut la cei non-aderenți la TH.
2. Pacienții abstinenți stabili și opiați dependenți, ce necesită menținerea cu metadonă nu sunt criterii de excludere pentru TH.
3. 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 acestea 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 referă la toți candidații potențiali pentru 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 amână.

- Translocarea bacteriană activă predispune pacienții cirofici pentru dezvoltarea infecției țesuturilor moi ce reprezintă 11% și poate fi cauzată de bacteria gram- pozitive, stafilococcus și streptococcus, și gram- negative (klebsielaspp).
- Celulita este cea mai frecventă infecție a pielii la pacienții cirofici cu o recurență de 20 %.

Infecții active, în care transplantul hepatic este contraindicat.

- Bacteriemie spontană sau ca o consecință a infecției tegumentară, pulmonară, a tractului urinar.
- Bacteriemia tranzitorie asociată cu diferite manipulații terapeutice invazive (chemoembolizarea transarterială, scleroterapia transcutanată) nu necesită profilaxia cu antibiotice.
- Pneumonia este a 3 cauză de infecție la pacienții cirofici ce crește riscul de bacteriemii. Pneumonia comunitară este provocată de stafilococcus pneumonia și hemofilus, ca rezultat vaccinarea contra pneumococului este recomandată pentru pacienții cu CH.
- Candidemia — Este necesară evaluarea în special a pacienților cu colangită sclerozantă primitivă, în special la cei cu stricturi dominante.
- Prezența aspergilozei este o contraindicație pentru transplant hepatic. Recipientii necesită tratați până la ameliorarea clinică, biologică și microbiologică.
- În cazul infecției cu HIV: indicațiile pentru tratament vor fi HIV controlate: absența manifestărilor cauzate de SIDA (CD4 mai mare de 100-150 mm³)
- VHB+ HIV coinfecție este indicație 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 și anti HIV, ARN HIV
- Aprecierea reacțiilor serologice complexe la sifilis (anti-T, pallidum). La pacienții cu SIDA și infecție virală HIV controlată cu numărul de limfocite CD4 > 100–150/μL, 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, plămînul 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, bacteriene, 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 puțin 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 efectuează prin nasofibroscopie. Examinarea cavității bucale prin endoscopie digestivă superioară (EDS). EDS se efectuează 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 modalități 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. Investigații instrumentale și de laborator la donatorii potențiali de ficat

Metoda de examinare	Manifestare clinică	Nivelul asistenței medicale		
		MF	AS	CTH
Analiza generală desfașurată de sânge cu trombocite	Prezența modificărilor patologice solicită corecția lor cu reevaluare peste 1-2 luni	O	O	O
Analiza generală de urină, albuminuria	Prezența modificărilor patologice ale urinei și/sau sedimentului urinar permit obiectivizarea BCR (contraindicație pentru donare hepatică) sau unei afecțiuni reno-urinare acute	O	O	O
Filtrația Glomerulară	Gradul de afectare a funcției de filtrație (în prezența diurezei nocturne cel puțin 500 ml) Ambulator se calculează după formula MDRD sau Cockcroft-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 (<i>afecarea funcției renale</i>), glicemia, (<i>diabet zaharat</i>), ALT, AST, FA, GGTP, coagulograma, INR (<i>afecțiunile hepatice</i>), bilirubina (<i>afectarea căilor biliare</i>), amilaza pancreatică, lipaza (<i>afectare pancreatică</i>), lipidograma desfașurată, 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 (<i>patologia hepatică</i>), anti HEV Ig M, Ig G, analiza HIV, reacția MRS; grup sangvin, Rh-factor (<i>transfuziile de sânge</i>), HIV 1 și 2;	R	O	O
Markeri autoimuni	Anti dsDNA, Anti Mitochondriali 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 preexistenți.	-	R	R
ECG	Prezența afecțiunilor cardiace (<i>contraindicație pentru transplant hepatic</i>)	R	O	O

EcoCG	Prezența eventualei patologii cardiace (<i>contraindicație pentru transplant hepatic</i>)	-	O	O
USG abdominală	Prezența și gravitatea eventualei patologii hepatice (<i>contraindicație pentru transplant hepatic</i>)	-	O	O
Radiografia toracică	+Spirografie – în aprecierea funcției respiratorii preoperator. Pentru evaluarea eventualelor complicații 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 hepatice	Sunt importante pentru evaluarea volumetriei hepatice, tipului și variantei de vascularizare și 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. Investigații instrumentale și de laborator la primitorii de ficat

Metoda de examinare	Manifestare clinică	Nivelul asistenței medicale		
		MF	AS	CTH
Analiza generală de sânge desfasurata cu trombocite, reticulocite	Prezența modificărilor patologice solicită corecția lor cu reevaluare conform scorului de rectificare	O	O	O
Analiza generală de urină, albuminuria ^{I,Rp,U,M}	Prezența modificărilor patologice ale urinei și/sau sedimentului urinar permit obiectivizarea BCR sau unei afecțiuni reno-urinare, Cu urinar	O	O	O
Filtrația Glomerulară	Gradul de afectare a funcției de filtrație (în prezența diurezei nictemirale cel puțin 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(<i>evaluarea virusurilor hepatotropi</i>)	-	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(<i>evaluarea funcțiilor hepatice și extrahepatice</i>)	R	O	O

Examinări imunologice de bază	AgHBs, anti-HBs, anti-VHC, anti-HBc, HBeAg, anti HBe, anti-VHD (<i>patologia hepatică</i>), anti HEV Ig M, Ig G, analiza HIV, reacția MRS; grup sangvin, Rh-factor (<i>transfuziile de sânge</i>), HIV 1 și 2, (<i>evaluarea infecției HIV</i>) IgG, IgA, Ig M(<i>evaluarea profilului imunologic umoral</i>)	R	O	O
Markeri autoimuni	Anti dsDNA, Anti Mitochondriali M2, Anti LKM, Anti Nucleari, ASMA, ANCA(<i>evaluarea procesului autoimun</i>)		O	O
Examinarea la cultură:	hemocultura, urocultura, lichid ascitic, lichid pleural, frotiu nazo-faringe(<i>evaluare procesului inflamator de diferită etiologie</i>)		O	O
Markerii tumorali	AFP, CEA, CA-19-9, CA 125, PSA(<i>evaluarea markerilor tumorali, criterii de includere în lista și efectuarea TH</i>)			
Hormonii glandei tiroide	FT3, FT4, TSH, Anti TPO(<i>evaluarea funcției glandei tiroide</i>)			
Examinări la Candida	Anticorpi la Aspergiloza fumigatum, plămânul fermierului, Ag la Galactomanan(<i>evaluarea agenților micotici</i>)		R	R
Teste de bază	Tipizarea HLA, nivelul anticorpilor preexistenți, <i>de novo</i> (<i>prevenirea riscului de rejeț</i>)	-	R	R
ECG I, Rp, U, M	Prezența afecțiunilor cardiace	R	O	O
EcoCG	Prezența eventualei patologii cardiace	-	O	O
USG abdominală	Prezența și gravitatea eventualei patologii hepatice	-	O	O
Radiografia toracică La PMAP \geq 40 mmHg – efectuarea CT pulmonar	+Spirografie – în aprecierea funcției respiratorii preoperator. Pentru evaluarea eventualelor complicații 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 congestivitate, demonstrarea colateralelor, pentru diagnostic diferențial	-	O	O
CT abdominal regim angiografic	Sunt importante pentru confirmarea diagnosticului, aprecierea tacticii chirurgicale de tratament, cit și pentru screening în unele cazuri	-I	O	O
RMN abdominal regim colangiopancreatografic	Sunt importante pentru vizualizarea arborelui biliar în scop diagnostic și aprecierea tacticii de tratament chirurgical	-	O	O
CT pulmonar	Se efectuează în cazul PMAP \geq 40 mmHg , pentru screeningul CHC, delistarea recipientilor, pentru confirmarea diagnosticului		O	O
RMN cerebral, EEG	Se efectuează pentru aprecierea leziunilor craniene (hematom, hemoragie), excluderea tumorilor, abceselor, inclusiv encefalopatiilor metabolice, excluderea hiperamoniemiilor de alte cauze		O	
Colonoscopia	La pacienții după 50 ani, în cazul CHC, pentru confirmarea diagnosticului, <i>evaluarea procesului</i>		O	O

	<i>neoplazic</i>			
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 necesitate-hematolog			

Notă 1: Evaluarea inițială se recomandă de efectuat în condiții de servicii gastroenterologice specializate înainte de spitalizare. Dacă o examinare recomandată nu s-a efectuat în condiții de ambulator și nu a fost consultată de specialist înainte de spitalizare, atunci această investigație se efectuează obligator în condiții de staționar

Notă 2: Se efectuează orice investigație necesară în funcție de complicația survenita.

C.2.5 Tratamentul

C.2.5.1. Tratamentul nemedicamentos

Tabelul 6. Alimentația și suplimentele dietetice, recomandate donatorilor în viață și primitorilor potențiali de ficat

Dieta	Recomandări
Aportul hidric	Aportul zilnic de lichide = diureză + pierderi extrarenale (de obicei 0,5 l) La fiecare 5°C în plus ale mediului ($\geq 25^{\circ}\text{C}$) și la fiecare 1°C în plus a temperaturii corpului ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) se recomandă creșterea aportului de apă cu 0,5-1 l/zi.
Prelucrarea produselor alimentare	Se recomandă administrarea alimentelor termic prelucrate (fierte, coapte, preparate la vapor), ușor digerabile, fără adaos de condimente. <i>Se exclud</i> produsele acre, sărate, condimentate; soiuri grase de carne și pește (gîsca, rața, carnea de porc, de capră, de miel), gustări acre, produse alimentare prăjite, sărate și afumate, slănină, ficat, boboase, cafea, ceai și 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 alimentație artificială.
Aportul proteic	Aportul obișnuit de proteine 1-1,2 g/kg/zi. În caz de asociere a disfuncției 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 puțin 1/3 din grăsimi trebuie să fie de proveniență vegetală (acizii grași polinesaturați).
Carbohidratele	Se recomandă la nivelul 4-5 g/kg/zi. Se preferă carbohidratele ușor digerabile.
Potasiul	Se limitează la pacienții cu IRA (fructe și produsele din ele).
Sodiul	Se limitează pînă la 3-5 g/zi în caz de <i>edeme și/sau HTA</i> .
Fosforul	Se limitează în caz de IRA (carne, pește, produsele lactate).
Vitamine și antioxidante	Acid ascorbic comp. 0,5 x 3 ori/zi și Tocoferol acetat 400 UI, 1-2 caps/zi au efect pozitiv în special în timpul reconvalescenței.

Notă: Pentru alimentația preoperatorie, se recomandă utilizarea regimurilor de nutriție standard deoarece regimurile specializate (de exemplu, diete îmbogățite cu BCAA (aminoacizi cu catena ramificata), probiotice, corecția imunologică) nu au demonstrat ameliorarea stării, morbiditatea sau mortalitatea. După transplantul hepatic, se inițiază alimentarea normală a alimentelor și / sau alimentație enterală, 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 preferă 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 kkal / 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 kkal / 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 rezistență	Dozaj
Analogi nucleoti(z)i dicitici de I-ă linie			
Tenofovirum	Înaltă	Înaltă	300 mg/zi per os
Entecavirum	Înaltă	Înaltă	0,5 mg/zi per os
Analogi nucleoti(z)i dicitici de linia a II-a			
Lamivudina	moderată	redușă	100 mg/zi per os

Tabelul 8. Posologia analogilor nucleoti(z)i dicitici 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	Durata
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:	<ul style="list-style-type: none"> • Ascita de gradul I – 50-200 mg /zi, per os, una sau 2 prize pe zi, pînă la dispariția ascitei, apoi doza de menținere – 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

	Spironolactonum	lungă durată (în schema de 20 de zile per lună, iar la dispariția ascitei – doza de menținere – 50 mg/zi, timp îndelungat). Poate fi combinată cu Furosemidum; • <i>Ascita de gradul III</i> – 100-400 mg /zi, per os, 2 prize per zi până la dispariția ascitei, apoi doza de menținere – 50 mg /zi, timp îndelungat. Poate fi combinat cu Furosemidum.
	De ansă: Furosemidum	• <i>Ascita de gradul II</i> – 40-60 mg/zi, soluție injectabilă, i.v.sau 40-160 mg /zi, per os, 2-3 zile pe săptămână; • <i>Ascita de gradul III</i> – 60-80 mg/zi, soluție injectabilă, i.v.sau 80-160 mg /zi, per os, 2-3 zile per săptămână
	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 hepatică severă, insuficiența renală acută, prezenta crampelor musculare (III; 1).
2. Diureticele se anulează în cazul: hiponatremiei severe (concentrație serică de sodiu <125 mmol / l),
3. Furosemidul necesită sistat în cazul unei hipokaliemii severe (<3 mmol / l).
4. Anti-mineralocorticoizii se anulează 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	<ul style="list-style-type: none"> • Paracenteza hepatică este terapia de primă linie la pacienții cu ascită refractară • La pacienții suferinzi PH evacuatorii > de 5 L de lichid ascitic, expansiunea volumului plasmatic se efectuează prin infuzie de albumină (8 g / l de ascită eliminată). (I; 1). • După PH, pacienții necesită doze minime de diuretice pentru prevenirea acumulării lichidului ascitic (I, 1). • PH, la necesitate, este recomandată și la pacienții cu IRA sau PBS (III; 1) • Diureticele necesită sistat la pacienții cu ascita refractară care nu excretă > 30 mmol / zi de sodium urinar sub tratament diuretic (III; 1). • Indicațiile cu NSBB necesită prudență. Doze mari de NSBB necesită evitate (propranolol > 80 mg / zi) (II-2; 1). Utilizarea carvedilolum nu este recomandată în prezent (I, 2). • Pacienții cu ascite refractare sau recurente 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient necooperant • Infecții cutanate abdominale locale • Sarcina • Coagulopatie severă (INR >1,5, trombocite < 40000, IP <40%). • Distensie intestinală severă

		<p>(I; 1) sau cei cu PH ineficiente necesita evaluati pentru TIPS (III; 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Implantarea de Alfapump la pacienții cu ascita refractara si care nu sunt supuși la TIPS, sunt efectuate în centre experimentate. (I; 2).</p>	
	TIPS	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>TIPS nu este recomandată</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 concomitentă, insuficiență renală progresivă, disfuncție severă sistolică sau diastolică, hipertensiune pulmonară (III, 1).
	Clonidina, midodrina	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea de clonidină sau midodrină la tratamentul diuretic nu este recomandat (III; 1). 	
	Alfapump	<ul style="list-style-type: none"> • Implantarea de Alfapump la pacienții cu ascita refractara si care nu sunt supuși la TIPS, sunt efectuate în centre experimentate (I; 2). 	<p>Necesita monitorizare, prezinta risc crescut de disfuncții renale si dificultati tehnice (I; 2).</p>

Recomandari privind medicația pacienților 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 moderată, necomplicată (I; 1).
2. Nutriție adecvată, educarea pacienților cu privire la modul de administrare a sodiului dietetic este recomandată (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 hepatică, necesită 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 variceală (HV) (I; 1).
3. Pacienții cu varice mici cu marcaj roșu sau Child-Pugh C necesită tratați cu NSBB (III; 1).
4. Pacienții cu varice medii și mari necesită tratați cu NSBB sau EBL (I; 1).
5. Tratatamentul se bazează pe datele locale (EDS), preferințele pacientului, indicațiile, contraindicațiile și efectele adverse (III; 2).
6. NSBB sunt preferabile, deoarece scad HTP, prezintă efecte potențial benefice (II-2; 2).
7. Ascita nu este o contraindicație pentru NSBB, dar necesită atenție în administrare în cazurile de ascita severă sau ascita refractară (I; 1).
8. În CH decompensată dozele mari de NSBB trebuie evitate (II-2; 1). Utilizarea carvedilolului în prezent nu se recomandă (I; 2).

