

Chirurgická technika, komplikace a výsledky transplantace jater u dětí

MUDr. Libor Janoušek, PhD., FEBS

Habilitační práce

Obsah

1. Obecná část 1

- 1.1. Historie transplantací jater 1
- 1.2. Historie a vývoj programu dětských transplantací jater 3
- 1.3. Stanovení velikosti štěpu jater pro dětské příjemce 3
 - 1.3.1. Syndrom malého štěpu jater 7
 - 1.3.2. Syndrom velkého štěpu jater 8
- 1.4. Možnosti odběru štěpu jater, technické aspekty odběru parciálních štěpů jater, kritéria dárce jater 8
 - 1.4.1. Odběr parciálních štěpů jater od kadaverozního dárce 8
 - 1.4.1.1. Redukovaný štěp jater 8
 - 1.4.1.2. Split jater 9
 - 1.4.1.3. Odběr jater od žijícího dárce 10
- 1.5. Kontraindikace dárce jater, vyšetření dárce 11
- 1.6. Statistika dárců a počet transplantací jater u dětských pacientů- údaje evropského registru transplantací jater 13
- 1.7. Operační postup odběru jater 21
 - 1.7.1. Technika odběru celých jater 21
 - 1.7.2. Technika odběru parciálních štěpů 22
- 1.8. Kategorizace pokročilosti jaterního onemocnění u dětí a dospělých, skorovací systémy 22
- 1.9. Alokace štěpů IKEM 24
- 1.10. Vyšetření dětského pacienta před transplantací jater 25
 - 1.10.1. Podpora výživy 26
 - 1.10.2. Kardiopulmonální vyšetření 26
 - 1.10.3. Vyšetření renálních funkcí 26
- 1.11. Onemocnění jater u dětí indikované k transplantaci 27
 - 1.11.1. Akutní selhání jater 28
 - 1.11.2. Biliární atrezie 28
 - 1.11.3. Primární sklerotizující cholangitida (PSC) 30
 - 1.11.4. Alagillův syndrom- arteriohepatální dysplázie 31
 - 1.11.5. Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 31
 - 1.11.6. Metabolická onemocnění 31
 - 1.11.7. Hepatoblastom 35
 - 1.11.8. Hepatocelulární karcinom 39
 - 1.11.9. Hemangioendoteliom 40

- 1.12. Postup transplantace jater 40
- 1.13. Pooperační péče o transplantované děti 41
 - 1.13.1. Časné a pozdní pooperační chirurgické komplikace 41
 - 1.13.2. Časné a pozdní nechirurgické komplikace 42
 - 1.13.2.1. Rejekce 42
 - 1.13.2.2. Infekce 42
 - 1.13.2.3. Ostatní 43
- 1.14. Literatura 44
- 2. Výsledky transplantací jater u dětských pacientů 51
 - 2.1. Materiál a metodika 51
 - 2.1.1. Cíl práce 51
 - 2.1.2. Soubor pacientů 51
 - 2.1.3. Statistické metody 51
 - 2.1.4. Vývoj chirurgických technik transplantace jater v IKEM 52
 - 2.1.5. Odběr štěpu jater 52
 - 2.1.6. Použité imunosupresivní protokoly 53
 - 2.1.7. Použité jednotky laboratorních metod 53
 - 2.2. Výsledky 54
 - 2.2.1. Celkový počet transplantací provedený v IKEMu 54
 - 2.2.2. Vývoj čekací listiny 57
 - 2.2.3. Příčiny úmrtí u dárců se smrtí mozku, porovnání studené ischemie štěpu jater, věku dárců a perfuzních roztoků 59
 - 2.2.4. Porovnání parametrů dárců mezi skupinami A a B 60
 - 2.2.5. Porovnání výsledků dětských transplantací, demografická data 61
 - 2.2.6. Hodnocení PELD skóre 63
 - 2.2.7. Srovnání rozvoje funkce štěpu a komplikací mezi skupinou A a B 63
 - 2.2.8. Srovnání rozvoje funkce štěpu a chirurgických komplikací podle jeho typu 75
 - 2.2.9. Výsledky transplantací podle jednotlivých skupin a typu štěpu 86
 - 2.2.9.1. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle typu štěpu, skupina A 87
 - 2.2.9.2. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle typu štěpu, skupina B 99

- 2.2.10. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle věku příjemce 113
- 2.2.11. Křivky přežívání příjemců a štěpů jater 124
- 3. Diskuze 131
- 4. Závěr 136
- 5. Literatura 138
- 6. Obrazová příloha 142

Použité zkratky

ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AIH- autoimunitní hepatitida
ALP- alkalická fosfatáza
ALT- alaninaminotransferáza
ANA- antinukleární protilátky
ANTI LKM- protilátky proti mikrosomům jater a ledvin
ASC- autoimunitní sklerotizující cholangioitida
ASMA_ protilátky proti hladkým svalům
AST- aspartátaminotransferáza
BSEP- porucha biliární exkreční pumpy
CIT- studená ischemie štěpu
CyA- kalcineurinový inhibitor cyklosporin A
ERCP- endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
ECMO- Extrakorporální membránová oxygenace
FAP- familiární adematozní polypoza
GF- glomerulární filtrace
GMT- gama-glutamyltransferáza
HB- hepatoblastom
HCC- hepatocelulární karcinom
HJA- hepatikojejunoanastomoza
HPS- hepatopulmonální syndrom
CHCHA- choledocho-choledocho anastomoza
IgG- imunoglobuliny G
MELD- Model For End-Stage Liver Disease
NTBC- 2-(2nitro-4-fluoromethylbenzoyl) 2,3-cyclohexanedione
OTC- deficit ornithine transkarbonylázy
PELD- Pediatric End-Stage Liver Disease score
PFIC- progresivní familiární intrahepatální cholestáza
PH-1- primární hyperoxalurie I typu
POSTTEXT- down staging po léčbě
PRETEXT- staging primárních tumorů jater
PV- v. portae
SACT- CT volumetrie štěpu jater
SFP- sérový alfa feto protein
SFSS- small for size syndrome
TIPS- Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka
UW- University of Wisconsin, ochranný roztok
VCI- v. cava inferior
WL- waiting list