9. La pacienții cu hipotensiune progresivă (TA sistolic <90 mmHg) sau la pacienții care dezvoltă un episod acut intercurrent (sângerare, sepsis, PBS sau IRA), NSBB necesita anulate (III, 1). După recuperare, reluarea NSBB poate fi încercată (III, 2).
10. Când persista intoleranța sau contraindicațiile către NSBB, pacienții cu risc de sângerare necesita gestionati rapid către endoligaturare (III, 1).
11. Se recomandă terapia combinată cu NSBB + EBL, deoarece reduce riscul de resingerare în comparație cu monoterapia (I, 1).
12. Recomandări similare sunt acceptate în cazul profilaxiei primare cu privire la utilizarea NSBB la pacienții cu ascita sau dezvoltarea afecțiunilor acute intercurrente (III, 2).
13. Dacă pacientul continuă să fie intolerant la NSBB, se recomandă TIPS, în absența contraindicațiilor (III, 1).
14. Se recomandă o strategie restrictivă de transfuzie de masă eritocitară la majoritatea pacienților cu Hb70 g/dl
15. **Profilaxia antibacteriană** este recomandată în tratamentul pacienților cu CH cu episod 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 preferabilă la pacienții cu CH decompensată, cei aflați deja pe profilaxia cu chinolone și în spitalele cu prevalență ridicată de infecții bacteriene rezistente la chinolonă.
17. Beta-blocanții și vasodilatatoarele trebuie evitate în tratamentul episodului acut de sângerare activă, (III, 1)
18. **Tratamentul cu medicamente vasoactive** necesita inițiat cât mai curând posibil, în 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 medicamentoasă cu NSBB se administrează timp de 3-5 ani (I; 1).
21. EDS se efectuează în primele 12 ore când pacientul este stabil hemodinamic, pentru precizarea cauzei hemoragiei și asigurării terapiei endoscopice (II-2; 1).
22. Când sângerarea variceală acută este confirmată de endoscopie, ligaturarea variceală trebuie efectuată în cadrul aceleiași proceduri (I; 1).

C.2.5.2.2.5 Infecțiile bacteriene

Tabelul 12. Managementul infecțiilor bacteriene.

Complicația CH	Metoda terapeutică	Indicație	Mod de administrare
Peritonita bacteriană spontană	Antibiotico-terapia	Tratamentul PBS	<ul style="list-style-type: none"> • Cefatoximum 2 g la 12 ore minimum 5 zile. • Amoxicilinum (1g) și 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.	<ul style="list-style-type: none"> • Tab. Norfloxacinum 400mg/zi (Child Pugh ≥ 9 pct, bilirubina serică ≥ 3 mg/dl)
	Paracenteza de urmărire	Este necesară numai în caz de evoluția atipică (a simptomelor, analizei lichidului de ascită, examenului bacteriologic, răspunsului la tratament) sugestive pentru peritonita secundară.	
	Albumina	Reduce incidența afectării funcției renale și îmbunătățește supraviețuirea. Albuminum intravenoasă reduce afecțarea funcției renale de la 33% la 10% și diminuează mortalitatea de la 29% la 10%.	Sol. Albuminum i/v perfuzie 1,5g/kg în timpul stabilirii diagnosticului și 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 medicamentosă 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 și albumina trebuie considerată prima opțiune terapeutică pentru tratamentul Sdr HR. Terlipressina se utilizează i.v. în 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 supraincarcării 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 și transferul pacientului în ATI. Midodrina și octreotida pot fi o opțiune numai atunci când terlipressina sau noradrenalina sunt indisponibile. (I; 1).
5. Un răspuns complet la tratament obținem atunci când SCr- 0,3 mg / dl (26,5 μmol / L) față de valoarea inițială, în timp ce răspunsul parțial obținem la valori ale SCr $\geq 0,3$ mg / dl (26,5%) μmol / L) față de valoarea inițială (III; 1).
6. Reacțiile adverse ale terlipressinei sau noradrenalinei includ evenimente ischemice și cardiovasculare. Este recomandată examinarea clinică, inclusiv electrocardiograma înainte de inițierea 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 de coagulare, 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
 $10 \times [0.03 \times \text{Vârsta} + 0.66 \times \text{Ln}(\text{Creatinina}) + 1.71 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 0.88 \times \text{Ln}(\text{Leucocite}) - 0.05 \times \text{Sodiu} + 8]$
3. Se recomandă identificarea și tratamentul precoce a factorilor predispozanți ai IHA, în special a infecțiilor bacteriene. Cu toate acestea, la unii pacienți IHA progresează în ciuda tratamentului etiologic (III; 1).
4. Administrarea analogilor nucleozidici (tenofovir, entecavir) necesită inițiată cât mai curând posibil la pacienții cu IHA datorate infecției cu VHB (I; 1).
5. Este recomandată trimiterea timpurie a pacienților cu IHA la centrele de transplant hepatic pentru evaluare imediată (II-3; 1).
6. Retragerea suportului de terapie intensivă continuă poate fi sugerată la pacienții care nu sunt candidați la TH, cu patru sau mai multe disfuncții de organe după o săptămână de tratament intensiv adecvat (II-2,2)

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.
- Tratatamentul 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 cardiacă cronică la pacienții cu ciroza hepatică diagnosticată, ce se caracterizează prin răspuns contractil întârziat (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 răspunsului contractil a ventricolului stâng la stres, care la examen ecocardiografic se evidențiază prin diminuarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (<55%). Ecocardiografia este necesară de efectuat după stresul indus de exerciții sau stresul farmacologic, din cauza că disfuncția sistolică poate fi mascată de circulația hiperdinamică și reducerea postsarcinii
2. **Analiza imagistică a deformației miocardului pentru evaluarea disfuncției sistolice.** Analiza imagistică a deformației miocardului este o tehnică ecocardiografică modernă care evaluează scurtarea fibrelor musculare a miocardului (deformarea) care influențează mișcările peretelui cordului. Măsurarea deformației globale longitudinale sistolice a ventricolului stâng reprezintă un marker sensibil al funcției sistolice a ventricolului stâng și facilitează diagnosticul disfuncției sistolice în repaus. 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 $E/e' > 14$; viteza tricuspida $> 2,8$ 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 evaluează, 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 în CH: *pneumonia*, *hidrotorax hepatic*, *sindrom hepatopulmonar (SHP)* și *hipertensiunea portopulmonară (HPP)*. SHP este dereglarea oxigenării pulmonare, cauzată de vasodilatarea intrapulmonară și mai rar prin comunicări 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 screening pentru SHP la adulți. Pentru pacienți cu $SpO_2 < 96\%$ analiza gazelor arteriale se efectuează. PaO_2 mai > de 80 mmHg și/sau gradientul de oxigen alveolar-arterial ($P[A-a]O_2$) ≥ 15 mmHg la respirație cu aer ambiant necesită evaluări în continuare. Pentru adulți ≥ 65 ani pentru $P[A-a]O_2$ se folosește cut-off de ≥ 20 mm Hg
3. Pentru **caracterizarea SHP** se recomandă folosirea ecocardiografiei cu contrast (microbubble)
4. Pentru **excluderea definitivă a șuntului intracardiac** se folosește ecocardiografia transesofagiană cu contrast
5. **Scintigrafia cu albumina macroagregată marcată cu tehniciu 99** se efectuează pentru cuantificarea gradului șuntării la pacienți cu hipoxemie severă și prezența bolii pulmonare coexistente sau în vederea asistării prognozei la pacienți cu SHP și hipoxemia foarte severă ($PaO_2 < 50$ mmHg)
6. **Angiografia pulmonară** se efectuează la pacienți cu hipoxemie severă ($PaO_2 < 60$ mm Hg), care slab răspund la tratament cu oxigen 100% și la care există suspecție la comunicare arteriovenoasă care poate fi embolizată
7. **Oxygenoterapia de lungă durată** este recomandată la pacienți cu SHP și hipoxemie severă
8. Pacienții cu SHP și $PaO_2 < 60$ mmHg sunt evaluați pentru TH
9. **Hipoxemia severă ($PaO_2 < 45-50$ mm Hg)** este asociată cu o mortalitate crescută posttransplant, evaluarea gazelor din sângele arterial se efectuează 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 efectuează cu folosirea ecocardiografiei Doppler transtoracice la potențiali recipienți pentru TH; la cei cu testul screening pozitiv se efectuează cateterismul cordului drept
2. **La pacienți cu HTPP** din lista de așteptare pentru TH ecocardiografia se repetă la necesitate
3. **La pacienți cu HTPP** dovedita, medicația cu beta-blocheri se oprește și managementul varicelor esofagiene se efectuează cu metode endoscopice
4. **Tratamentele acceptate pentru hipertensiunea pulmonară arterială primară au beneficii și în HTPP** și îmbunătățesc toleranța la exerciții și hemodinamica. Antagoniștii endotelinei sunt necesari să fie folosiți 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 pacienții cu PAPm ≥ 35 mmHg** se administrează terapia ce diminuează PAPm și îmbunătățește funcția ventricolului drept. Funcția ventricolului drept este necesară 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 excepția** 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 și are ca obiectiv furnizarea unei grefe hepatice cât mai bune în condițiile preexistente legate de donator. Donatorii care fac obiectul prelevării hepatice pot fi donatori aflați în moarte cerebrală cu activitate cardiacă prezentă sau donatori aflați în stop cardiac (“non-heart-beating donors”). Prima grupă de donatori este cea mai frecventă și este unanim acceptată de majoritatea centrelor.

În funcție de stabilitatea donatorului există trei variante tehnice folosite mai frecvent: prelevarea rapidă – folosită în cazul donatorilor instabili, o variantă intermediară – cea mai frecvent folosită și tehnica clasică – constă în disecția extensivă a structurilor înainte de perfuzarea cu soluție 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.

<p>Pregătirea sălii de operație</p>	<p>Este necesară dotarea sălii de operație cu aparatajul și instrumentariul necesar (Anexa 2). Dat fiind faptul prelevării hepatice în diferite spitale (raionale, municipale), și dotarea de diferit nivel ale acestora, există necesitatea formării unor truse de instrumente și material pentru prelevare de organe (Anexa 3), pregătite în permanență, disponibile echipei de transplant.</p> <p>La sosirea echipei de transplant, se pregătește sala de operație cu amenajarea meselor sterile, instrumentariul, verificarea aparatajului, transportarea donatorului în sala de operație, pregătirea chirurgilor.</p>
<p>Pregătirea donatorului către operația de prelevare</p>	<p>Poziția donatorului pe masa de operație este în decubit dorsal în ușoară extensie, pentru o mai bună expunere a viscerelor abdominale. În timpul poziționării donatorului, se urmărește cu atenție 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 efectuează dezinfectarea tegumentară, se face de la nivelul mandibulei până la nivelul treimii medii a coapselor, izolarea cu câmpuri sterile lăsând vizibile simfiza pubiană și incizura suprasternală, lateral se fixează câmpurile la nivelul liniei axilare anterioare.</p> <p>Este necesar de aplicat sistemul de încălzire a corpului donatorului atât preoperator cât și în timpul prelevării de organe, pentru a evita dereglările de coagulare.</p>
<p>Tehnica chirurgicală a prelevării hepatice</p>	

<p>1. Abordul (laparotomia)</p>	<p>Abordul se face printr-o incizie xifo-pubiană completată ulterior de o sternotomie mediană; sternotomia este urmată de deschiderea pericardului pentru obținerea unei mai bune deschideri a plăgii de sternotomie și, în cazul în care nu se recoltează cordul, pentru expunerea adecvată a venei cave inferioare intrapericardice.</p> <p>După efectuarea laparotomiei și sternotomiei se montează retractoarele abdominale (OmniTrack sau Thompson) care oferă un câmp vizual larg și stabil pe parcursul operației, ceea ce asigură evitarea de leziuni a organelor, eficacitate și rapiditatea intervenției.</p> <p>Inițial se efectuează laparotomia xifopubiană cu hemostază pe parcurs, ligaturarea venei ombelicale (ligamentul rotund), electrocauterizarea ligamentului falciform până la venele hepatice.</p> <p>Inspecția cavității abdominale poate evidenția leziuni hepatice sau hematoame retroperitoneale în cazul în care moartea cerebrală este de cauza traumatică sau poate evidenția malignități ale viscerelor abdominale sau posibile cauze de sepsis intraabdominal (de ex. un volvulus sigmoidian cu necroza parietală descoperit intraoperator, reprezintă o contraindicație pentru prelevarea hepatică).</p>
<p>2. Inspecția cavității abdominale</p>	<p>Se efectuează inspecția minuțioasă a cavității abdominale cu evaluarea potențialelor afecțiuni. Importanța majoră o are efectuarea inspecției ficatului care trebuie făcută cu mare atenție, după mobilizarea lobului stâng hepatic și după secționarea micului epiploon (de ex. un nodul de lob caudat descoperit cu ocazia unei prelevări, necesită ablația acestuia pentru efectuarea unui examen histopatologic extemporaneu).</p> <p>Evaluarea macroscopică a ficatului este foarte importantă din punctul de vedere al consistenței și aspectului; o consistență crescută a ficatului poate fi întâlnită în cazul unei hiperhidratări, circumstanță des întâlnită la pacienți cu episoade frecvente de hipotensiune; un aspect fin granular poate defini existența unei hepatopatii, aceasta necesitând efectuarea unei biopsii hepatice; o colorație hepatică mai închisă poate atrage atenția asupra unui moment de hipotensiune al donatorului sau chiar asupra iminenței unui stop cardiac, putând necesita măsuri specifice anestezice sau accelerarea prelevării; o colorație hepatică cu tentă gălbuie ridică suspiciunea prezenței unei steatoze, aceasta necesitând biopsie hepatică și examen histopatologic extemporaneu – steatoza grefei hepatice aduce un risc suplimentar de non-funcție primară, steatoza macroveziculară fiind o contraindicație pentru prelevare; între 10 și 30% steatoza poate fi acceptabilă pentru un ficat marginal, unele centre acceptând și procente până la 60%.</p> <p>Despre calitatea ficatului și posibilitatea de prelevare sau nu al acestuia – este informat Centrul unde va fi ulterior transplatat pentru pregătirea recipientului către operație.</p>
<p>3. Toracotomia</p>	<p>După inspecția 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.</p> <p>Se utilizează ceara sterilă, electrocauterul pentru hemostaza din marginile sternului.</p>

4. Examinarea elementelor ligamentului hepatoduodenal	<p>O atenție deosebită trebuie acordată vascularizației arteriale hepatice, variante anatomice de vascularizație arterială putând fi întâlnite în 23-45% din cazuri. Cunoașterea acestor variante este obligatorie (atât ca traiect cât și ca număr), interceptarea accidentală a unei surse de vascularizație arterială poate compromite integritatea grefei hepatice.</p>
5. Prelevarea hepatică propriu-zisă	<p>Începutul prelevării propriu-zise este reprezentat de colecistectomie, urmată de diseția și ligatura coledocului cât mai distal, cu secționarea lui proximal de ligatură. Mobilizarea lobului hepatic stâng, se identifică și ligaturează arterele pilorică și 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 complicații). În continuare se identifică și ligaturează arterele gastrică stângă și splenică, evidențiându-se trunchiul celiac; o diseție prea amanunțită 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 secționarea sau disocierea pilierului diafragmatic drept. Diseția circumferențială a aortei la acest nivel este de preferat să fie făcută sub control digital pentru a depista înainte de a leza o arteră vertebrală prezentă pe fața posterioară a aortei. Lățuirea aortei infradiafragmatice are ca scop izolarea viscerelor abdominale ce urmează a fi prelevate, în vederea perfuzării lor într-o circulație izolată, după momentul “cross-clamping-ului”.</p>
6. Pregătirea perfuziei cu soluție rece de conservare	<p>Înainte de perfuzie se pregătește soluția de conservare de organe. Cea mai utilizată este soluția de Custodiol, histidină-triptofan-ketoglutarat (HTK), păstrată în frigider sau în caseta de gheață a cutiei de transport. La fel se pregătește gheața, prin mărunțirea în condiții sterile a acesteia. Gheața reprezentată de pungi de plastic cu soluție NaCl 0,9% sau Ringer păstrate în cutia de transport.</p> <p>Se canulează vena mezenterică inferioară, controlând supravezicolic prezența canulei la nivelul venei porte – în caz contrar se disecă și se eliberează pe o distanță mai mare vena mezenterică inferioară căutând a se orienta canula mai medial la o reintroducere în aceasta. O alternativă la canularea venei porte <i>via</i> vena mezenterică inferioară este canularea venei porte în porțiunea sa supraduodenală sau prin intermediul venei mezenterice superioare. După canulare se verifică permeabilitatea canulei aspirând și injectând pe aceasta un bolus (“flush”) de ser fiziologic. O sângerare de la nivelul zonei de canulare a aortei poate fi explicată de prezența pe fața posterioară a acesteia a unei artere lombare care trebuie, deasemeni, identificată și ligaturată. Se evidentiază vena cavă inferioară la nivelul formării ei din cele două vene iliace comune. Se administrează sistemic un bolus de heparină (300 UI/kg corp).</p> <p>Urmează momentul “cross-clamping-ului” reprezentat de oprirea cordului prin:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clamparea aortei infradiafragmatice (ligatura) 2. Perfuzarea organelor abdominale cu soluție de conservare rece prin canulele plasate în portă (1ml/g țesut hepatic) și aortă (3 ml/g țesut hepatic) sau după alți autori cu 2 l soluție de conservare pe portă și 5 l soluție pe aortă 3. Secționarea venei cave inferioare juxtacardiac în porțiunea ei intrapericardică și la nivel infrarenal

	<p>4. Refrigerarea viscerelor abdominale prin umplerea cavității abdominale cu gheață sterilă</p> <p>5. Se plasează o pensă pe rădacina mezenterului (în cazul în care nu se prelevează intestin).</p> <p>Dupa “cross-clamping” se procedeaza la detașarea piesei de hepatectomie totală în bloc cu patch diafragmatic, cu vena cavă inferioară retrohepatică prin secționarea circumferențială a acesteia juxtacardiac și apoi infrahepatic deasupra ostiilor venelor renale; se secționează vena portă cu pastrarea unui fragment venos cât mai lung atașat grefei; se disecă trunchiul celiac până la originea sa aortică recoltându-se în bloc cu patch aortic.</p> <p>Se disecă aorta infrarenală prin ligatura și secționarea arterei mezenterice inferioare și se disecă circumferențial cât mai aproape de bifurcația acesteia. La acest nivel se canulează aorta după ligatura distală, verificând permeabilitatea canulei prin aspirare și injectare a unui bolus de ser fiziologic.</p>
Variantele de prelevare hepatică	
1. Prelevarea rapidă	<p>Prelevarea rapidă este tehnica folosită de elecție în cazul donatorilor instabili, obiectivul acesteia fiind canularea cât mai rapidă a aortei și a venei porte, asigurând perfuzarea organelor cu soluție de prezervare chiar și în condițiile unui stop cardiac. În măsură în care stabilitatea donatorului permite sunt ligurate înainte de <i>cross-clamping</i> și arterele gastroduodenală, splenică și gastrică stângă. Disecția elementelor pedicolului hepatic va fi făcută după momentul <i>cross-clamping</i>-ului.</p> <p>O variantă de prelevare rapidă este și aceea în care se canulează și se perfuzează cu soluție de prezervare exclusiv aorta, după unii autori, această variantă neprejudiciind integritatea grefei hepatice. Studii ulterioare susțin superioritatea perfuzării pe aortă și pe vena portă față de perfuzarea doar pe aortă.</p>
2. Prelevarea după tehnica clasică	<p>Prelevarea după tehnica clasică se face în cazul donatorilor stabili și constă în disecția extensivă a structurilor în etapa premergătoare “cross-clamping-ului”. Avantajele acestei tehnici ar fi că micșorează perioada de ischemie rece a grefei prin scurtarea timpului operator începând de la momentul “cross-clamping-ului” și scurtarea timpului de “back-table”. Dezavantajul metodei ar consta în faptul că pretează la riscul de ischemie a grefei prin torsiunea pediculilor vasculari.</p>
3. Prelevarea de la donatori cu oprire cardiacă – “non hearth-beatng donors”	<p>Prelevarea de la donatori cu oprire cardiacă – “non hearth-beatng donors” se face cu rezultate bune dacă aceasta se petrece în 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 soluție de prezervare. Cateterul are 2 balonașe care se umflă în aortă suprahepatic și infrarenal pentru a perfuza izolat organele ce urmează a fi prelevate. Controlul radiologic al poziției cateterului este recomandat. <i>Outflow</i>-ul este asigurat printr-un cateter introdus prin abord femural în vena cavă inferioară. Simultan, refrigerarea cavității 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 soluție de prezervare.</p> <p>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 funcție de realizarea sau nu a sternotomiei mediane. Calitatea</p>

	grefelor provenite de la donatori în stop cardiac este comparabilă după unii autori cu cea a grefelor provenite de la donatori în moarte cerebrală.
4. Prelevarea cu <i>split liver</i> “in-situ”	Prelevarea cu <i>split liver</i> “in-situ” este folosită atunci când se dorește împărțirea ficatului între doi receptori, cel mai frecvent un adult și un receptor pediatric, respectiv împărțirea făcându-se în segmente 2-3 și restul ficatului sau segmente 2-3-4 și restul ficatului. Împărțirea “in-situ” presupune separarea fragmentelor hepatice înainte de “cross-clamping”.
5. Prelevarea cu <i>split liver</i> “ex-situ”	Prelevarea cu <i>split liver</i> “ex-situ” constă în recoltarea ficatului în întregime și împărțirea sa pe “back-table”. Trebuie menționat faptul că există variante de vascularizație arterială favorabile împărțirii ficatului cum ar fi cele în care există două artere hepatice, din trunchiul celiac și din gastrică stângă de tip terminal sau din artera mezenterică superioară și din artera gastrică stângă.
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 și artera mezenterică superioară, după mobilizare prealabilă și 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 inițial lavajul intestinului pe o sondă nazo-jejunală cu o soluție salină cu antibiotice; se staplează cât mai aproape de unghiul Treitz jejunul, marcându-se cu un fir de sutură pentru orientare ulterioară, se secționează mezocolonul transvers și se interceptează vascularizația colonului drept, pancreasul este separat de vena portă și de vena mezenterică superioară prin transecțiune la nivelul istmului pancreatic – în cazul donatorului instabil separarea de pancreas se poate face pe “back-table”. Staplarea ileonului trebuie făcută cât mai târziu pentru a permite evacuarea cât mai completă a conținutului intestinal în colon. Ridicarea piesei de hepatectomie și enterectomie se face cu patch aortic de trunchi celiac și artera mezenterică superioară – <i>patch Carell</i> – care poate fi prelungit pe “back-table” cu un grefon iliac prelevat de la donator. O disecție “in-vivo” a hilului hepatic e recomandată de unii autori, identificând variantele anatomice arteriale și 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 soluție de prezervare pe ostiul trunchiului celiac și pe vena portă și se efectuează un lavaj al căii biliare, decolorarea uniformă a parenchimului hepatic și efluxul de soluție de prezervare limpede prin venele suprahepatice sunt martori ai unei irigații corecte și suficiente a parenchimului hepatic cu soluție de prezervare. Excesul de țesut conjunctiv și diafragma solidar cu grefa hepatică sunt îndepărtate deasemeni pe “back-table”. Vena cavă inferioară este preparată în vederea anastomozării; inițial modalitatea de anastomoză a cavei era prin interpoziție, termino-terminală; o alternativă mai nouă de anastomoză este cea cavo-cavo termino-laterală cu extremitatea cranială a cavei donatorului – “piggy-back tehnică” o variantă a acesteia fiind și anastomoza latero-laterală între cava receptorului și cava donatorului după închiderea celei din urmă la cele 2 capete – tehnica Belghitti; ultima modalitate de anastomoză cavo-cavă și cea mai răspândită în prezent este cea prin triangulație (sau cavoplastie), care asigură un <i>outflow</i> optim. Se prepară elementele pediculului hepatic în vederea anastomozării; se

	<p>verifică etanșeitatea venei porte și a arterei hepatice.</p> <p>În cazul unor <i>variații anatomice ale arterei</i>, se apelează la artificii tehnice de reducere a partenerului anastomotoc 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 secționa puntea de țesut aortic care le separă – în acest caz, porțiunea 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 anastomotoc cu artera hepatică a receptorului, patch-ul aortic de trunchi celiac. Într-o manieră similară se anastomozează patch-urile aortice de trunchi celiac și de arteră mezenterică dacă în plus față de artera hepatică dreaptă din artera mezenterică există și o arteră hepatică stângă din arteră gastrică stângă. În cazul existenței unei artere hepatice stângi cu originea în artera gastrică stângă anastomoza se face ca în cazul anatomiei modale, între patch-ul aortic de trunchi celiac și artera hepatică a donatorului.</p> <p>În cazul în care artera hepatică a receptorului nu furnizează un flux sangvin acceptabil ficatul se poate vasculariza prin interpoziția unui grefon arterial (artera iliacă de la receptor) între patch-ul de trunchi celiac al grefei și aorta receptorului, la nivel infrarenal.</p> <p>După efectuarea preparării grefei hepatice pe “back-table”, ficatul este ambalat în saci sterili de polipropilenă. Prima pungă este umplută cu soluție rece de preservare, astfel încât ficatul să fie acoperit complet cu soluție, 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 soluție NaCl 0,9% sau Ringer lactat rece, astfel încât prima pungă să fie complet acoperită, se închide bine, fără aer și legată (punga a doua poate să și nu conțină lichid – fiind uscată). Acestea se plasează în a treia pungă uscată, fără aer, care deasemenea se leagă bine, se înfășoară cu un cearșaf steril. În cele din urmă organul este plasat într-un container frigorific, ce conține gheață (nesterilă), caseta este bine închisă și pregătită către transportare.</p>
Prelevarea arterelor și venelor	<p>Forte important, în timpul prelevării de organe, este și prelevarea vaselor sanguine în scopul utilizării acestora pentru reconstrucții vasculare a grefelor la recipient sau utilizate la alți pacienți. Cel mai des utilizate în prelevare sunt vasele iliace (artera și vena iliacă comună, internă și externă), însă pot fi prelevate și artera și vena subclaviculară, artera brahială, radială, vasele membrelor inferioare etc. Acestea trebuie recoltate cu maximă prudență, fără leziuni ale peretelui vasului, pentru a oferi grefe vasculare de calitate. Vasele prelevate sunt plasate într-un container steril umplut cu soluție rece de preservare și plasat în două pungi de polipropilen sterile. Acestea sunt păstrate în frigider la temperatura de 4°C timp de 30 zile.</p>
Transportarea grefei hepatice	<p>Grefa hepatică se transportă într-un container frigorific, în gheață, în Centrul în care urmează să se efectueze transplantul hepatic. Este de preferat ca perioada de ischemie rece (intervalul dintre “cross-clamping” și finalizarea anastomozelor cavo-cavă și porto-portală cu declamparea acestora) să nu depășească 12 ore, prelungirea sa peste această valoare putând aduce prejudicii calitatii grefei</p>

	hepatice.
Îngrijirea corpului donatorului post-prelevare	<p>Închiderea organismului donatorului este ultimul pas în chirurgia prelevării de organe. Se necesită a îndeplini următoarele etape:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Înlăturarea lichidului rezidual din organismul donatorului - Se examinează pentru ultima dată organele rămase ale cavității toracice și abdominale - Umplerea cavităților cu material absorbant - Închiderea toracelui și abdomenului cu suturi trainice pentru a evita scurgerile de lichide în timpul transportului și Ceremoniei funerare ulterioare - Laparorafie și toracorafie pe straturi anatomice cu suturi separate, urmând aceleași reguli a unei operații obișnuite - Suturarea cu acuratețe a pielii (de preferinți sutură intradermică)

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

C.2.5.3.2 Transplantul hepatic cu ficat întreg

Tabelul 14.

<u>Poziționarea</u>	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.
<u>Prelucrarea câmpului operator</u>	Prosoape curate vor fi stabilite în fața pacientului, de-a lungul părților laterale și pe genunchi a pacientului. Dezinfectarea tegumentelor se face cu Betadine timp de 10 minute de la nivelul mandibulei până la nivelul treimeii medii a coapselor, în cazul unui pacient alergic la iod, hibiscrub va fi folosit ca o alternativă. La finalizarea prelucrării, două câmpuri sterile vor fi utilizate pentru a usca zona. Zona va fi apoi prelucrată cu iod pe baza de alcool, și izolată cu câmpuri sterile.
<u>Incizia și explorarea</u>	<p>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 esențială, asigurând confortul chirurgului și evitând complicațiile tehnice și/sau sîngerările severe.</p> <p>Reconstrucția fluxului sanguin prin vena cavă</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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	
<u>Indicațiile:</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anomaliile anatomice a venei cave (agenezie, fibroza venei cave) ✓ Vena cava inconjурată de lobul caudat hipertrofiat ✓ disecția dificilă, sangeroasă a aderențelor dintre ficat și fața

	<p>anterioară a venei cave retrohepatice</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sindromul Budd-Chiari ✓ TIPS-ul migrat superior (la nivelul venei cave inferioare suprahepatice sau atriul drept) ✓ Tumorile hepatice maligne situate în vecinătatea venei cave inferioare ✓ Transplantul Domino
<u>Hepatectomia recipientului</u>	<p>Disecția pediculului hepatic este prîl timp al hepatectomiei și are drept scop identificarea elementelor vasculare și biliare. Se sectionează și se ligaturează artera hepatică și calea biliară principală, cât mai aproape de ficat, pentru a conserva o lungime utilizabilă maximă. Disecția ductului hepatic comun trebuie să păstreze circulația pericolidociană. După disecția arterii hepatice și a căii biliare, vena portă se schelitezază mai ușor. Se mobilizează ficatul prin secționarea 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 suprarenală dreaptă și se sectionează ligamentul hepatocav sau ligamentul lui Makuuchi expunînd vena hepatică dreaptă. Se eliberează vena cava progresiv spre stînga, prin disecție digitală, avînd grijă la venele colaterale posterioare, care drenează spațiul retroperitoneal în vena cava inferioară. Prin tracțiunea spre dreapta a sectorului lateral stîng și a lobului caudat se finalizează mobilizarea ficatului.</p> <p>După clamparea și 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</p>
<u>Implantarea de ficat donator</u>	<p>Homo grefa este scoasă de la gheață și plasată în loja hepatică, fiind învelite în comprese umede și reci (0 grade C)</p> <p>Prima anastomoză se realizează între cele 2 vene cave, la nivelul suprahepatice. 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 endotelium la endotelium, prin eversarea peretelui venos.</p> <p>În timpul efectuării continuității venei cave, grefa este lavată prin vena portă, cu 500-750ml soluție rece de albumină 5% sau sol Ringher, cu scop de îndepărtare a soluției de conservare, cu conținut mare de potasiu.</p> <p>Urmează realizarea anastomozei porto-portale și anastomozei arteriale. Revascularizarea ficatului se poate efectua în mai multe moduri, anterograde, simultană și secvențială. Inițial se realizează reperfuția portală (declamparea venei cave suprahepatice, a venei cave infrahepatice și apoi declamparea porței), urmată de efectuarea anastomozei arteriale și declamparea arterei hepatice.</p>
<u>Dezavantajele acestei metode</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Disecția retrocavă este însoțită de hemoragii grave la nivelul spațiului retroperitoneal