1. Obecná část

1.1. Historie transplantací jater

Počátky transplantací jater na experimentálním zvířecím modelu spadají do 50tých let minulého století. První pokus provedl Jack Cannon v roce 1955, následovaný Goodrichem v roce 1956. Možnosti obnovení průtoku portálním řečištěm a důležitost jeho zachování pro přežití štěpu jater dále prezentoval Thomas Starzl počátkem 60tých let. Ten také rozpracoval první chirurgickou techniku replantace štěpu jater a klíčové pro budoucí odběrovou techniku byly i jeho pokusy se studenou perfuzí štěpu jater. Jako první proplachoval odebrané štěpy jater studeným fyziologickým a Ringer laktátovým roztokem. Dalším důležitým krokem bylo vyvinutí peroperační venovenozní perfuze, která umožňovala přežití zvířat a později i lidských pacientů během zasvorkování vena cava inferior (VCI) při našívání nových jater. V této fázi operace byly dříve zasvorkované velké cévy jater na přítoku a výtoku. Přetlak v portálním řečišti a zástava návratu krve do srdce po naložení svorek na vena portae (PV) a VCI vedly k hemodynamické nestabilitě a většinou i smrti příjemce. Po vyvinutí chirurgické techniky implantace jater na zvířeti došlo i na první transplantaci jater u lidského pacienta. Ta byla provedená 1. 3. 1963. Příjemcem byl tříletý chlapec s biliární atrezií ve velmi pokročilém stavu jaterního selhání. Dárce bylo jiné dítě, které zemřelo na mozkový tumor. Výkon skončil smrtí pacienta. O průběhu výkonu nejlépe vypovídají slova T. Starzla: „ Nic, co bychom dělali před tím, nás nemohlo připravit na velké množství problémů. Několik hodin jen trvalo, abychom provedli laparotomii a pronikli do dutiny břišní. Každý kousek incidované tkáně obsahoval malé žíly, které krvácely pod vysokým tlakem z obstrukce portálního řečiště v nemocných játrech. Uvnitř břicha byla Bennieho játra zajizvená po předchozích chirurgických výkonech prováděných krátce po jeho narození. Jeho střevo a žaludek byly fixované k játrům vaskularizovanou jizvou. Aby toho nebylo málo, Bennieho krev se vůbec nesrážela a on vykrvácel, i když jsme zoufale pracovali na zastavení krváčení. Operaci jsme nemohli úspěšně dokončit. " Naštěstí entuziazmus dr. Starzla tento neúspěch nijak nesnížil. Po čtyřech úspěšných transplantacích ledvin provedl další transplantaci jater o několik měsíců později. Dospělý příjemce s hepatocelulárním karcinomem byl transplantovaný 5. 5. 1963 a tentokrát byl chirurgický výkon úspěšný. Bohužel pacient zemřel 22. den po transplantaci na plicní embolii. Zajímavostí je, že výkon u příjemce proběhl ve dvou dobách, v první fázi byla provedena preparace velkých cév a uvolnění jater. Po odběru jater další den byla dokončená explantace jater a nová játra byla transplantovaná s minimální studenou ischemií. Aby nedošlo k plicní embolii, dr. Starzl podvázal dolní dutou žílu pod játry. Bez ohledu na tento pokus, pacient opět zemřel na plicní embolii, tentokrát byla zdrojem pravděpodobně část ponechané dolní duté žíly nad játry. Zdrojem embolizace mohly být také katétry venovenozního by passu. Výsledkem této první neúspěšné periody bylo moratorium programu transplantací jater na 3 roky. Během této doby dr. Starzl pracoval na dalším zdokonalení techniky transplantace jater.

Současně k transplantacím jater provedeným v USA se začínal rozvíjet transplantační program také v Evropě. V roce 1963 provedli transplantace jater Demirleau v Paříži a Calne v Cambridge. Do konce 60tých let byly provedené desítky transplantací jater. Přežití příjemců déle než jeden rok bylo ovšem

ojedinělé. Imunosupresivní protokol se skládal z trojkombinace kortikoidů, azathioprinu a actinomycinu C.

V 70tých letech docházelo k vyhodnocení programu transplantací jater na jednotlivých pracovištích. Důvody špatných výsledků se postupně stávaly jasné. Mezi hlavní příčiny patřily: 1. Pokročilost pacientů, extrémní portální hypertenze a velké krvácení. 2. Nejasné indikace u pacientů s jaterními tumory. 3. Metabolický rozvrat během anhepatické fáze a jeho obtížná korekce. 4. Stále nestandardní chirurgické techniky implantace štěpu. 5. Neúčinná imunosuprese.

K 1. 3. 1973, 10 let po první, bylo provedeno 183 transplantací jater. Přežívalo pouze 15 příjemců jater. Nicméně v té době se již objevuje trend zvyšujících se počtů transplantací a hlavně zlepšujících se výsledků.

Ve spektru diagnóz jsou hlavními biliární atřezie u dětí a alkoholické nebo virové cirhózy u dospělých. V tomto období se zjišťuje, že problém rejekce jater je menší než u ostatních orgánů. Hlavními faktory, které zhoršují prognózu transplantace, jsou infekce a biliární komplikace. Zdrojem septikémie byla nejčastěji cholangitida vzniklá poruchou žlučové drenáže štěpu. V polovině 70tých let se technika žlučové drenáže ustálila na choledochocholedochoanastomoze (CHCHA) a hepatikojejunoanastomoze (HJA). Možnost uložení štěpu jater a délka studené ischemie (CIT) se prodloužily díky vylepšenému složení perfuzních roztoků na 5 hodin. Perfuzním médiem byl z dnešního pohledu relativně jednoduchý Collinsův roztok. Další studie prokázaly možnost prodloužení CIT až na 10 hodin. Úspěšnost transplantací jater stoupla na konci dekády na 30% při jednorocním přežití příjemců. Příčiny těchto stále špatných výsledků byly stejné a spočívaly v kombinaci pozdního referování potenciálních příjemců k transplantaci, jejich pokročilém klinickém stavu při jaterním selhání, nezkušenosti anesteziologů a z toho vyplývající nedostatečné peroperační intenzivní péče a nešetné imunosupresivní protokoly zvyšující riziko bakteriální a virové infekce.

V 80tých letech dochází k dalšímu několikanásobnému nárůstu počtu transplantací jater. Vzrůstá také úspěšnost transplantací jater na dvojnásobek. Je to v důsledku nového typu venovenózní pumpy používané při kardiochirurgických operacích, intenzivní monitorace koagulačního a hemodynamického stavu pacienta a důsledné selekci diagnóz jaterního selhání indikovaných k transplantaci. Ke zlepšení výsledků dochází také díky použití nového imunosupresiva - Cyklosporinu A (CyA). V polovině 80tých let dochází ke konsenzu a schválení transplantací jater k léčbě jaterního selhání v konečném stádiu. V tomto období také dále narůstají počty transplantací a výsledky se začínají přibližovat současným 90% v jednorocním přežití. Na konci osmé dekády se objevuje nový ochranný perfuzní roztok, prezentovaný Belzerem (University of Wisconsin, UW). Tento roztok umožnil prodloužení CIT až na 18 hodin. Také dochází k rozvoji chirurgických technik redukce štěpu jater. Zmenšení štěpu zprvu ex situ a poté in vivo rozšířilo použití dospělých štěpů jater pro pediatrické pacienty. Logickým krokem, který následoval, bylo uvedení techniky splitu jater v roce 1987. Tato technika umožnila lepší využití štěpů jater pro dva příjemce zároveň. Jako poslední bylo uvedení techniky odběru a transplantace jater od žijícího dárce do klinického využití. První výkony provedl Raia v Brazílii následovaný Broelschem v Chicago ke konci 80tých let (1,2,3).