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ In faza anhepatica, se produce o scadere dramatică a intoarcerii venoase la cord ce duce la instabilitate hemodinamică, tulburări metabolice și diminuarea fluxului renal ✓ Hipertensiunea portală produce hiperemia și edem in spațiul splanhnic
<p>Tehnica PIGGYBACH- prezervarea venei cave retrohepatice native.</p>	<p>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)</p> <p>Avantajele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilitatea hemodinamica intraoperatorie - reducerea afectarii renale - scaderea necesarului de lichide si produsi de sange - diminuarea edemelor periferice si a trombozelor venoase profunde - timpul scurt de efectuare a anastomozei
Variante tehnice	
<p>- Tehnica piggybach clasică</p>	<p>Tehnica</p> <p>Primii pași sunt identici cu cei din tehnica standart descrisa anterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Din acest moment tehnica difera:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se realizeaza separarea ficatului de fata anterioara a venei cave retrohepatice, 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 menținere 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,

	<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> - in timpul realizarii anastomozei grefa este spalata prin vena porta cu solutie rece de albumina 5% - se implantează ficatul efectuând conexiunile portală, arterială și biliară. Mobilitatea grefei este redusă prin fixarea ligamentului rotund la diafragm <p>Dezavantajele tehnicii piggyback clasică</p> <p>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</p>
<p>Tehnica Belghiti</p>	<p>Tehnica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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
<p>Tehnica prin cavoplastie sau triangulație</p>	<p>Diferenta intre cele doua tehnici, piggyback clasica si prin cavoplastie consta in forma triunghiulara a ultimei anastomose, avand varful situat inferior si baza superior.</p> <p style="text-align: center;">Indicatiile</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Poate fi aplicata la majoritatea pacientilor ✓ In cazul folosirii TIPS-ului pretransplant; ✓ In retransplant; ✓ Venelor hepatice friabile ✓ Sindromul Budd-Chiari ✓ Grefei de la un transplant Domino <p style="text-align: center;">Avantajele</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Metoda este asociata cu o rata foarte mica de complicatii; ✓ Oferă posibilitatea unei anastomose de dimensiuni ajustabile (se anuleaza impactul discrepantei dintre dimensiunile donatorului si recipientului) si eliminand kinking-ul grefei in jurul cavei <p style="text-align: center;">Tehnica operatorie</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La receptor acest lucru se realizeaza prin unirea celor trei vene hepatice, urmata de sectionarea longitudinala (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 longitudinala situate pe peretele posterior, pornind de la extremitatea suprahepatica

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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	<p>Anastomoza arteriala depinde foarte mult de anatomia extrahepatica a arterei hepatice atat la donator, cat si la receptor.</p> <p>Variantele anatomice ale arterei hepatice la donator</p> <p>Cea mai fregventa reconstructie arteriala se datoreaza arterei hepatice drepte, ram accesoriu sau ram de substitutie, cu origine in artera mezenterica superioara. Exista 2 metode de reconstructie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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	<p>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 mezenterice superioare va fi folosit pentru anastomoza cu artera receptorului.</p> <p>Realizarea anastomozei intre artera hepatica dreapta (accesorie sau de substitutie) si capatul proximal al arterei splenice sau si capatul proximal al arterei gastro-duodenale.</p> <p>Tehnica: anastomoza cu artera hepatică a receptorului se efectuează la nivelul trunchiului celiac, cu patch de aortă de la donator</p>
Variantele anatomice ale arterei hepatice la receptor	<p>Tehnica de refacere a inflow-ului arterial la nivelul grefei trebuie adaptată fiecărui caz în parte, în funcție de anomalii vasculare (de la donator cât și de la receptor), de dimensiunile, calitatea vaselor și fluxul arterial la receptor.</p> <p>Locul de implantare a arterei donatorului la nivelul arterei receptorului este diferit în funcție de diametrul vasului, calitatea peretelui și fluxul arterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ la nivelul bifurcației arterei hepatice proprii în cele două artere dreaptă și stângă (pentru a realiza o gură de anastomoză mai mare se face o plastie din cele două ramuri cunoscută sub denumirea de <i>pseudo-patch Carrel</i>); ➤ la nivelul arterei hepatice comune, în porțiunea distală, la nivelul emergenței arterei gastro-duodenale (realizarea <i>pseudopatch-ului Carrel</i>). ➤ 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 substituție (ram din artera mezenterică superioară) când are un calibru și un flux eficient. In

	<p>cazul acestei anomalii arteriale, dacă artera hepatică comună sau proprie nu există, sau nu se pretează la anastomoză, se preferă (în locul arterei hepatice drepte de substituție) implantarea arterei hepatice a donatorului în aortă.</p> <p>O tehnică specială de revascularizare arterială a grefei hepatice o reprezintă <i>implantarea arterei hepatice la nivelul aortei („arterial conduit“)</i>, 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.</p> <p>După ce s-a stabilit nivelul la care se realizează anastomoză arterială se alege varianta de anastomoză:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ anastomoza termino-terminală (între artera hepatică (Comună sau proprie) a donatorului și a receptorului, are avantajul că evită <i>kinking-ul</i>, excesul de lungime și malpoziția arterei, iar sutura este facilă datorită congruenței celor două artere implicate în anastomoză); ➤ anastomoza prin intermediul patchului Carrel (<i>patch-ul</i> aortic de la nivelul trunchiului celiac la donator) și a pseudopatch-ului (artera hepatică comună la receptor, la emergența arterei gastro-duodenale) permite realizarea unei anastomoze largi, cu risc mic de stenoză. Riscul de <i>kinking</i> datorită excesului de lungime impune poziționarea optimă a ansamblului arterial la sfârșitul intervenției chirurgicale). <p>Anastomoza arterială se realizează fie prin <i>sutura continuă</i>, fie prin <i>fire separate</i>.</p> <p>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 și extrahepatic) și se vizualizează aspectul fluxului sanguin la nivelul venelor hepatice (aspect trifazic) și la nivelul venei porte. Fluxul de sânge la nivelul arterei hepatice (250 ml/min) și la nivelul venei porte (0,05 l/min) pot fi măsurate cu mare exactitate prin flowmetrie intraoperatorie (HT 312 Flowmeter).</p>
<p>Transplantul hepatic cu ficat redus</p>	<p>Se realizează pe <i>back-table</i> prin identificarea și izolarea elementelor vasculare și biliare până la nivelul hilului hepatic.</p> <p>Secțiunea parenchimului hepatic este efectuată printr-o tehnică asemănătoare celei utilizate în rezecțiile hepatice. Se poate obține o grefă, reprezentând hemifecatul stâng sau segmentele 2-3 compatibile cu primitorul pediatric. În general segmentele 2-3 pot fi suficiente pentru un copil cu greutatea între 6-20 kg</p>
<p><u>Timpul operator în prepararea hemifecatului stâng:</u></p>	<p>-colecistectomie;</p> <p>-cateterizarea căii biliare principale pentru identificarea convergenței canalelor hepatice, evitându-se astfel eventualele accidente în caz de anomalii anatomice ale arborelui biliar, în egală măsură aceeași atenție este acordată vascularizației arteriale, artera hepatică stângă trebuind</p>

	<p>identificată și izolată, artera dreaptă fiind secționată la cel puțin un centimetru după bifurcație. Orice accident la nivelul vascularizației arteriale se poate solda cu necroza ischemică a sectorului biliar deservit;</p> <ul style="list-style-type: none"> -se secționează apoi canalul hepatic drept la aceeași distanță de un centimetru de convergența 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 à la Roux); -se identifică trunchiul venei porte și bifurcația acesteia cu secționarea și ligatura ramului portal drept; -odată terminat timpul hilar, se prepară vena cavă inferioară prin mobilizarea hemifecatului drept și ligatura venelor hepatice accesorii și a venei hepatice drepte, în acest timp se decide păstrarea lobului caudat cu pediculii aferenți; -timpul de secțiune parenchimotoasă se face printr-un plan situat la un centimetru la dreapta planului portal principal. Se realizează perfuzarea grefei astfel obținute prin intermediul venei porte și arterei hepatice cu identificarea soluțiilor de continuitate vasculară de la nivelul tranșei hepatice care vor fi suturate la finalul pregătirii grefei se realizează o cavoplastie longitudinală în cazul unei discrepanțe importante față de cava inferioară a primitorului; -Implantarea grefei se face prin realizarea unei anastomoze cavo-cave după maniera „piggy-back” cu ațe tip polipropilene 5-0; -anastomoze portale între trunchiul portei primitorului și cel al donatorului cu polipropilene 6-0, arteriale între trunchiul celiac al donatorului și axul arterial al primitorului cu polipropilene 7-0 sau 8-0; -anastomoza biliară este de obicei una bilio-digestivă.
<p><u>Timpul operator în realizarea unei grefe cuprinzând segmentele 2 și 3</u></p>	<p>se face printr-o hepatectomie extinsă la dreapta (trisecționectomie dreaptă).</p> <ul style="list-style-type: none"> -Timpul inițial este similar cu cel de preparare a hemifecatului stâng, cu mențiunea ca elementele vasculare din pedicul sunt disecate și secționate dincolo de bifurcație spre stânga. -Elementele vasculare destinate segmentelor 1 și 4 sunt ligaturate. -Canalul hepatic stâng este cateterizat și este identificată încrucișarea cu ligamentul rotund. -Vena cavă inferioară este separată de hemifecatul drept și lobul caudat, secționându-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 și vena hepatică stângă a donatorului prin triangulație cu polipropilene 5-0, cea portală este o anastomoza termino-terminală cu polipropilene 6-0 sau 7-0 în funcție 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 hepatico- sau colangio-jejunoanastomoză pe ansă în Y à la Roux cu fir monofilament resorbabil 7/0 sau 8/0.

Transplantul hepatic cu ficat împărțit	<p>De la bun început trebuie definite posibilitățile acestei tehnici. În urma procedurii de împărțire rezultă două grefe care pot fi utilizate în funcție de planul de clivaj fie pentru un adult și un copil, fie pentru doi adulți. Tehnica chirurgicală se poate efectua fie <i>in situ</i> (în momentul recoltării), fie <i>ex situ</i> (pe <i>back-table</i>).</p>
Transplantul cu segmente 2 și 3 („split liver” convențional)	<p>Tehnica ex situ: împărțirea grefei pe <i>back-table</i> se realizează după cateterizarea și identificarea elementelor vasculare și biliare. Disecția se face cu grijă pentru a nu devasculariza structurile biliare.</p> <p>După disecția venei porte până la nivelul bifurcației cu izolarea ramului stâng. În cazul tehnicii, trunchiul portal și calea biliară principală sunt păstrate pentru grefa dreaptă, iar axul arterial cu <i>patch-vX</i> aortic pentru grefa stângă. Prezența vascularizației duble a grefei drepte (existența unei artere hepatice drepte accesorii din mezenterica superioară) impune reconstrucția arterială cu bontul gastro-duodenalei sau splenice.</p> <p>Timpul de transecțiune hepatică se realizează pe fața viscerală plecând de la baza ligamentului rotund într-un plan ce separă segmentele 3 și 4. Posterior se continuă de-a lungul ligamentului venos până la nivelul venei hepatice stângi. Pe fața diafragmatică secțiunea se execută la dreapta ligamentului falciform de-a lungul unei linii care pleacă de la confluența venelor hepatice dreaptă și medie, la 1 cm la dreapta fisurii ombilicale, până la nivelul plăcii hilare. Secțiunea se realizează după tehnica uzuală a rezecțiilor hepatice.</p> <p>Canalul hepatic stâng este secționat la nivelul plăcii hilare prin tăierea cu bisturiul a țesutului fibros în care se găsește canalul biliar pentru segmentele 2 și 3. Elementele vasculare sunt distribuite după tehnica mai sus amintită.</p> <p>Această tehnică poate fi modificată în funcție de criteriile de distribuție a pediculilor vasculari și biliari majori. O mențiune specială este atribuită segmentului 4 care inițial era îndepărtat deoarece se considera că suferă lezări importante ale elementelor vasculare în cursul disecției segmentelor 2 și 3. Mai nou s-a demonstrat ca vascularizația duală a acestui segment îi permite utilizarea pentru grefa dreaptă.</p> <p>Implantarea grefei stângi se face după tehnica <i>piggy-back</i>, cu observația ca este necesar realizarea unui drenaj venos adecvat prin anastomoza termino-laterală prin triangulate realizată între vena hepatică stângă a donatorului și vena cavă inferioară a primitorului la nivelul orificiului comun al venelor hepatice stângă și medie cu polipropilene 5-0 cu trei suturi continue corespunzătoare laturilor triunghiului. Anastomoza pyrtala se execută termino-terminal cu polipropilene 6-0 sau 7-0 în funcție de calibrul vaselor. În caz de discrepanță de calibru se poate utiliza un grefon venos iliac. Se declampeză anastomozele venoase (reperfuzia portala) și 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 à la Roux cu fir monofilament</p>

	<p>resorbabil 7/0 sau 8/0. Nu trebuie omis faptul ca grefa are axul rotat pre dreapta cu posibilitatea de torsiune și apariția sindromului de <i>outflow</i>. Pentru a evita acest lucru se realizează fixarea grefei la peretele abdominal anterior prin intermediul ligamentului falciform sau spațiul gol de la dreapta grefei este desființat prin utilizarea marelui epiploon sau al colonului transvers. Grefa dreaptă este implantată după tehnica ficatului întreg.</p> <p>Tehnica <i>in situ</i>: aspectele negative ale tehnicii <i>ex situ</i> (durata mare pe <i>back-table</i> care implică o ischemie rece mare, dar și posibile leziune de ischemie-reperfuzie) cuplate cu experiența chirurgicală tot mai mare au condus la împărțirea grefei hepatice la donatorul în moarte cerebrală, dar cu activitate cardiacă.</p> <p>Avantajele tehnicii sunt: respectarea integrității anatomice a grefei, în special a segmentului 4, dar și realizarea hemostazei la nivelul tranșei hepatice. Un inconvenient ar fi creșterea duratei de recoltare, dar în cazul apariției instabilității hemodinamice, procedura poate fi întreruptă cu conversia la tehnica <i>ex situ</i>.</p> <p>Tehnica este superpozabilă peste cea <i>ex-situ</i> privind segmentele 2 și 3, acestea fiind recoltate în bloc cu axul arterial până la trunchiul celiac, vena hepatică stângă, porta stângă și canalul hepatic stâng. Canalul hepatic stâng este secționat la nivelul șanțului ombilical, ramul portal stâng este izolat la bifurcația portală. Vena hepatică stângă este izolată și controlată cu un șnur vascular. Parenchimul hepatic este secționat fără excludere vasculară, după tehnica rezecției hepatice. După heparinizare și perfuzare cu soluție de prezervare, se secționează 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 și artera hepatică dreaptă. Implantarea grefelor se face după tehnica amintită mai sus, cu aceleași considerații.</p>
<p>Transplantul cu ficat împărțit pentru doi adulți („<i>equal size split liver</i>“)</p>	<p>Față de split convențional, prelevarea se face <i>in situ</i> cu obținerea unei grefe drepte - hemificat drept (segmentele 5, 6, 7 și 8) și uneia stângi - hemificatul stâng (2, 3 și 4) în bloc cu lobul caudat. Ca și drenaj venos, grefa dreaptă va avea vena hepatică dreaptă, iar cea stângă venele hepatice medie și stângă.</p> <p>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 adulți și distribuția aproximativă 60% pentru grefa dreaptă și 40% pentru cea stângă, primitorii vor trebui sa fie de talie mică pentru a-și asigura un raport mai mare de 0,8 sau chiar 1, așa cum a propus Tanaka.</p> <p>Tehnica</p> <ul style="list-style-type: none"> -colecistectomia; -secționarea calei biliare principală și explorarea pentru a apoi evidențiera eventualelor anomalii anatomice. -Timpul hilar constă în identificarea și disecția atentă a elementelor vasculare și biliare cu aceeași mențiune de a nu devasculariza arborele

biliar.