1.2. Historie a vývoj programu dětských transplantací jater

Kromě startu programu v USA, první transplantaci dětských jater provedl v Evropě Calne 6. 6. 1968 v Cambridge. Příjemcem jater bylo 10ti měsíční dítě

s primární biliární atrezií a transplantace byla bohužel neúspěšná. Další ojedinělý pokus proběhl v březnu 1971 a definitivní start programu nastal počátkem 80tých let řadou transplantací provedených v Bruselu. (4) V roce 1986 byl schválený konsensus pro dětské transplantace jater po prezentaci výsledků 8 centry, ve kterých provedli nejméně 20 transplantací jater u dětí. Výsledky jednoročního přežívání dětských příjemců se v té době pohybovaly v rozmezí 57-83% (5).

1.3. Stanovení velikosti štěpu jater pro dětské příjemce

Rozvoj programu dětských transplantací jater v USA a Evropě přinesl některé organizační a technické aspekty, které bylo potřeba vyřešit. Předně vzrůstající počet dětských příjemců na čekací listině vedl k nedostatku vhodných štěpů jater. Výsledkem byla vysoká mortalita na čekacích listinách.

Transplantace jater patří mezi ortotopické transplantace. To znamená, že nový štěp jater se umísťuje do místa explantovaných poškozených jater příjemce. Proto si musí dárce i příjemce přibližně velikostně vyhovovat. Kromě velikosti absolutní, kdy musíme počítat s velikostí štěpu, aby nedošlo k útlaku při uzávěru stěny břišní, musíme vzít do úvahy i velikost relativní. V kalkulaci je třeba dbát na masu odebraných jater a přepočítat tento objem relativně vztažený k tělesné hmotnosti příjemce. Vycházíme z klinických zkušeností a některých fyziologických studií. V literatuře se uvádí, že játra tvoří u novorozence přibližně 4% tělesné hmotnosti a tento poměr se s růstem těla postupně snižuje až na 2-2,5% u dospělého (6,7). Pro spočítání objemu jater lze použít stanovené vzorce s koeficientem. Jejich úplný přehled uvádí Tab. 1.

Tabulka.1: Vzorce pro výpočet objemu štěpu jater

Autor	Vzorec	Demografie			Metoda
		Země	Počet	Věk	
DeLand, 1968	$1020 (BSA^1) - 220$	United States	625	N/A , N/A	Postmortem, dospělí

Autor	Vzorec	Demografie			Metoda
		Země	Počet	Věk	
Urata, 1995	$706.2(BSA^1) + 2.4$	Japan	96	11.1 , <1–27	CT volumetrie
Noda, 1997	$50.12 (BW)^{0.78} \times$	Japan	54	N/A , <1–22	CT scan a software analýza u dětí a mladistvých
Lin, 1998	$13(Ht) + 12(BW) - 1530$	Taiwan	33	50.0 , 25–67	CT volumetrie u dosp
Heinemann, 1999	$1072.8(BSA^1) - 345.7$	Germany	1,332	50.6 , N/A	Postmortem, dosp
Vauthey, 2002	$1) 18.51(BW) + 191.8$ $2) 1267.28(BSA^2) - 794.41$	United States, Switzerland, Belgium	292	54, 14–90	CT volumetrie u dosp
Lee, 2002	$691(BSA^1) + 95$	Korea	N/A	N/A	N/A
Yoshizumi, 2003	$772(BSA^2)$	United States	1,413	41.9 , <1–87	Vážení kadaverozních o štěpu
Yu, 2004	$21.585 (BW)^{0.732} \times (Ht)^{0.225}$	Korea	652	42.4 , <1–90	Postmortem, dosp a děti
Chouker, 2004	$16.434(BW) + 11.85(age) - 166(gender) +$	Germany	728	46.5 , 16–70	Postmortem, dosp

Autor	Vzorec	Demografie			Metoda
		Země	Počet	Věk	
	452; female = 1, male = 0				
Hashimoto, 2006	961.3(BSA ¹) – 404.8	Japan	301	N/A, 17–66	CT volumetrie, dosp LDLT dárci
Chan, 2006	12.29(BW) + 50.74(gender) + 218.32; male = 1, female = 0	China	159	35.8, 18–57	CT volumetrie, dosp LDLT dárci
Yuan, 2008	949.7(BSA ¹) – 48.3(age factor) – 247.4; age <40 = 1, 41–60 = 2, >60 = 3	China	112	48.7, 19–73	CT volumetrie, dosp
Fu-Gui, 2009	11.508(BW) + 334.024	China	115	36.0, 19–57	CT kalkulace, software

N/A = data nejsou k dispozici, LDLT- žijící dárcé jater.

¹DuBois and DuBois : $BSA = 0.007184 \times \text{height}(\text{cm})^{0.725} \times \text{BW}(\text{kg})^{0.425}$.

²Mosteller : $BSA = \sqrt{[\text{height}(\text{cm}) \times \text{BW}(\text{kg})/3600]}$.

Jak už z přehledu vyplývá, praktické použití není konsenzuální, ale hodně závisí také na zkušenostech pracoviště.

Tab. 2. ukazuje velikost chyby ve srovnání se softwarovou CT volumetrií (SACT)

Tabulka 2: Chyba stanovení objemu jater, srovnání se SACT metodou

Methods of estimation ¹	Estimated RHLV	Different volume from actual graft (938.1 ± 201.1)	
	Mean ± SD (mL)	Mean ± SD (mL)	Percentage error (%)
SACT volumetry	955.6 ± 199.5	+17.5 ± 107.4 (NS)	+ 2.8
Lin	959.9 ± 193.7	+ 21.8 ± 144.7 (NS)	+ 3.5
Vauthey (by BW)	965.1 ± 189.2	+ 27.0 ± 134.7 (NS)	+ 4.0
Vauthey (by BSA)	965.7 ± 196.0	+ 27.6 ± 139.6 (NS)	+ 4.0
Yu	977.1 ± 173.8	+ 39.0 ± 133.8*	+ 5.7
Heinemann	991.8 ± 165.9	+ 53.7 ± 139.0*	+ 7.6
Noda	878.9 ± 155.9	- 59.2 ± 131.7*	- 4.9
Yuan	871.3 ± 146.6	- 66.8 ± 139.6*	- 5.5
DeLand	1005.5 ± 159.8	+ 67.5 ± 139.3*	+ 9.3
Yoshizumi	866.9 ± 128.3	- 71.2 ± 139.0*	- 5.7

Methods of estimation ¹	Estimated RHLV	Different volume from actual graft (938.1 ± 201.1)	
	Mean ± SD (mL)	Mean ± SD (mL)	Percentage error (%)
Hashimoto	834.0 ± 146.9	- 104.1 ± 136.8*	- 9.7
Lee	821.7 ± 113.3	- 116.4 ± 144.9*	- 10.4
Urata	785.3 ± 113.7	- 152.8 ± 143.8*	-14.5
Fu-Gui	723.6 ± 121.4	- 214.4 ± 135.8*	- 21.5
Chan	711.3 ± 136.3	- 226.8 ± 131.1*	- 23.2
Chouker	1,243.3 ± 223.8	+ 305.2 ± 157.5*	+ 34.6

Stanovení objemu funkční tkáně je důležité pro dobrou prognózu pooperačního přežití štěpu a příjemce jater. V případě odběru jater od žijícího dárce přesné stanovení objemu zbývajících vlastních jater předejde pooperačním komplikacím vzniklým relativním nedostatkem funkční tkáně (8,9). Závěrem lze po studiu literatury shrnout, že nejpřesnějším stanovením objemu jater zůstává softwarový výpočet po provedení spirálového CT. Některé programy umožňují 3D anatomické studie i s návrhem resekcční linie. Jejich nevýhodou zůstává cena, která se pohybuje ve stovkách euro. Výše uvedené vzorce jsou přínosné, ovšem jejich přesnost je potřeba brát s určitou rezervou. Nejlépe vychází modifikovaný vzorec podle Leea ($RHLV = SLV \times [(RA(2) + RP(2)) / (RA(2) + RP(2) + L(2))]$), který počítá s rozměry levé (L), pravé přední (RA) a zadní (RP) portální žíly (9,10).

1.3.1. Syndrom malého štěpu jater

Pokud poměr hmotnosti funkční tkáně jaterního štěpu ke hmotnosti těla pacienta bude pod 0,8%, hrozí vznik „small for size syndromu“ (SFSS). Tento syndrom hrozí také u marginálních štěpů, kde je množství funkční tkáně poškozeno a zmenšeno pod 0,8 % nepříznivými faktory dárce jater. Těmito rizikovými faktory jsou věk dárce nad 40 let, steatóza jater nad 30%, hemodynamická nestabilita a vysoká inotropní podpora dárce, hospitalizace a umělá plicní ventilace nad 5 dní,

teplá ischemie u dárců se smrtí oběhu a studená ischemie štěpu nad 12 hodin. Během transplantace a po operaci vedou k rozvoji SFSS technické příčiny. Mezi hlavní patří omezení venózního přítoku a výtoky chybou při implantaci nebo rotaci štěpu po špatném uložení (11). Riziko vzniku SFSS zvyšuje pokročilost jaterního onemocnění příjemce. Pacienti ve velmi vážném metabolickém stavu, kachektičtí a s masivní portální hypertenzí potřebují větší funkční masu jater než pacienti v méně závažném stavu. U takových nemocných hrozí riziko vzniku SFSS od velikosti štěpu jater pod 1,5 % tělesné hmotnosti v závislosti na kvalitě štěpu. Vysokou mortalitou hrozí hlavně kombinace MELD skóre nad 25 a poměru váhy štěpu jater a příjemce pod 0,8%. Vysvětlením může být vysoký průtok v portálním řečišti, který vede k otoku hepatocytů a poškození mikrocirkulace. Omezit vysoký průtok portálním řečištěm lze pomocí embolizace nebo podvazu a. lienalis, splenektomií nebo založením portokaválního zkratu (12,13,14,15). K rozvoji SFSS dochází u příjemců několik dní po transplantaci jater. Je charakterizovaný vzestupem portální hypertenze, produkcí ascitu a gastrointestinálním krvácením z vytvořených jícnových varixů a ulcerací žaludku. Biochemickým vyšetřením nacházíme cholestázu, mírné zvýšení jaterních enzymů a pokles koagulačních faktorů. Dochází také k rozvoji hepatorenálního syndromu. V histologických vzorcích je patrná cholestáza charakterizovaná stagnací bilirubinu a ložiskové okrsky periportální ischemie až nekróz. Pokud nedojde k reparaci štěpu nebo retransplantaci, až 50% nemocných umírá do 5 týdnů. Příčinou smrti je většinou seps (16).

1.3.2. Syndrom velkého štěpu jater

Syndrom velkého štěpu jater je opačným případem, kdy poměr velikosti štěpu jater a hmotnosti příjemce přesahuje 4%. Klinicky se projeví dysfunkcí charakterizovanou cholestázou, vzestupem transamináz a poklesem koagulačních faktorů. Důvodem je relativní hypoperfuze štěpu jater a komprese štěpu v malém prostoru dutiny břišní. Četnost tohoto syndromu je několikanásobně menší než u SFSS. Hrozí zejména u dětských příjemců váhové kategorie pod 10 kg. Předějit syndromu velkého štěpu lze jedině pečlivým propočtem CT volumetrie a případnou redukcí parciálních štěpů jater (17,18).

1.4. Možnosti odběru štěpu jater, technické aspekty odběru parciálních štěpů jater, kritéria dárce jater

1.4.1 Odběr parciálních štěpů jater od kadaverozního dárce

1.4.1.1. Redukovaný štěp jater

Dva hlavní faktory vedly postupně k nedostatku vhodných štěpů jater pro dětské příjemce a zvyšující se mortalitě na čekací listině. Byla to koncentrace jaterních onemocnění u nejmenších pacientů s věkem pod 2 roky a nutnost dodržet poměr velikosti dárce a příjemce štěpu jater (19).

Prvním krokem, který řešil tuto nepříznivou situaci, byla technika redukce štěpu jater. In vivo nebo později ex situ redukce jater umožňuje zmenšit štěp jater na požadovanou velikost. První transplantace tohoto typu byly provedené v polovině 80tých let Bismuthem a Broelschem. Tato technika umožnila utilizaci velkých štěpů u dospělých dárců a jejich použití posunula i pro dětské příjemce. Výsledkem byla redukce mortality příjemců na čekací listině. Přežití příjemců po transplantaci jater bylo stejné ve srovnání s transplantacemi celých jater. Štěp jater se skládal z levých laterálních segmentů (S 2+3) nebo z levého laloku jater (S 2,3,4). Pravá část jater nebyla používána, protože byla příliš velká (20,21,22,23).