Se mobilizează complet ficatul și după identificarea ecografică a venei hepatice medii, se trasează linia de secțiune la 1 cm la dreapta de aceasta. Se poate obține de asemenea o linie de demarcație prin clamparea selectivă a pediculului drept.

-Calea biliară principală este secționată înaintea începerii disecției parenchimului hepatic.

În contextul unei presiuni venoase centrale scăzute, este secționat parenchimul hepatic cu diverse dispozitive. Se preferă asocierea dintre disectorul cu ultrasunete CUSA și electrocauter. În privința venei hepatice medii, există centre care o recoltează în bloc cu hemificatul stâng, ligaturând tributarele din segmentele 5 și 8, alții 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 și segmentul retrohepatic al venei cave inferioare.

-După heparinizarea și perfuzarea donatorului cu soluție de prezervare, se recoltează grefa dreaptă (hemificatul drept) și cea stângă (hemificatul stâng). Axele vasculare principale și calea biliară vor rămâne la grefa stângă.

-Pe *back-table* se continuă perfuzarea, se suturează eventualele soluții de continuitate și se practică reconstrucții vasculare.

-Implantarea celor două grefe se execută după cum urmează: cea stângă se implantează după tehnica cu ficatul întreg, cea dreaptă necesită însă anumite considerații tehnice.

-Hepatectomia la primitorul grefei drepte se execută cu secționarea înaltă a hilului hepatic păstrându-se ramurile de diviziune primară atât vasculare cât și biliare. Discrepanța dintre diametre sau lungime se poate rezolva prin interpoziția de grefoane vasculare sau, în cazul căii biliare printr-o ansă exclusă 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 pregătire 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 pregătire 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 numără 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 hemifecatului 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 mică 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 amenința 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 și 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 funcțională hepatică este extrem de importantă pentru vindecare. În aceste cazuri, regenerarea hepatică așteptată 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

	<p>pentru THDV reprezintă în continuare o procedură extrem de solicitantă. Tehnica impune nu numai o nouă modalitate de a gândi 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.</p> <p>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 secțiune 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.</p>
Pregătirea sălii de operație	<p>Este necesară dotarea sălii de operație cu aparatajul și instrumentariul necesar (Anexa 2). Dat fiind faptul prelevării hepatice în diferite spitale (raionale, municipale), și dotarea de diferit nivel ale acestora, există necesitatea formării unor truse de instrumente și material pentru prelevare de organe, pregătite în permanență, disponibile echipei de transplant.</p> <p>La sosirea echipei de transplant, se pregătește sala de operație cu amenajarea meselor sterile, instrumentariul, verificarea aparatajului, transportarea pacientului în sala de operație, pregătirea chirurgilor.</p>
Poziția pacientului și câmpului operator	<p>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 lângă corp. Donatorul trebuie să fie așezat 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 obișnuită la orice operație standard abdominală.</p> <p>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.</p>
Tactica și tehnica prelevării de la donator viu	
Incizia	<p>Incizia este practic identică la donatorul de grefă 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 este plasată între dreptii 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 încât ficatul să poată fi expus suficient și explorat.</p> <p>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.</p>

	<p>Lezarea venei cave în momentul inciziei ligamentului hepato-cav al donatorului sau în timpul disecției venei hepatice drepte este un incident frecvent.</p> <p>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.</p>
Explorarea intraoperatorie și colecistectomia	<p>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.</p>
Disecția ligamentului hepato-duodenal	<p>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 colangiogramiei 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 explorează coledocul cu un explorator bont care conduce până în canalul hepatic comun. Ulterior, cu ajutorul acestuia, se poate explora bifurcația canalului hepatic comun.</p>
Timpul hilar	<p>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 în apropiere de bontul arterei hepatice drepte pentru a menaja plexul colateral periductal, astfel încât acesta să rămână intact.</p> <p>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 încrucișează această regiune către segmentul IV, atunci când se întâlnesc, trebuie totuși sacrificate.</p> <p>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</p>

	<p>secționare. Ramurile medii proximale de mărime de 1 - 3 mm, care sunt rare și se îndreaptă către procesul caudat, sunt secționare 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.</p>
<p>Timpul retrohepatic</p>	<p>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, evitându-se însă 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 primitiv. 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.</p>
<p>Vena hepatică dreaptă</p>	<p>După ce vena cavă a fost separată complet de segmentul de ficat paracav se procedează la izolarea venei hepatice drepte 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 să fie prea scurtă, se continuă disecția venei în direcția diafragmului. Vena diafragmatică dreaptă poate fi izolată și secționată. Secțiunea acestei vene permite obținerea unui bont ("cuff") mai lung al venei</p>

	<p>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).</p>
<p>Explorarea și secționarea căilor biliare</p>	<p>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.</p>
<p>Secționarea procesului caudat</p>	<p>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 regulă 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.</p>
<p>Secționarea canalului hepatic</p>	<p>Canalul hepatic nu se izolează 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.</p>
<p>Timpul de rezecție</p>	
<p>Demarcarea retrohepatică</p>	<p>După momentul în care procesul caudat și canalul hepatic drept sunt secționate, se definește linia de rezecție retrohepatică. Aceasta se face prin marcarea 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, în acest fel, nu poate aluneca lateral. Această bandă are rolul de a conduce linia de rezecție</p>

	<p>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.</p>
<p>Manevra Pringle, explorarea ecografică și linia de demarcație.</p>	<p>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 hemifecatului 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 hemifecatul drept. Aceste vase sunt și ele marcate la nivelul suprafeței hepatice cu electrocauterul. Pentru a conserva vena hepatică medie și hemifecatul 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 transecțiune 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 hemifecatul drept și hemifecatul 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 hilară. Sensul acestei devieri este acela de a păstra suficient țesut care să acopere canalul hepatic drept.</p>
<p>Secționarea parenchimului și tehnica de rezecție.</p>	<p>Disecția parenchimului hepatic este partea cea mai importantă a operației. Această fază este și cea 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 întâlnite în cursul disecției. În prima fază a programului nostru am folosit pentru sectionarea parenchimului un electrocauter și așa numita tehnică de „fractură instrumentală” („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.</p> <p>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.</p>

	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Prima treime, anterioară, a rezecției se realizează într-un plan sagital. La sfârșitul acestei faze, atunci când se ajunge la regiuni la care deja au fost secționare 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 când 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 hemifecatului 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 încă “în situ” dar este perfuzată; se crede că acest moment aduce o adaptare la o nouă situație hemodinamică, prin care grefa este pregătită pentru transplant.</p>
<p>Clamparea vaselor și hepatectomia</p>	<p>Clamparea vaselor se desfășoară într-o secvență rapidă, după cum urmează:</p> <p>a. artera hepatică dreaptă</p>

	<p>b. vena portă dreaptă c. vena hepatică dreaptă.</p> <p>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.</p>
Pierderea de sânge la donatorul viu de grefă pentru transplant	
	<p>Hemoragia în decursul hepatectomiei drepte pentru transplantul hepatic de la donator viu este greu de controlat, deoarece rezeckția are loc fără 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, atât în ficatul restant cât 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 să fie necesară în cazurile de urgență intraoperatorie, de sângerare masivă care nu poate fi controlată altfel iar stabilitatea hemodinamică este pusă în pericol. O manevra hemi-Pringle este recomandată de către echipa lui Makuuchi. Utilizarea unei condiționări ischemice a grefei nu are încă 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 condiționare ischemică a dat bune rezultate în experimentele pe animal și unii chirurghi au utilizat această tehnică și la transplantul hepatic de la donator viu (comunicare personală B. Ringe, Göttingen). Prima treime a rezeckției 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.</p>
Reconstrucția biliară la donator	
	<p>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</p>

	de silicon de calibru mic, după metoda Volker.
Perfuzia și prepararea grefei	
	<p>Spălarea grefei cu soluția clasică UW sau cu soluția 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 încît 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 etanșeitățile 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.</p>
Complicații la donator	
	<p>Obiectivul programului de transplant hepatic de la donator viu și al recoltării grefei în cadrul acestui program este siguranța donatorului în orice moment.</p> <p>Selectarea donatorilor are drept obiectiv excluderea acelor care prezintă riscuri legate de complicații intra- și postoperatorii.</p> <p>Apariția unor fistule biliare centrale poate în principiu apărea, ca și la toate rezecțiile hepatice. Conduita lor nu defera de acelea.</p> <p>Complicațiile biliare la donator par mai frecvente la pacienții care prezintă anomalii anatomice.</p>

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)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgicale</i> ale grefei (disfuncția precoce a grefei, rejetul supraacut, rejetul acut), sindromul “small-for-size”, tromboza arterei hepatice precoce și tardivă, stenoza arterială) • Complicații imediat post-operatorii (hemoperitoneum, sindromul Budd Chiari acut, obstrucția izolată a v. hepatice drepte) • <i>Complicațiile biliare precoce</i> (fistula anastomotica, fistula transa secțiune hepatică, prin duct aberant neidentificat, fistula la nivelul tubului Kehr, fistula asociată TAH, obstrucție biliară intraluminală, hemoragie sau ocluzie la nivelul ansei Y, hemobilie post-biopsie hepatică, mucocelele ductului cistic) • <i>Medicale</i> (casetele)
Complicații post operatorii tardive	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgicale</i> ale grefei (rejetul cronic,) • <i>Complicațiile tardive post-operatorii</i> (sindromul Budd Chiari cronic,

	<p>tromboza venei portae, stenoza v.portae)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Complicațiile biliare tardive</i> (stenoza anastomotica, stenoza non-anastomotica, fistula prin extragerea tubului Kehr, stenoza papilara, stenoza duct hepatic proximal, sludje sau litiaza, compresie extrinsecă în cazul Bolii limfoproliferative post transplant, colangita sclerozantă recurentă) • <i>Medicale</i>
--	--

C.2.6.1 Complicațiile chirurgicale

Tabelul 17. Complicațiile chirurgicale precoce

I. Complicațiile anastomozei arteriale	
Tromboza arterei hepatice	<p>Tromboza precoce (65%), decelată în prima lună postoperator.</p> <p>Sunt 3 metode chirurgicale diferite pentru a soluționa tromboza arterei hepatice:</p> <p><i>Revascularizarea grefei</i></p> <p>Revascularizarea grefei hepatice se poate realiza prin tehnici radiologice intervenționale (endovasculare) sau prin reexplorare chirurgicală.</p> <p>Radiologia intervențională este reprezentată de tromboliza intra-arterială și constă în montarea unui cateter de 4-French la nivelul arterei hepatice, cât mai distal, și injectarea prin intermediul acestuia a tratamentului trombolitic (streptokinaza, urokinaza 50 000-250 000UI sau activator de plasminogen tisular tPA sau alteplase, 1-3 mg).</p> <p>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 și angioplastia transluminală percutanată sau montarea unui stent la nivelul arterei scăzând rata de retrombozare arterială prin rezolvarea unei stenoze sau <i>kinking</i> al anastomozei.</p> <p>Revascularizarea ficatului se poate face prin reexplorare chirurgicală de urgență, cu trombectomie, tromboliza și refacerea anastomozei arteriale (când există un factor chirurgical incriminat cum ar fi stenoza, kinking, ligament arcuat stenozant).</p> <p><i>Retransplantul</i> este tratamentul ales fie ca tratament inițial, fie ca o ultimă soluție după ce revascularizarea grefei a eșuat.</p> <p><i>Tratamentul conservator</i> se aplică mai ales în cazul trombozelor asimptomatice și constă în administrarea anticoagulantelor pe cale sistemică.</p> <p>Tromboza tardivă(35%), se dezvoltă după 1 luna postoperator.</p> <p>Metodele de tratament:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tromboliza intra-arterială; - angioplastia cu balon și implantarea de stenturi sunt recomandate datorită lipsei de organe, ca punte de legătură în așteptarea retransplantului; -Retransplantul reprezintă soluția finală pentru mai mult de jumătate din pacienții cu tromboză tardivă de arteră hepatică, deoarece aceasta se asociază cu leziuni ischemice, ireversibile ale căilor biliare (63%-70%)
Stenoza arterială	<p>Metodele de tratament:</p> <ul style="list-style-type: none"> -radiologie intervențională (angioplastia endoluminală percutanată cu balon, montarea de stent); -revizia chirurgicală a anastomozei sau în cazul eșecului retransplantul hepatic.
	<p>Metodele de tratament:</p>

Sindromul de furt arterial	-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: - rezecție chirurgicală și reconstrucție arterială; - abordarea angiografică (poziționarea unui stent intra-arterial și embolizarea arterei, realizând revascularizarea grefei) - retransplantul
Pseudoanevrismul aortic supraceliac	Metodele de tratament: -reintervenția chirurgicală se desfășoară frecvent în sepsis (peritonita) ceea ce contraindică utilizarea protezelor vasculare, singura soluție 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.
II. Complicațiile grefei	
Non-funcția (PNF) sau disfuncția primară a transplantului (initial poor function – IPF)–.	este complicația cea mai severă. Conform UNOS 2009, PNF este definită drept funcție hepatică irecurabilă apărută 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 și insuficiență renală acută. Acidoză lactică, CID, creșterea 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). Situația este caracteristică pentru faza postoperatorie precoce și are semnificație 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 și de Benheim 0,85. Raportul între volumul grefei (VG) și SLV (standard liver volum) $\geq 45\%$. $SLV= 191,8+18,51 \times \text{Masa(kg)}$
Obstrucția acută a outflow-ului venos (sindromul Budd-Chiari acut sau congestia hepatică)	se dezvoltă în condițiile prezervării venei cave retrohepatice este determinată pe deoparte de marimea inadecvată a grefei (sindromul Budd-Chiari pozițional) și 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 discrepantei între dimensiunile grefei hepatice (donor) si a lojei hepatice (receptor). Prin aceasta tehnică se micșorează 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	<p>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.</p> <p>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 plasmatic. 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.</p>

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 inflamația 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 activitate 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	Infiltrare limfocitară subendotelială afectînd cîteva (< 50%) din venele	1

endotelială venoasă	portale și/sau hepatice	
	Infiltrare limfocitară subendotelială afectând majoritatea (> 50%) venelor portale și/sau hepatice	2
	Aceleași modificări enumerate anterior asociate cu inflamația perivenulară moderată/severă extinsă la nivelul țesutului parenchimal și necroza hepatocitară perivenulară.	3

Notă: Indexul de activitate al rejetului (IAR) reprezintă suma scorului celor trei componente: $IAR \leq 4$ – ușor, $IAR \geq 6$ – moderat sau sever.