1.4.1.2. Split jater

Nicméně docházelo ke kompetici mezi dospělými a dětskými čekateli na transplantaci jater a také se nezvyšoval celkový počet transplantací jater. Pro změnu narůstala čekací doba a mortalita u dospělých pacientů. Na konci 80tých let poprvé splitoval štěp jater Pichlmayer. (24,25). To umožnilo saturovat dva příjemce jater. Štěp jater byl rozdělený na dvě funkční části mezi dětského příjemce a dospělého. Dospělému byla transplantovaná pravá polovina jater, která se u techniky redukce nepoužila. Tak jako u každého začátku nového programu, výsledky přežití štěpů a příjemců byly o 20% nižší ve srovnání s transplantacemi celých jater (26). Po počátečních obtížích a zvládnutí chirurgické techniky se výsledky v polovině 90tých let začaly přibližovat výsledkům kadaverózních transplantací celého štěpu. Při technice ex situ splitu štěpu jater docházelo k prodloužení studené ischémie a dlouhému manipulačnímu času u štěpu, které vedly ke zhoršeným výsledkům v důsledku ischemicko reperfuze poškození. Proto Broelsch a Busuttill zavedli techniku in situ splitu během multiorgánového odběru (27). Tato technika vyžaduje zkušený odběrový tým a ideálně provedení na operačních sálech kmenového transplantačního pracoviště, které bude provádět následnou transplantaci jater. Výhodou je redukce studené ischémie, preciznější disekce hilových struktur (hlavně tepenných a žlučových), menší manipulaci se štěpem, ohnutí štěpu a lepší ošetření resekční plochy než u ex situ techniky, což vede k menšímu krvácení během reperfuze štěpu při transplantaci a menšímu riziku dysfunkce štěpu (28).

Současné výsledky z transplantačních databází ukazují, že pouze 10% dárců splňujících kritéria pro splitování jater, bylo ve skutečnosti splitováno (29). Je to způsobeno pravděpodobně výsledky studií, které ukazovaly na horší výsledky splitovaných štěpů. Split jater vycházel 1,5-2,5x rizikovější ve srovnání s výsledky transplantací celých jater. Autoři některých studií poukázali také na nepřiměřené riziko u pokročilých pacientů (MELD skóre nad 25, UNOS status 1a) nebo některých diagnóz (hepatocelulární karcinom), transplantovaných splitovaným štěpem jater (29,30,31,32).

V poslední době se ale objevují studie, které ukazují zlepšené výsledky splitovaných štěpů jater. Výsledky přežití pacientů i štěpů jsou podobné ve srovnání s transplantacemi celých jater. Počet transplantací provedených splitovaným štěpem se však stále nezvyšuje (33).

U dětských příjemců byla a je situace alokací splitovaných štěpů a jejich výsledků podobná. V začátcích programu transplantací jater stoupla mortalita dětských čekatelů na listině až na desítky procent. U dětí také nejvíce narůstá morbidita v závislosti na čekací době k transplantaci. Odběry jater od žijících dárců problém pomohly řešit pouze částečně, transplantace těchto štěpů tvoří pouze 10%

dětských transplantací. Od roku 2002 se počet parciálních štěpů k transplantaci u dětských příjemců zvýšil asi 8 krát a tyto štěpy tvoří až třetinu všech transplantací. Protože jak již bylo řečeno výše, splity tvoří pouze 10% odebraných štěpů ze všech odběrů, kde by dárce vyhovoval kritériím, nabízí se zde další možnost k rozšíření nabídky. Zkrácení čekací doby na transplantaci u dětí by mělo snížit jejich morbiditu a mortalitu po transplantaci (34,35,36,37).

Důvody proč tomu tak není, jsou podobné jako u transplantací splitovaným štěpem u dospělých. Podle některých studií je použití splitovaných štěpu u nejmenších příjemců do dvou let zatíženou větší morbiditou a mortalitou. U starších dětí se toto riziko ve srovnání s celým štěpem jater nevyskytuje. Teprve nedávné studie hodnotí v multivariální analýze rizika transplantace parciálním štěpem. Výsledkem je potvrzení horších výsledků v období 1995-2000 pro parciální štěpy. V dalších letech jsou výsledky transplantací jater parciálními štěpy srovnatelné s transplantacemi celých štěpů (33,38).

1.4.1.3. Odběr jater od žijícího dárce

Zvládnutí techniky splitu také umožnilo odebrat část jater od žijících dárců. To znamenalo další rozšíření nabídky vhodných dárců jater a zkrácení čekací doby zejména u nejmenších pacientů. V asijských zemích, kde není tradičně možný odběr jater z kadaverózních dárců se smrtí mozku, odběr jater od žijících dárců umožnil nastartovat transplantační program u dospělých pacientů. První transplantace jater od žijícího dárce byla provedena v roce 1987 Raiou v Brazílii. Tento pokus byl neúspěšný. První úspěšná transplantace jater byla provedena Strongem v Austrálii v roce 1989 (39). Následně transplantoval játra od žijícího dárce Nagasue v Japonsku a Broelsch v Chicagu. Odběry a transplantace levých laterálních segmentů nebo levého laloku větším dětem a dospělým byly zatíženy rizikem vzniku SFSS. V Kyotu a Hong Kongu vyvinuli pro tyto větší příjemce techniku odběru a transplantace pravého laloku. První výkony byly provedené v polovině 90tých let v Kyotu u dítěte a v Hong Kongu u dospělého.

Odběr jater od žijícího dárce nastolil etické a technické problémy, které bylo potřeba vyřešit. Při odběru jater od žijícího dárce na sebe naráží princip lékaře primárně nepoškodit s pacientovou touhou pomoci blízkému člověku. Vůle pomoci darováním jater je asi největší ve vztahu rodič - dítě. Přání dárce, jeho dobrý úmysl a maximální snaha lékaře neznamená, že indikovaný výkon bude úplně bez rizik vyplývajících z anestezie a chirurgického výkonu. Odměna pro dárce je hlavně psychologická a to pouze tehdy, pokud transplantační výkon bude úspěšný. S rozšiřujícím se spektrem jaterních onemocnění přibývají také etické otázky, zda umožnit dárce jater pomoci blízkým trpícím onemocnění s nepříznivou potransplantační prognózou. Jedná se o pacienty indikované k transplantaci jater pro malignitu. V tomto případě k rozhodnutí zůstává otázka, zda se v případě transplantací jater od žijících dárců držet Milánských kritérií (pevně stanovená kritéria velikosti a množství tumorů v játrech), nebo zda kritéria uvolnit. Existují pevně stanovené špatné prognostické faktory pro druhý případ. Jsou to vyšší věk (nad 60 let), MELD nad 22 a hladina SFP nad 400 ng/ml (40,41,42).

Základem správného rozhodnutí dárce orgánu je jeho plná informovanost o komplikacích plánovaného výkonu. Na základě těchto informací se dárce musí dobrovolně rozhodnout, zda tato rizika podstoupí.

V současné době jsou k dispozici počty komplikací u žijících dárců jater. Morbidita se pohybuje v rozmezí 30-40% v závislosti na typu odebraného štěpu

jater. Nejčastější komplikací jsou biliární leaky a stenózy extrahepatálních cest. Jejich výskyt se udává v rozmezí 5-10%. Léčba je většinou endoskopická nebo perkutánní se zavedením stentu (43,44). Dárce pravého laloku má asi o 10% vyšší riziko vzniku chirurgické komplikace ve srovnání s dárci levého laloku. Je to způsobeno delším časem operace, větší resekcí plochou jater s obtížnější preparací v hilu, menším objemem ponechaných jater, která mohou být dysfunkční třeba v důsledku steatózy. V případě odběru jater pro dospělého příjemce může být rizikovým faktorem i vyšší věk dárce ve srovnání s transplantací v kombinaci rodič-dítě (45,46).

Problémem přesnějšího hodnocení výsledků odběrů jater od žijících dárců může být neochota referovat o komplikacích. Markantní je to v případě mortality, kdy se často zprávy šíří kuloárně. Mortalita se udává v rozmezí 0,3-0,5%. Mimo úmrtí je publikovaný případ 3 pacientů, původně dárců jater, kteří museli být transplantováni. Asi 25% pacientů udává pokles ve finančních příjmech (47,48).

Pokud pomineme výše zmíněné kontroverzní problémy, poskytuje odběr jater od žijícího dárce následující výhody. Vyšetření dárce, odběr a transplantace se provádí elektivně bez časového stresu. Příjemci se nabízejí zkrácení čekací doby, což je výhodné zejména u některých rizikových skupin pacientů na čekací listině. Mezi ty patří dětské příjemce s věkem pod 2 roky, pacienti s krevní skupinou 0 a pacienti s cholestatickým onemocněním jater. Živý dárce jater je také většinou zdravý člověk mladšího věku a organizace odběru a transplantace umožňuje zkrácení CIT na maximum. Výsledkem je ve většině případů odběr velmi kvalitního štěpu jater.

Kombinace programu splitu jater od dárce jater se smrtí mozku a odběru jater od žijícího dárce poskytuje nejlepší možnost, jak rozšířit nabídku orgánů pro nejmenší příjemce a snížit jejich mortalitu na čekací listině. Odhaduje se, že pokud by byl proveden u poloviny dárců odběr jater splitovaným štěpem, došlo by k eliminaci dětských čekatelů na listině (37).

1.5. Kontraindikace dárce jater, vyšetření dárce

Vyšetření dárce se smrtí mozku směřuje především k vyloučení absolutních kontraindikací. Zvažujeme nejen absolutní, ale i fyziologický (biologický) věk pacienta. V anamnéze kromě standardních otázek pátráme zejména po malignitách, abúzu alkoholu a jiných drog. Mezi absolutní kontraindikace patří malignita v recentním období, vyjma některých karcinomů in situ, hepatopatie detekovaná laboratorními testy, sepse, virové hepatitidy a HIV. Z relativních kontraindikací zvažujeme především rizikové faktory, které by mohly negativně ovlivnit výsledek transplantace. Zde je potřeba zmínit věk dárce nad 40-50 let, steatózu jater nad 30%, CIT nad 12 hodin, hemodynamickou nestabilitu, délku umělé plicní ventilace nad 7-10 dní. Velikost štěpu zvažujeme s ohledem na pohlaví dárce a BMI měřením obvodu hrudníku. Pokud to čas a logistika dovolí, provádíme v případě odběru parciálních štěpů a odběru jater od žijícího dárce CT volumometrii. Pokud na CT vyšetření žijícího dárce bude steatóza, dárce užíval alkohol, laboratorně se vyskytla hyperlipidémie nebo je obézní, indikujeme biopsii jater. U odběru jater od dárce se smrtí mozku se musíme spolehnout na zkušenost odběrového týmu a jeho zhodnocení makroskopie štěpu jater během odběru. Psychiatrické vyšetření by mělo být provedeno u samaritánských dárců k vyloučení jiných důvodů darování jater. Vyšetřovací protokol našeho pracoviště pro žijící dárce je shrnutý v Tab. 3.

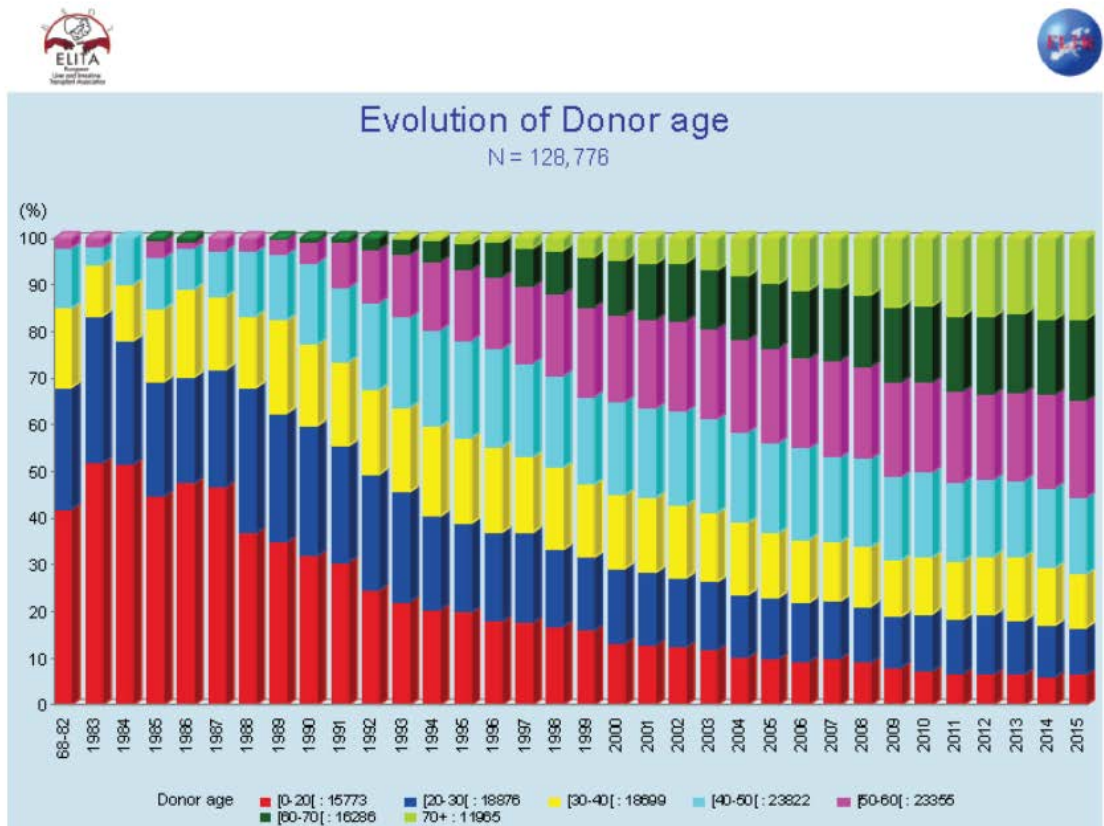
Tabulka 3: Protokol vyšetření živého dárce našeho pracoviště