Tabelul 20. Modificările histopatologice caracteristice întâlnite 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	Modificări degenerative implicând majoritatea ductelor: transformarea eozinofilă a citoplasmei; creșterea raportului nucleoplasmatic; spațiere nucleară neobișnuită; 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 perivenulară medie	Obliterarea focală Inflamație variabilă Fibroza severă (în puncte)
Arteriole din sp. porte	Pierderi ocazionale interesând < 25 % din tractul portal.	Pierderi implicând < 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 săptămână 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 (secundară probabil torsionării anastomozei)	Metodele chirurgicale: -angioplastia percutanată endovasculară (dilatarea cu balon și montarea de stent)

Tabelul 22. Complicațiile tardive postoperatorii

Sindromul Budd-Chiari cronic	Metodele chirurgicale: -angioplastia percutanată endovasculară (dilatarea cu balon și montarea de stent) -reconstrucția chirurgicală -retransplantul
I. Complicațiile reconstrucției venei porte	
Tromboza venei porte	Metodele terapeutice: -tratament conservator; -administrarea directă în 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 și 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 percutanată (dilatată cu balon) și 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 deminuirea acestora din urmă – 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.
II. Complicațiile biliare	
Fistula biliară	Apare indiferent 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)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fistulă anastamotică 2. Fistula tranșei secțiunii hepatice 3. Prin duct biliar aberant neidentificat 4. Fistula la nivelul tubului Kehr 5. Fistulă asociată TAH 6. Obstrucție biliară intraluminală 7. Sludge 8. Hemoragie sau ocluzie la nivelul ansei Y 9. Hemobilie post-biopsie hepatică 10. Mucocele duct cystic 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stenoză anastamotică 2. Stenoză non-anastamotică 3. Fistula prin extragerea tubului Kehr 4. Stenoză papilară 5. Stenoză duct hepatic proximal 6. Sludge sau litiază 7. Compresie extrinsecă în cazul bolii limfoproliferative posttransplant (PTLD) 8. Colangită sclerozantă recurentă
Stenozele biliare.	Se dezvoltă la nivelul anastomozei, în cazul ambelor tipuri de

	reconstrucție biliară. Se manifestă mai ales sub forma de episoade intermitente de febră, colangită bacteriană. Un alt tip de stenoze care pot apărea sunt cele la nivele nonanastomotice, unice sau multiple. Acestea sunt frecvent rezultatul leziunilor ischemice de la nivelul canalelor biliare, consecutive stenozei sau trombozei arteriale precum și prezervării prelungite la rece a grefei sau, posibil, rezultatul unei infecții cu citomegalovirus. Alte cauze sunt rejetul cronic și 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 mg, administrată i/v.

- ✓ Administrarea repetată se va efectua în ziua 4 postoperator – Modul de administrare 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 mg/kg în ziua 14.

Caseta 52. Menținerea și reducerea dozelor medicației imunosupresive

Preparatul de bază – Tacrolimus

Administrarea preparatului se va începe începând 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, începând cu ziua 0, în cazul când funcția renală a primitorului permite, deoarece acesta este nefrototoxic, pozologia inițială 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 până 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 efectuează înainte cu 1 oră de administrarea următoarei doze. Controlul nivelului seric al tacrolimusului se va efectua minim de 2-3 ori pe săptămână în primele 2 săptămâni, apoi de 2 ori/lună primele 2 luni.
 - ✓ **Nivelul optim de menținere a Tacrolimusului este:**
 - **8-10 ng/ml în primele 4-6 săptămâni**
 - **6-8 ng/ml până la 6 luni**
 - **5-7 ng/ml peste 6 luni**
 - **2-4 ng/ml în combinație cu MMF**

În caz de insuficiență renală avansată, administrarea tacrolimusului se poate sista pe 5-10 zile. În cazul disfuncției renale în rezultatul tratamentului combinat (tacrolimus și MMF) doza tacrolimusului se va

reduce la 50% de la concentrația inițială stabilită – nu mai puțin de 6 ng/ml. Diminuarea concentrației serice a tacrolimusului mai < 5 ng/ml se recomandă la filtrația 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 până la 1 an (înainte de prezența modificărilor morfologice renale și perioadei de dezvoltare a riscului înalt de rețet 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 potențiază 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 administrează din ziua 0, începând 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 inhibă leucopoeza și provoacă diaree, ulcerații gastro-duodenale și intestinale. Pacienților cu antecedente de ulcere, nu se recomandă administrarea de MMF.

În caz de leucopenie – $L < 2,5 \times 10^9$, medicamentul este temporar sistat.

▪ Administrarea concomitentă cu Valganciclovir și MMF în prezența IRC, potențiază concentrația serică ale ambelor preparate, afectând secreția tubulară.

▪ Atenție la diaree: în cazul diareei, doza preparatului se micșorează sau se sistează și se înlocuiește cu **Mycophenolat Sodium** 720 mg de 2 ori/zi (dimineata și seara)

▪ **Glucocorticosteroidii (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, când este imposibilă administrarea preparatelor imunosupresive în absența semnelor de inflamație, administrarea i/v al methylprednisolonei poate fi prelungită pe parcurs de câteva zile și apoi anulată.

Protocoalele fără steroizi sunt definite ca cele, în care nu se folosesc steroizi, sau sunt utilizați numai intraoperator sau perioada postoperatorie imediată. (nu mai mult de 7 zile).

Administrarea glucocorticosteroizilor per os este indicată pacienților cu colangita biliară primară, hepatită autoimună, colangită sclerozantă primitivă în doza inițială de 20 mg cu scăderea până la 15 mg peste 2 săptămâni, apoi 10 mg la sfârșitul lunii cu continuarea dozei de menținere la 5 mg prednizolonă sau 4 mg metipred peste 2-3 luni după operație.

• *În caz de transplantare a primitorului, infectat cu virusurile hepatice B sau C, după administrarea primei doze de glucocorticosteroizi de 500-1000 mg 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 continue permanente.

Glucocorticosteroizii 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 administrează 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 inhibă leucopoeza și provoacă diaree. În caz de leucopenie – $L < 2,0 \times 10^9$, 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 și prevenirea rejetului, este suficientă menținerea nivelului de cyclosporina până la 100- 125 ng/ml. De obicei, cyclosporina este administrată în perioada postoperatorie imediată în combinație cu MMF sau glucocorticosteroizi, și 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 plasmatică a cyclosporinei peste 2 (C2) și 12 ore (C0) după administrare. Nivelul seric a ciclosporinei se apreciază dimineața, prin prelevarea sîngelui la orele 7.30, pînă la administrarea 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 $< 2,0 \times 10^9$, preparatul se anulează.

Terapia de rejet acut (necesită confirmare histologică)

Aprofundarea imunosupresiei

- mărirea dozei de **Mycophenolatium mofetilum** până la 3 g/24 ore,
- conversia de la cyclosporina la tacrolimus;
- menținerea C0 tacrolinemiei la nivel de 10-15 ng/ml).

În caz de ineficiență - puls-terapie cu **methyprednisolonum** – 1000 mg/24 ore i/v timp de 3 zile consecutiv. La finisarea puls-terapiei se efectuează biopsia hepatică pentru aprecierea controlului eficacității terapiei.

În caz de ineficiență – se repetă cura de puls-terapie cu **methyprednisolonum** - 3 zile, câte 1000 mg **methyprednisolonum** 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 efectuează 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 clinică 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) (grad II-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 sugerează 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, epiteliomangioendoteliom, metastaze tumorale neuroendocrine, cu nivel de mitoze mai mic de 5%) începând 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, până la obținerea concentrației serice de (indicație 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 regenerării plăgii și 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 și ulterioara lor anulare.

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

PERIOADA	TACROLIMUS	CYCLOSPORINUM
<i>Săptămîna I (Ziua 1-7)</i>	10 ng/ml	300-550
<i>Săptămîna II- Luna I</i>	8-10 ng/ml	200-300
<i>Luna I- Luna III</i>	8-10 ng/ml	150-200
<i>Luna III ></i>	6-8 ng/ml	100-150
<i>Luna VI ></i>	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 glucocorticosteroidilor în funcție de maladie

Maladia	Glucocorticosteroidi	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	
	C0 (concentrația bazală a cyclosporinum în serul sanguin se efectuează dimineața pe foame, înainte de administrarea dozei matinale) până la 12 luni postoperator	160-250 ng/ml
	C0 mai mult de 12 luni postoperator	80-150 ng/ml
	C2 (concentrația maximă de cyclosporinum în serul sanguin la 2 ore după administrarea dozei matinale) 1-2 luni	800-1200 ng/ml
	C2 on continuare	Mai mare 600 ng/ml

Tabelul 27. Schema administrării glucocorticoizilor

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/kg
	4 zi post-operator	0.5 mg/kg
	5-7 zi post-operator	0,4 mg/kg
	8-14 post-operator	0,25 mg/kg
	15-21 zi post-operator	0,2 mg/kg
	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 și transfer

Caseta 53. Criterii de externare și transfer

Reabilitarea pacienților și evidența dinamică include:

- Regim, dietă, prevenirea infecțiilor, consiliere psihoterapeutică 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 în 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 și metodele de protejare.
- După externare, în prima lună, pacientul va fi evaluat de 2 ori/săptămână (examinare biochimică și USG abdominală cu doppler sistemului portal), iar următoarele 2 luni examinarea biochimică și USG abdominală 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 monitorizată cu examenul biochimic și concentrația de tacrolimus, ciclosporinum sau sirolimus în sânge, examenul USG abdominală cu Doppler sistemului portal - 1 dată 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 recurența infecției 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** in pre- TH reprezintă 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 săptămână 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 săptămâna 2, 3 și 4 post-transplant, astfel încât 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 VHB cu 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	Săptămâna 2 post-transplant	Săptămâna 3 post-transplant	Săptămâna 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	200 UI i/v	200 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 efectuată în condiții de staționar a IMSP SCR “Timofei Mosneaga” secția hepatologie și/sau secția de chirurgie hepato-bilio-pancreatică în internarea de 1 zi (pentru a evita reacțiile adverse, a monitoriza perfuzia și starea generală a pacientului.), sau secția consultativă
2. Viteza de perfuzare inițială 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 strictă și cu atenție pentru apariția oricăror simptome în perioada de administrare a soluției perfuzabile.
4. Anumite reacții adverse pot să apară mai frecvent:
 - În cazul unei viteze de perfuzare mari
 - La pacienți cu hipo- sau agamaglobulinemie, cu sau fără deficit de IgA

Caseta 56. Precauții 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 și +8°C. A nu se congela.
3. A se păstra flaconul în ambalajul original. Soluția perfuzabilă trebuie administrată imediat după deschiderea flaconului.
4. Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.
5. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă.
6. A nu se utiliza soluții turburi 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

- **Contraindicații** Hipersensibilitate la oricare dintre componente, hipersensibilitate la imunoglobulinele umane
- **Sarcina și alăptarea:** Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează niciun efect nociv asupra sarcinii, fătului și nou-născutului.
- **Reacții adverse:** Reacțiile alergice specifice sunt rare (scăderea TA, asociată cu reacție anafilactică)

Tabelul 29. Reacțiile adverse ale HBIG

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar		rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte rare
Tulburări cardiace	Tahicardie	rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate, eritem, prurit	rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralгии	foarte rare
Tulburări generale și 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 utilizată 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 greafă anti-HBc-positivă, 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 necesită 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 rezonabilă 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 necesită administrarea pe toată durata vieții.
- 6) Pacienții cu HBsAg-positiv, 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. Recidivă 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 evoluează la hepatită cronică și ciroză iar terapia antivirală trebuie inițiată cât 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 la doza 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 primitivă

Factorii de risc

- ✓ vârsta tânără a donatorului,
- ✓ vârsta înaintată a primitorului,
- ✓ timpul prelungit de ischemie caldă,
- ✓ imunosupresia cu tacrolimus.

Crteriile de diagnostic ale CBP recidivate post-TH:

- Transplant hepatic pentru CBP
- Trăsături histologice caracteristice: infiltrat inflamator mononuclear, agregate limfoide, granuloame epitelioidale, leziuni de ducte biliare, distrucție de ducte biliare cu ductopenie
- Titrul crescut al imunoglobulinelor
- Excluderea altor cauze de injurie hepatică

Crteriile histologice pentru CBP post-transplant

1. leziunile histologice caracteristice interesează 3-4 spații porte
 2. AMA persistent pozitiv.
- ✓ *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 supraviețuire 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 stenozes 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 supraviețuire 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-alcoolică 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 hepatică alcoolică

TH pentru ciroza alcoolică se asociază cu o rată de supraviețuire similară altor indicații.

Criterii de includere a candidaților pe listele de așteptare:

- interval minim de abținere de 6 luni
- screening-ul regulat pentru boli cardiovasculare și neoplasme
- este de o importanță deosebită, înainte și după TH

Factorii predictivi ai recidivei post-transplant

- ✓ interval de abținere de 6 luni
- ✓ consumul zilnic de alcool
- ✓ istoricul familial de etilism
- ✓ lipsa suportului familial/social
- ✓ dependența anterioară de droguri

Caseta 67. Recurența leziunilor hepatice colestatice

Rata de recurență a hepatitei autoimune, 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

- Reaparitia 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), insuficiența renală acută în timpul TH, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, ateroscleroza, înainte și după 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).
2. Pacienții cu insuficiență renală necesită reducerea dozei de imunosupresie, cât mai curând posibil, sau eliminarea terapiei imunosupresoare asociată cu inhibitori de calcineurină sau aplicarea protocoalelor în absența acestor medicamente (nivel I).
3. În 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	<ul style="list-style-type: none">• Infecția cu CMV rămâne cea mai importantă infecție oportună la pacienții cu TH. S-a demonstrat importanța tratamentului profilactic adecvat 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:	<p>În cazul recipientului cu infecție CMV preexistentă în pretransplant, monitorizarea ADN CMV se va efectua săptămînal în prima lună, apoi de 2 ori/săptămîna primele 3 luni, apoi în funcție de evoluția clinică și simptome. Este recomandabilă aprecierea ADN CMV lunar în primul an post TH, apoi 1 dată la 3 luni următorii 3 ani post TH</p> <p>Doza de Ganciclovirum sau Valganciclovirum trebuie să fie ajustată în funcție de filtrațiaglomerulară. La filtrația glomerulară:</p> <ul style="list-style-type: none"> >60 ml/min 900 mg 1 dată/zi, - 40-60 ml/min - 450 mg 1 dată pe zi, - 25-40 ml/min -450 mg peste 1 zi , 10-25 ml/min - 450 mg 2 ori pe săptămîna. <p>De administrat în timpul mesei, pentru mărirea biodisponibilității.</p> <p>Tratament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valganciclovirum - 900 mg la fiecare 12 ore, cu monitorizarea încărcăturii virale, pînă la 1 sau 2 probe negative consecutiv, 2 săptămîni de tratament minim, durata tratamentului- minim 14-21 zile sau - Ganciclovirum - 5 mg /kg, i/v, de 2 ori pe zi la fiecare 12 ore, cu monitorizarea încărcăturii virale săptămînal, pînă la 1 sau 2 probe negative consecutiv, 2 săptămîni de tratament minim, cu durata tratamentului- minim 14-21 zile <p>Profilaxia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valganciclovirum - 900 mg de 1 dată pe zi, - 90 zile
	Factorii de risc pentru reapariția infecției cu CMV includ:	<ul style="list-style-type: none"> • infecția cu CMV primară, • transplantul de la donator decedat cu încărcătura virală mare inițial • reducerea lentă a încărcăturii virale la tratament • viremia persistentă la transferul pe tratament profilactic <p>Efecte secundare: leucopenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducerea dozei de tratament imunosupresor ar trebui să fie luată în considerare în boala severă CMV, la pacienții nonresponderi, la pacienții cu o încărcătură virală mare, și cu leucopenie. • În cazul recurenței bolii CMV după o perioadă fără tratament, se aplică aceleași opțiuni de tratament.
Ebstein Barr.		Pacienții cu seropozitivitate la virusul EBV înainte 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 limfadenopatiei. Radiografia toracică trebuie efectuată, deoarece viremia EBV nu este un diagnostic pentru procesele limfoproliferative asociate cu EBV. Primul pas în

		tratarea recipienților post-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 greafă după TH. Prin urmare, screening-ul pentru ARN-ul HEV necesita inclus în procesul de diagnosticare a pacienților.
Virusul herpetic simplu (HSV, Herpes Simplex), virusul (HZV, Herpes Zoster).	Profilaxia infecției cu Virusul herpetic simplu	Profilaxia se va efectua la acei pacienți, care nu au administrat profilactic tratamentul cu infecția CMV. •Aciclovirum , în funcție 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, începând 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: <ul style="list-style-type: none"> • disfuncția severă 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 fluconazolul. Tratamentul antifungic se indică conform aprecierii sensibilității medicamentului