PROTOKOL VYŠETŘENÍ ŽIVÉHO DÁRCE JATER
1) první vyšetření chirurgem - vysvětlení principů dárcovství, rizik, očekávaných výsledků
2) laboratorní vyšetření: Biochemie: Na, K, Cl, Ca, Mg, Fe, urea, kreatinin, bilirubin celkový + přímý, AST, ALT, ALP, GMT, CHE, S- AMS, LD, celková bílkovina, albumin, kyselina močová, glykemie, CRP, Ferritin, ceruloplasmin, alfa-1-antitrypsin, cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy, AFP, CEA, CA 19-9, PSA (u mužů nad 40let) markery virových hepatitid: HAV: total anti- HAV, HBV: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, total anti-HBc, IgM anti-HBc HCV: anti-HCV, HEV: anti -HEV IgM, total (LabRequest – obrazovka 81, metoda 7, 8), anti-HIV Hematologické a koagulační vyšetření: KO + dif., QUICK, APTT, fibrinogen, antitrombin Imunologie: RRR, TPL, CMV, EBV, HSV krevní skupina – TN, TRF Moč: Moč CH+S EKG
3) Zobrazovací metody: I. Sonografie: břicha (objednat žádankou v Zlatokop, 1.3135, IKEM 2p.) II. RTG vyšetření: skiografie hrudníku (objednat žádankou v Zlatokop, 1.3135, IKEM 2p.) III. MRCP (l. 3043) IV. CT břicha, CTA jater, volumetrie
4) Psychologické či psychiatrické vyšetření: 5) Speciální vyšetření dle zvážení lékaře: Jaterní biopsie, ECHO aj. anesteziologické konsilium
6) vyšetření hepatologem a souhrnná interní zpráva 7) finální vyšetření chirurgem + indikace/kontraindikace poučení pacienta, vysvětlení výsledků, prezentace CT a MR, informovaný souhlas 8) v případě nepřibuzenského darování je nutné absolvovat do 7 dnů ETICKOU KOMISI

1.6. Statistika dárců a počet transplantací jater u dětských pacientů- údaje evropského registru transplantací jater

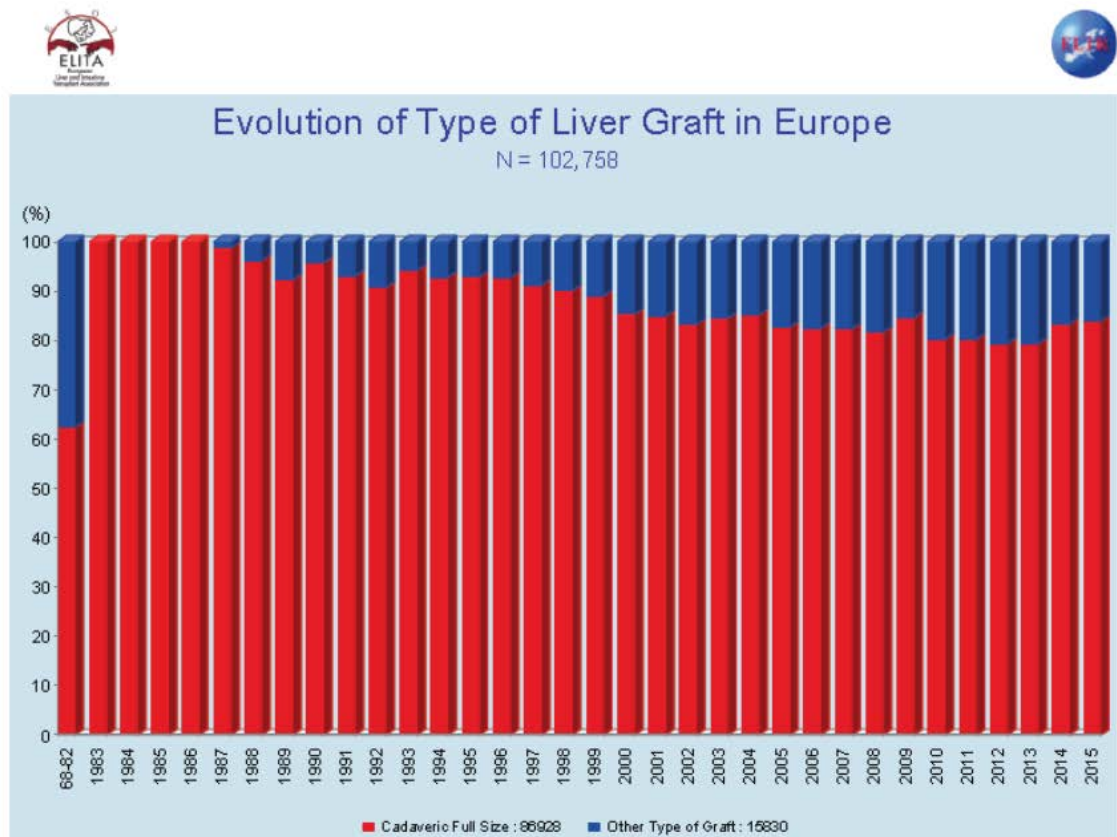
Na následujících grafech prezentuji současný stav dospělých a dětských transplantací jater. Údaje jsou z roku 2015 a získané z Evropského registru transplantací jater (<http://www.eltr.org/>).

Obrázek 1: Trend poklesu počtu dárců nejmladších věkových skupin (do 30 let věku)



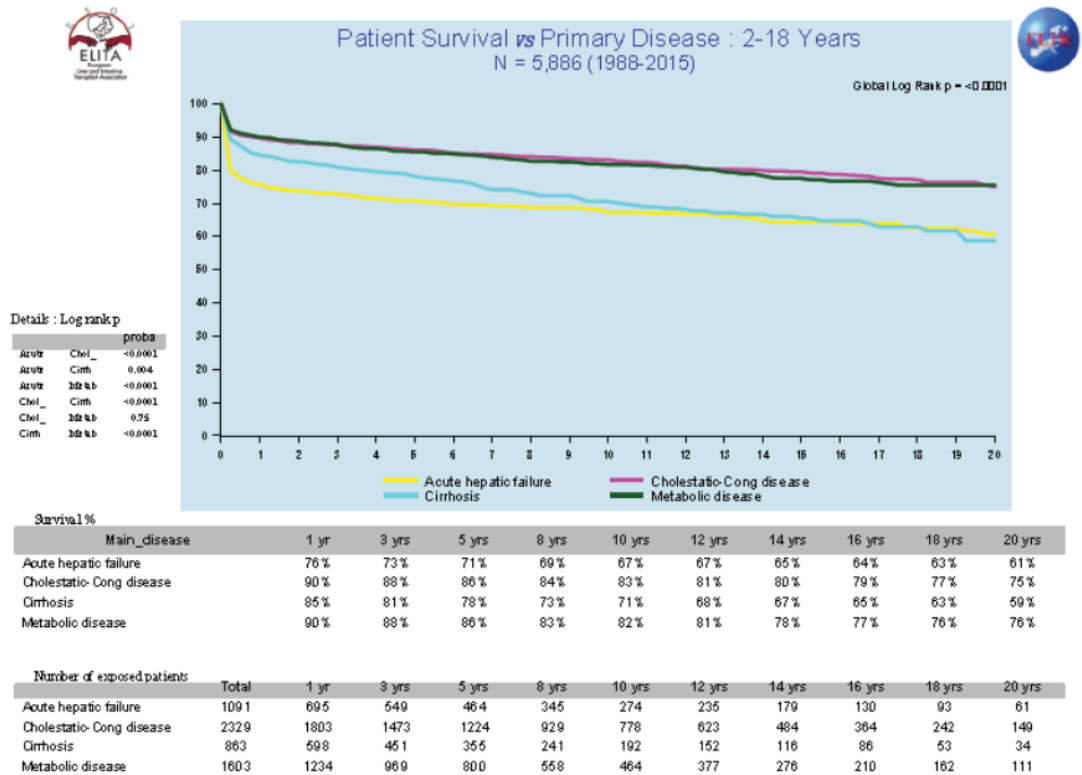
Na tomto grafu je dobře vidět pokles počtu ideálních dárců do 40ti let věku. Celkový počet dárců orgánů je zachovaný díky postupnému uvolňování věkových kritérií a nárůstu počtu dárců ve věku 50 a více let.