		<ul style="list-style-type: none"> - Fluconazolum 200-400 mg/zi - Nistatinum 10⁶ 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	<p>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 diseminare a infecției în sistemul nervos central.</p> <p>Profilaxia la Aspergillus este recomandată doar în anumite situații cu risc ridicat:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. utilizarea prelungită de glucocorticoستيroizi înainte de transplant (hepatita autoimună), insuficiență renală acută, II. necesitatea în hemodializă, III. insuficiență hepatică acută, IV. retransplantarea, V. rata crescută de transfuzii în timpul intervenției chirurgicale, VI. prezența insuficienței renale în pre- și post-transplant.
Pneumonia cu Pneumocystis jirovecii.		<p>Pneumonia cu Pneumocystis este rar întâlnită pe perioada tratamentului profilactic cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Profilaxia cu Pneumocystis jirovecii 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 renală.</p> <p>Indicație: din ziua 7-14 post-transplant, în cazul de neutrofile > 2000 mm³</p> <p>Bactrim 400 mg, per os, (1/2 cp de Bactrim forte, sau 1 cp Bactrim în doză obișnuită). Necesită supravegherea neutrofilelor – 1 dată/săptămână. Anularea tratamentului în cazul neutropeniei < 1500 mm³.</p> <p>Stoparea definitivă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergie cutanată • prezența a 2 epizode de neutropenie. <p>Alternativa Bactrimului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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		<p>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:</p>

		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 cât și reducerea fibrozei post-inflamatorie (Grad II-3)
- Pacienții tratați cu medicație antituberculoasă trebuie monitorizați pentru potențialul crescut de hepatotoxicitate și pentru pericolul respingerii acute a grefei (gradul II-3)

Tabelul 31. Tratamentul pacienților cu Clostridium difficile.

Stadiul bolii	Date clinice	Tratament
I episod, Grad usor	Leucocitoza (< 15000 cel/ml) și o creatinina serică < 1,5 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycinum 125 mg x 4 ori/zi 10 zile sau • Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi 10 zile • Terapie alternativă: Mertronidazole 500 mg x 3 ori/zi 10 zile
I episod Grad sever	Leucocitoza (>15000 cel/ml) și o creatinina serică >1,5 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycinum 125 mg x 4 ori/zi 10 zile sau • Fidaxomicinum 200 mg x 2 ori/zi 10 zile
Infectia fulminanta	Hipotensiune, soc, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycinum, 500 mg de 4 ori pe zi, pe cale orală sau prin tub nazogastric. Dacă avem date de ileus se asociază vancomicina per rectum. Administrarea intravenoasă a Metronidazolului (500 mg la fiecare 8 ore) trebuie administrată împreună cu Vancomycinum pe cale orală sau rectală, în special dacă este prezent ileus

I recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycinum 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 dacă a fost administrat Vancomycinum initial.
II recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycinum 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 și pentru tratamentul adecvat al complicațiilor apărute.

C.2.9.3.1 Imunizarea pacienților.

Tabelul 32. Imunizarea pacienților pre- și post-TH

Vaccinuri profilactice	Recomandări
Vaccinarea post-transplant:	<ul style="list-style-type: none"> • 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, Meningococque 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 -	<ul style="list-style-type: none"> • Imunizarea este recomandată în cazul Ac anti HAV negativ, schema clasică 0, 6 luni
Hepatita B	<ul style="list-style-type: none"> • Înainte de TH – doza dublă 0, 2, 4 săptămâni 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	<ul style="list-style-type: none"> • Imunizarea este recomandată • reevaluare fiecare 5 ani
Tetanos și difterie	<ul style="list-style-type: none"> • recomandată fiecare 10 ani
Poliomielita inactivă	<ul style="list-style-type: none"> • recomandată fiecare 10 ani, contraindicate vaccinurile vii administrate pe cale orală
Vaccinul gripal	<ul style="list-style-type: none"> • imunizarea anuală este recomandată

C.2.9.3.2 Investigațiile și proceduri diagnostice post TH

Tabelul 33. Investigațiile și procedurile diagnostice post TH

Durata	Frecvența	Investigații și proceduri diagnostice
---------------	------------------	--

post-TH	vizitelor	
1 lună post TH	2 ori pe luna, sau 1 data/10 zile, in functie de evolutie	<p><i>Săptămînal</i></p> <p>Hemoleucograma desfasurata cu trombocite</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite) <p>Examinarea biochimică</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>Ionograma</p> <ul style="list-style-type: none"> K,Na,Ca, Mg, fer seric <p>Urograma, urocultura la necesitate Dozarea tacrolinemiei Anti CMV IgM, ADN CMV cantitativ Determinarea anticorpilor donor specifici <i>de novo</i> USG abdominala 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)</p>
2- 12 luni post TH	1 dată pe lună	<p><i>Lunar</i></p> <p>Hemoleucograma desfasurata cu trombocite</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite) <p>Examinarea biochimică</p> <ul style="list-style-type: none"> ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, urea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, pseudocolinesteraza, acid uric. <p>Coagulograma desfășurată cu aprecierea</p> <ul style="list-style-type: none"> INR, IP, TTPA <p>Ionograma</p> <ul style="list-style-type: none"> K,Na,Ca, Fe, Mg <p>Urograma, urocultura la necesitate Dozarea tacrolinemiei Anti Toxoplasma Ig G anti CMV IgM, ADN CMV PCR – la necesitate</p> <p><i>la fiecare 3luni</i></p> <p>Lipidograma</p> <ul style="list-style-type: none"> Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL <p>Markerii virali</p> <ul style="list-style-type: none"> ADN HBV, ARN HCV, ARN HDV cantitativ, Markerii imunologici

		<ul style="list-style-type: none"> • Determinarea anticorpilor donor specifici <i>de novo</i> – a 3-a lună post TH <p>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</p> <p><i>Anual</i></p> <p>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</p>
1-3 ani post TH	1 dată la 3 luni	<p><i>La fiecare 3 luni</i></p> <p>Hemoleucograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite) <p>Examinarea biochimică</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, ureea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, acid uric, pseudocolinesteraza. <p>Coagulograma desfășurată cu aprecierea</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR, IP, TTPA <p>Ionograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • K,Na,Ca, Fe, Mg <p>Urograma, urocultura la necesitate Dozarea tacrolinemiei Lipidograma desfasurata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL <p>Markerii virali</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD. <p>Anti Toxoplasma Ig G PCR – la necesitate USG abdominala cu Dopplerografia sistemului portal</p> <p><i>Anual</i></p> <p>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</p>

		<p>Consultația ginecologului, urologului Consultul dermatologului Mamografia, USG gl.mamare, consult mamologului Eco CG</p>
3-5 ani post TH	2 ori pe an	<p><i>La fiecare 6 luni</i></p> <p>Hemoleucograma</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, trombocite) <p>Examinarea biochimică</p> <ul style="list-style-type: none"> ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, ureea, creatinina, alfa-amilaza pancreatică, lipaza în ser, proteina totală, albumina, glicemia, acid uric, pseudocolinesteraza. <p>Coagulograma desfășurată cu aprecierea</p> <ul style="list-style-type: none"> INR, IP, TTPA <p>Ionograma</p> <ul style="list-style-type: none"> K,Na,Ca, Mg Urograma, urocultura la necesitate <p>Dozarea tacrolinemiei</p> <p>Lipidograma desfasurata</p> <ul style="list-style-type: none"> Colesterol, Trigliceride, HDL, LDL <p>Markerii virali</p> <ul style="list-style-type: none"> ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD cantitativ. <p>USG abdominala cu Dopplerografia sistemului portal Anticorpii donor specifici (ADS)</p> <p><i>Anual</i></p> <p>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</p> <p>Consultația ginecologului, urologului Consultul dermatologului Mamografia, USG gl.mamare, consultul mamologului EcoCG</p>

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

<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - asistenta medicului de familie; - laborant cu studii medii; - medic de laborator.
--

<p>D.1. <i>Instituțiile de asistență medicală primară</i></p>	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, - acces pentru USG abdominală; - acces pentru EDS; - laborator clinic și biochimic standard pentru realizare de: analiza - generală a sîngelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoză, colesterol, - protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, α-fetoproteină; - acces pentru analizele imunologice și virusologice: HBsAg, anti-HBcor, anti- HCV, anti-HDV. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatoprotectoare: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, - Antioxidante: Acidum ascorbicum, Retinolum, Tocoferolum. - Diuretice: Spironolactonum, Furosemidum. - Aminoacizi (<i>per os</i>): Acidum asparticum, Argininum, Ademetioninum, aminoacizi esențiali. - β-blocante: Propranololum. - Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: Enalaprilum, lisinoprilum, ramiprilum. - Nitrați: Isosorbide mononitratum. - Vitamine: Tiaminum, Piridoxinum, Cyanocobalaminum, Acidum folicum etc. - Glucocorticoستيروizi: Prednisolone, Methylprednisolone - Inhibitori ai pompei protonice: Omeprazolom, pantoprasolum, esomeprazolom - Antagoniști ai receptorilor H2: Famotidinum, Ranitidinum.
<p>D.2. <i>Instituțiile/ secțiile de asistență</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastroenterolog certificat; • chirurg/gastrochirurg; • medic specialist în diagnostic funcțional; • radiolog; • medic de laborator; • laboranți cu studii medii; • asistente medicale. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru realizare de: analiza generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoză, factori de coagulare, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile 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 și D; markeri ai bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; markeri pentru aprecierea infecțiilor 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.

<p><i>medicală specializată de ambulatoriu</i></p>	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatoprotectoare: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, - Antioxidante: Acidum ascorbicum, Retinolum, Tocoferolum. - Diuretice: Spironolactonum, Furosemidum. - Aminoacizi (<i>per os</i>): Acidum asparticum, Argininum, Ademetioninum, aminoacizi esențiali. - β-blocante: Propranololum. - Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinii: Enalaprilum, lisinoprilum, ramiprilum. - Nitrați: Isosorbid mononitratum. - Vitamine: Tiaminum, Piridoxinum, Cyanocobalaminum, Acidum folicum etc. - Glucocorticosteroizi: Prednisolone, Methylprednisolone. - Inhibitori ai pompei protonice: Omeprazolom, pantoprasolum, esomeprazolom • Antagoniști ai receptorilor H2: Famotidinum, Ranitidinum.
<p>D.3. <i>Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • medic specialist în diagnostic funcțional; • medic specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • medici de laborator; • laboranți cu studii medii; • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, neurolog, nefrolog, psiholog, hematolog, cardiolog, pulmonolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru realizare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile 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 și D; markeri ai bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; markeri pentru aprecierea infecțiilor 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. <p>Medicamente:</p> <p>Enumerate pentru tratament, la nivel de instituții consultativ diagnostice, preponderent pentru introducere parenterală.</p> <p>Aminoacizi: Acidum asparticum, Argininum, Aminoplasma Hepa 10%, Ademetioninum, sol L-Ornithine L- Aspartate, Ornithine-α-ketoglutarate*, Acidum glutamicum,</p>

	<p>Acidum tranexamicum.</p> <p>Sânge și preparate de sânge, CED LAD, plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat.</p> <p>Soluții de electroliți și coloide: K, Na, Dextran-70 etc.</p> <p>Antibiotice de spectru larg (Ampicilinum, Amoxicilinum+Acidum clavulanicum, cefalosporine de generațiile II-III), Fluorchinolone, Vancomycinum, Linezolidum, Metronidazolium.</p> <p>Preparate antimicotice: Fluconazolium, Nistatinum, Caspofunginum, Voriconazolium</p>
<p>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții ATI, secții chirurgie</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic de urgență/felcer • Medici specialiști (specialiști în chirurgie viscerală și hepato-bilio-pancreatică, hepatolog, specialiști ATI, neurologi, neurochirurghi) • Coordonatorul de transplant • Alți specialiști (funcționalist, imagist, neuropatolog, chirurg vascular) • Medici de laborator și laboranți cu studii medii • Specialiștii serviciului morfologic • Asistentele medicale • Infermiere • Șoferi <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonendoscop • Termometru • Electrocardiograf • Electroencefalograf • USG • Fibrobronhoscop • Echograf • Angiografie • Laborator clinic pentru aprecierea următorilor parametri: <ul style="list-style-type: none"> • biologici • biochimici • imunologici • virusologici • coagulograma desfășurată • metabolici • Pulsoximetru • Aparataj: dotarea secțiilor ATI pentru menținerea și monitoringul funcțiilor vitale ale donatorului și primitorului • Încălzitor corporal extern • Încălzitor al soluțiilor perfuzabile • Cântar cu tavă sterilă <hr/> <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-blocante • Soluții cristaloide, soluții semimolare și coloizi. • Medicație inotropă și vasopresoare • Medicație de corecție a aritmiilor • Sursa O₂ • Substituenți sanguini (MER, PPC, CED LAD, Concentrat trombocitar)

	<ul style="list-style-type: none"> • Medicație de corecție a diabetului insipid • Medicație de corecție a hiperglicemiei (Insulinum) • Medicație de corecție a hipotiroidismului (T3) • Medicația de corecție a răspunsului inflamator sistemic • Agenți antitrombotici și anticoagulanți: Heparinum, Fraxiparinum, enoxaiparinum sodium, Fondaparinas sodium • Menținerea potențialului donator în terapia intensivă (<i>Anexa 1</i>) • Gheață sterilă (10 – Sol. NaCl 0,9%, Sol. Ringer lactat – 500 ml) • Soluție de prezervare (Soluția de CustodioI– 8-9 litri) • Sala de operații și instrumentele chirurgicale (<i>Anexa 1</i>)
--	---

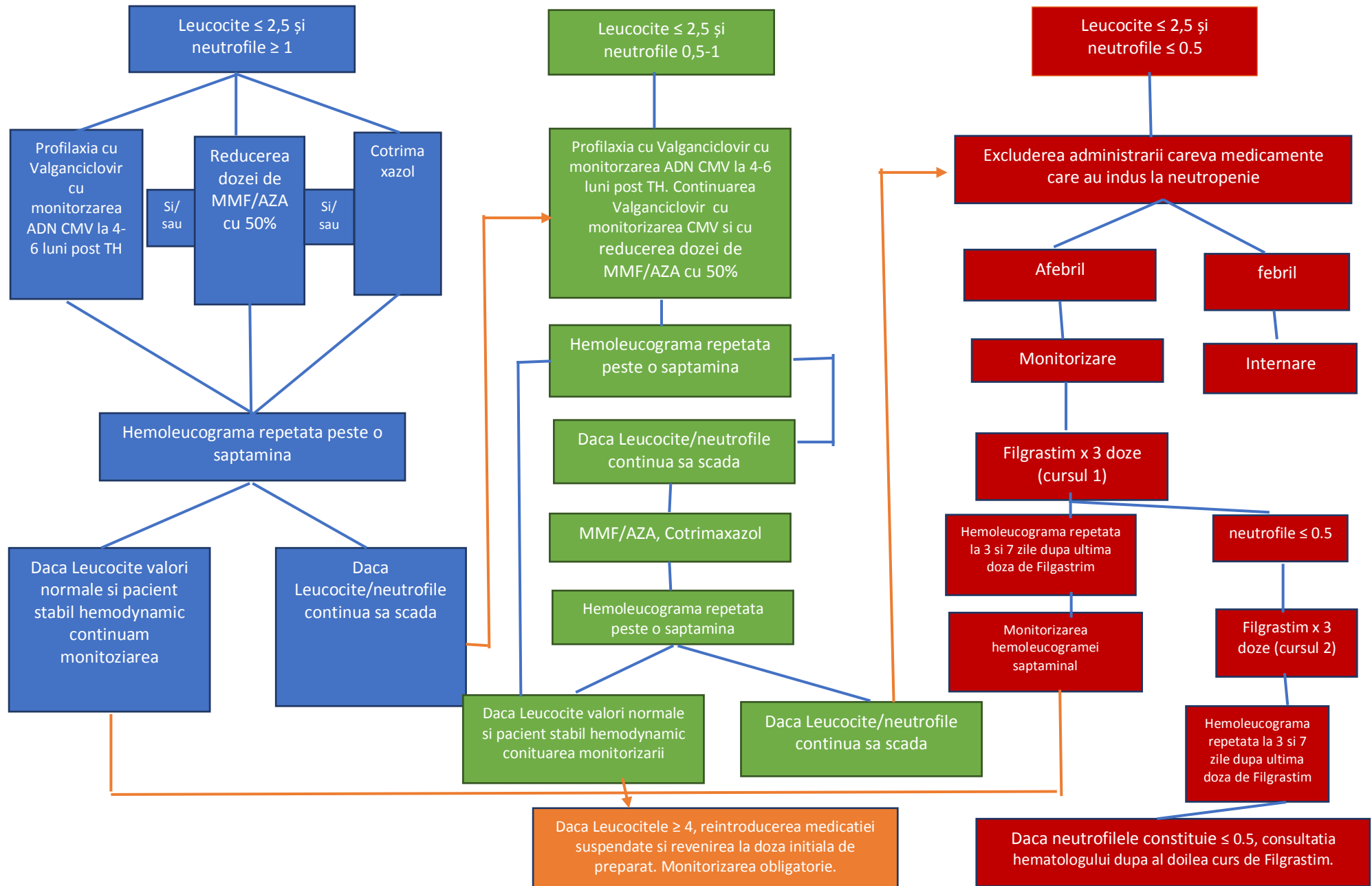
ANEXE

Anexa 1. Sala de operații și instrumentele chirurgicale.

<p>Sala de operații asigurată cu apă (rece și caldă), încălzire, sistemul de ventilație</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lampa chirurgicală • Masa electrică chirurgicală (funcțională) • 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
<p>Instrumentele chirurgicale</p>	<p>Trusa de instrumente generale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 pence anatomice + 1 pence anatomică 20 cm • 2 pence 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 <p>Trusa de instrumente vasculare</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 pence vasculare • 6 pense moi fine • Pense Satinschi, buldogi • 1 disector fin • 1 foarfece Potz + 1 foarfece vascular ascuțit fin • 1 foarfece vascular esculap • 4 portace vasculare • 2 ace butonate • 1 depărtător de pleoapă • 4 moschite • 1 stilet butonat pentru aortă

	<ul style="list-style-type: none"> • 2 cuve renale • 4 seringi 5 ml <p>Material de sutură</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 și fără ac – Nr.12; 2/0 cu ac și fără ac – Nr.20; 3/0 – Nr.12; 4/0 – Nr.12
Mijloacele de protecție (pentru fiecare chirurg, asistentă medicală a sălii de operație, infirmieră)	<ul style="list-style-type: none"> - Halate sterile (10-15) - Costume chirurgicale - Mănuși sterile (40-50); nesterile (20) - Trusă câmp de operații steril (2) - Câmp steril de cearșaf - Ochelari de protecție - Bonete, măști, bahile
Consumabile (sterile de unică folosință sau sterilizate)	<ul style="list-style-type: none"> - Două vase de metal sterile - Fir de coagulare (2-3) - Eprubete pentru sânge <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 eprubete roșii + 1 ml heparină în ele ○ 3 eprubete mov ○ 2 eprubete roșii - Seringi 10 ml – Nr.10; 2 ml – Nr.2 - Caiet de evidență - Sisteme de perfuzie - Emplastru - Compresă sterile (meșe mari (10-15); comprese 20x20 (100); comprese 40x40 (100)) - Recipient steril pentru vase sterile - Fire de susținere pentru vase - Un perfuzor simplu (Sistemă de perfuzie) - Dezinfectant pentru mâini - Dezinfectant pentru câmp operator

Anexa 2 Tratamentul neutropeniei post-transplant



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 hepaticortotopic de 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 împărțit, *split liver* – transplantarea grefei hepatice de la donator în moarte cerebrală și împărțirea ei la doi primitori.

Transplantul hepatic include două echipe de chirurghi:

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

Durata timpului de prelevare și implantare a grefei hepatice se efectuează cât mai rapid posibil (mai puțin de 12 ore) pentru a reduce timpul în care greafa 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 (vene hepatică 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 și a legaturii cu intestinul prin canalul care transporta bila de la ficat către intestin (canalul coledoc). La nivelul acestor vase sunt aplicate niste clipsuri (clampare) până 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.

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

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

Aceste 2 complicații necesită de urgență un al 2-lea transplant de greafă 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 eritocitară. 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 împiedica 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 mușchi). În perioada post-operatorie imediată, eforturile de tuse sau prezența ascitei poate favoriza redeschiderea cicatricei postoperatorii, în 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. În acest caz poate fi necesară recurgerea la o dializă temporară în câteva 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 ușor 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 cicatricei postoperatorii, care vor persista câteva 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 ale tratamentului medicamentos cu imunosupresoare. La fiecare consultare medicală – prelevare de probe de sânge, uneori efectuarea unei ecografii cu Doppler hepatic cu aprecierea indicelui vascular)

Îngrijirea sanatații după externarea din spital. Pacientul devine responsabil în mare măsură de îngrijirea propriei sanatații, dar cu ajutorul echipei de transplant poate fi solicitată orice problemă de sanatație.

Tratamentul zilnic al primitorului transplantat implică următoarea medicație:

- TACROLIMUS sau EVEROLIMUS administrat pe foame, prelevarea probelor de sânge fiind cu 1 înaintea de administrare
- CYCLOSPORINUM administrat pe foame, prelevarea probelor de sânge efectuate cu 2 ore înainte 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 în 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 până la 12 luni – 1 dată în lună
- De la 12 luni până la 3 ani- 1 dată la 3 luni
- De la 3 ani – 1 dată la 6 luni

Asocierea altor medicamente, în cazul efectuării transplantului hepatic

- Bactrim (Sulfamethoxazole – Trimethoprim) 450 mg – previne infecția pulmonară numită Pneumocistoză, care este întâlnită 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 întârziată 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
 - Hipocolesterolemiant, la necesitate

Atenție la alimentație

Alimentația corectă este o parte importantă a procesului de reabilitare post-transplant și trebuie să fie variată, echilibrată și regulată. Un regim alimentar sanatos și echilibrat (adecvat caloric și proteic) va ajuta să vă recuperați rapid, iar plaga postoperatorie să se vindece mai repede (de obicei, durează 2 luni).

Se recomandă să mâncați frecvent - 3 mese principale și 2-3 snackuri într-o zi - și cu conținut proteic crescut. Pe măsura ce vă recuperați, veți avea nevoie de o dietă cu conținut scăzut de colesterol și grăsimi saturate și hiposodat (3-4 g de sodiu), aceasta datorită istoricului dumneavoastră medical și reacțiilor adverse ale medicației imunosupresoare. Trebuie să vă asigurați că aveți un aport adecvat de calciu din alimentație sau suplimente de calciu. Din păcate, unul dintre efectele pe care le trăiește orice persoană care ia corticosteroizi este o creștere dramatică a poftei de mâncare. De aceea, creșterea în greutate este o problemă serioasă pentru numeroși pacienți transplantați. Un regim alimentar hipolipidic și hipoglicemic este recomandat pentru controlul greutății și glicemiei. Un nutritionist vă poate ajuta să întocmiți un plan de alimentație echilibrată care să vă satisfacă atât necesitățile, cât și preferințele.

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 practici 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

ATENȚIE !

Daca în timpul exercițiilor fizice remarcați vreunul dintre următoarele simptome, consultați un medic:

- durere sau apăsare în piept, gât sau maxilar;
- oboseala excesivă care nu este legată de somn insuficient
- respirația foarte scurtă
- amețea sau slăbiciune în timpul sau după exercițiile fizice
- pulsul marit sau batai neregulate ale inimii, aparute după transplant, în timpul sau după exerciții.

Important

Consultați imediat medicul dacă observați:

- înroșirea / încălzirea tegumentelor în jurul tubului-T
- supurația (scurgerea de lichid) de la nivelul plăgii
- deteriorarea/ ruperea cusăturii atasate de tub
- schimbarea vizibilă a lungimii tubului.

Transplantul hepatic restabilește ciclul menstrual la femeile de vârstă 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 fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
Internare			
5	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultative
		4	Spital
		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. FIȘA STANDARDIZATĂ PENTRU AUDITUL MEDICAL BAZAT PE CRITERII ÎNTRANSPLANTUL HEPATIC

Bibliografie

1. 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.
2. Belghiti J, Durand F: Living donor liver transplantation: present and future. *Br J Surg* 87:1441-1443, 2000.
3. Belghiti J., Guevara OA, Noun R, et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg*, 2001;
4. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United kingdom. *Semin Liver Dis* 2003;23:227–237.
5. Bismuth H, Majno PE: Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 32:208-224, 2000.
6. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2003;
7. Broelsch C, Nadalin S, Malago M. Personal reflections and history of living donor liver transplantation in *Living Donor Organ Transplantation*, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008;
8. 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;
9. 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.
10. 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.
11. Colledan M, Doglia M, Fassati LR et al (1998) Liver perfusion in multiorgan harvesting for transplantation. *Transplant*
12. Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373–1383, e1.
13. 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.
14. 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
15. Dazzi A, Lauro A, Di Benedetto 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.
16. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *Gut* 45 supplement VI:VI1-VI22, 1999.
17. 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.
18. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015;148:307–323.
19. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
20. 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.

21. FanST. Living Donor Organ Transplantation. Takungpao Publishing Co.,Ltd. 2008;
22. 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;
23. Florman S, Miller CM. Live donor live transplantation. Liver Transpl 2006;
24. 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.
25. Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Grande L et al: Living donor liver transplantation in adults. preliminary results. Gastroenterol Hepatol 24:275-280, 2001.
26. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ: Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol 29:259-277, 2001
27. 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.
28. Gruessner R Right lobe liver transplant. In Living Donor Organ Transplantation, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. John L.R.Forsythe. Transplantation. Fourth edition, Elsevier Ltd;
34. Kamel IR, Kruskal JB, Keogan MT et al: Multidetector CT of potential right-lobe liver donors. Am J Roentgenol 177:645-651, 2001.
35. Kamel IR, Kruskal JB, Raptopoulos V: Imaging for right lobe living donor liver transplantation. Semin Liver Dis 21:271-282, 2001.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. Kinkhabwala MM, Guarrera JV, Leno R, et al. Outflow reconstruction in right hepatic live donor liver transplantation. *Surgery* 2003
42. Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Hepatic artery anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transpl* 10:129, 2004;
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
47. 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.
48. 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.
49. Malago M, Testa G, Friling A et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients. *Ann Surg* 2003;
50. 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.
51. Marcos A, Orloff M, Miele 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.
52. Marcos A., Fisher RA, Ham JM, et al. Right lobe living Donor Organ Transplantation. *Transplantation* 1999;
53. Matsuuchi L, Gold MR: New views of BCR structure and organization. *Curr Opin Immunol* 13: 270-277, 2001.
54. 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.
55. 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.
56. Miller CM, Delmonico FL: Transplantation of liver grafts from living donors into adults. *N Engl J Med* 345:923 2001.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Popescu I., *Chirurgia ficatului*, Editura Universală Carol Davila, București, 2004;
61. Popescu I., *Transplantul Hepatic* Editura Academiei Române, București, 2011;

62. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;
63. Samstein B, Emond J: Liver transplants from living related donors. *Annu Rev Med* 52:147-160, 2001.
64. Sano K, Makuuchi M, Takayama T et al: Technical dilemma in living-donor or split-liver transplant. *Hepatology* 47:1208-1209, 2000.
65. Schiano TD, Kim-Schluger L, Gondolesi G et al: Adult living donor liver transplantation: the hepatologist's perspective. *Hepatology* 33:3-9, 2001.
66. 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.
67. Shaked A, Lucey MR: Transplantation of liver grafts from living donors into adults. *N Engl J Med* 345:923-924, 2001.
68. 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.
69. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117:659-676, 1963.
70. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T et al: Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. *Transplantation* 73:111-114, 2002.
71. Takatsu K: Cytokines involved in B-cell differentiation and their sites of action. *Proc Soc Exp Biol Med* 215: 121-133, 1997.
72. 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.
73. Testa G., Benedetti E. Optimized venous outflow. In *Living Donor Organ Transplantation*, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
74. Testa G., Malago M., Benedetti E. Adult donor to adult recipient, right lobe. In *Living Donor Organ Transplantation*, editor Gruessner R, Benedetti E McGraw-Hill Companies Inc, 2008
75. 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;
76. Trotter JF: Expanding the donor pool for liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2:46-54, 2000
77. Trotter JF: Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 6:S52-S58, 2000.
78. Weiner HL: oral tolerance: immune mechanisms and generation of the Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect* 3: 947-954, 2001
79. 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.
80. 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 for Liver Diseases and Transplantation Experience*. *Ann Acad Med Singapore*;36:623-30, 2007.
81. Готье С.В., Цирульникова О.М. Ортоотопическая трансплантация печени // Клиническая трансплантология; под ред. Б.А. Константинова. М.: Аир-Арт, 2004. С. 120–152.
82. 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.

83. Журавель С.В., Андрейцева О.И., Чугунов А.О., Чжао А.В. Особенности подготовки и обследования пациентов перед трансплантацией печени // Consilium medicum. Прил. Хирургия. 2007. № 2. С. 68–72.
84. Павлов Н.С., Андрейцева О.И., Мусселиус С.Г., Чжао А.В., Ивашкин В.Т. Частота и факторы риска развития отторжения печени после трансплантации // РЖГТК. 2003. № 1. С. 26–35.
85. Хубутя М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. вестник трансплантологии и искусственных органов том XI № 2–2009.сmp 60-65.