Obrázek 2: Zastoupení odběrů celých jater a parciálních štěpů



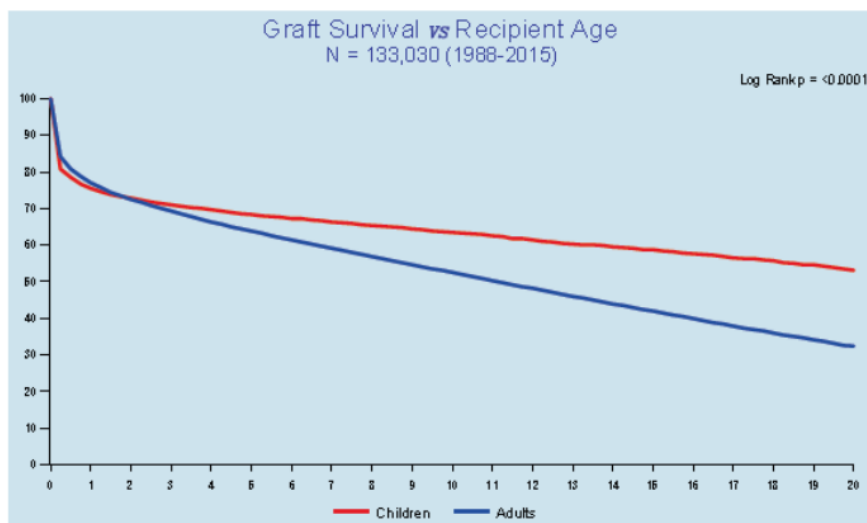
V jednotlivých letech pouze 5-15% transplantací jater je na evropských pracovištích provedených pomocí parciálních štěpů (redukovaných a splitovaných).

Obrázek 3: Přežití pacientů s ohledem na typ onemocnění jater



Nejlepší výsledek nabízejí transplantace jater provedené pro metabolická a cholestatická onemocnění. Na opačném konci statistických výsledků končí pacienti transplantovaní pro akutní selhání nebo malignitu v terénu cirhózy.

Obrázek 4: Porovnání přežití štěpu jater s ohledem na věk příjemce

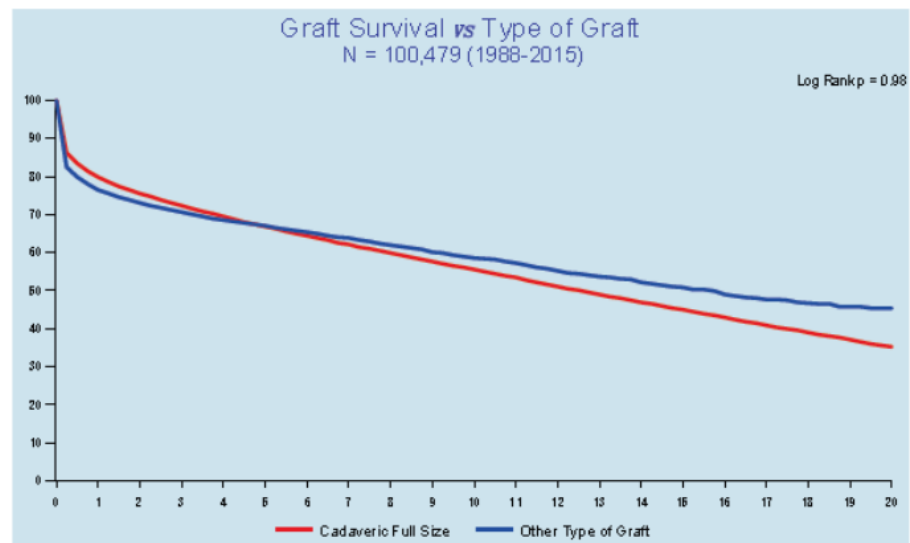


Survival %		adults >= 18ans									
		1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Children		75 %	71 %	68 %	65 %	63 %	61 %	59 %	58 %	56 %	53 %
Adults		77 %	69 %	64 %	57 %	52 %	48 %	44 %	40 %	36 %	32 %

Number of exposed patients											
	Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Children	14221	9056	6934	5511	3905	3136	2434	1852	1348	909	565
Adults	118809	78778	57911	44773	29183	21516	15303	10515	6863	4148	2393

Přežívání pacientů je v prvních 5ti letech po transplantaci jater podobné. Horší výsledky u dospělých v dalších letech jsou dané komplikacemi přidružených onemocnění patřícími k vyššímu věku a rekurencí některých diagnóz indikovaných k transplantaci jater.

Obrázek 5: Porovnání přežití štěpu jater s ohledem na typ štěpu- celý štěp versus ostatní



Survival %

Cadaveric_Full_Size	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Cadaveric Full Size	80 %	72 %	67 %	60 %	55 %	51 %	47 %	43 %	39 %	35 %
Other Type of Graft	76 %	71 %	67 %	62 %	59 %	55 %	52 %	49 %	47 %	45 %

Number of exposed patients

Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Cadaveric	85098	58995	44223	34269	22761	16752	11816	7948	4988	2748
Other Type	15381	9159	6261	4612	2717	1881	1160	670	352	179

Zde je dobře vidět, že parciální štěp jater neznamená vyšší riziko pro jeho rozvoj funkce.

Obrázek 6: Přežití štěpů jater podle typu dárce a štěpu jater

Domino- dárce s familiární amyloidozou, příjemce nad 60 let. Malé riziko projevu onemocnění s ohledem na výhled dožití pacienta

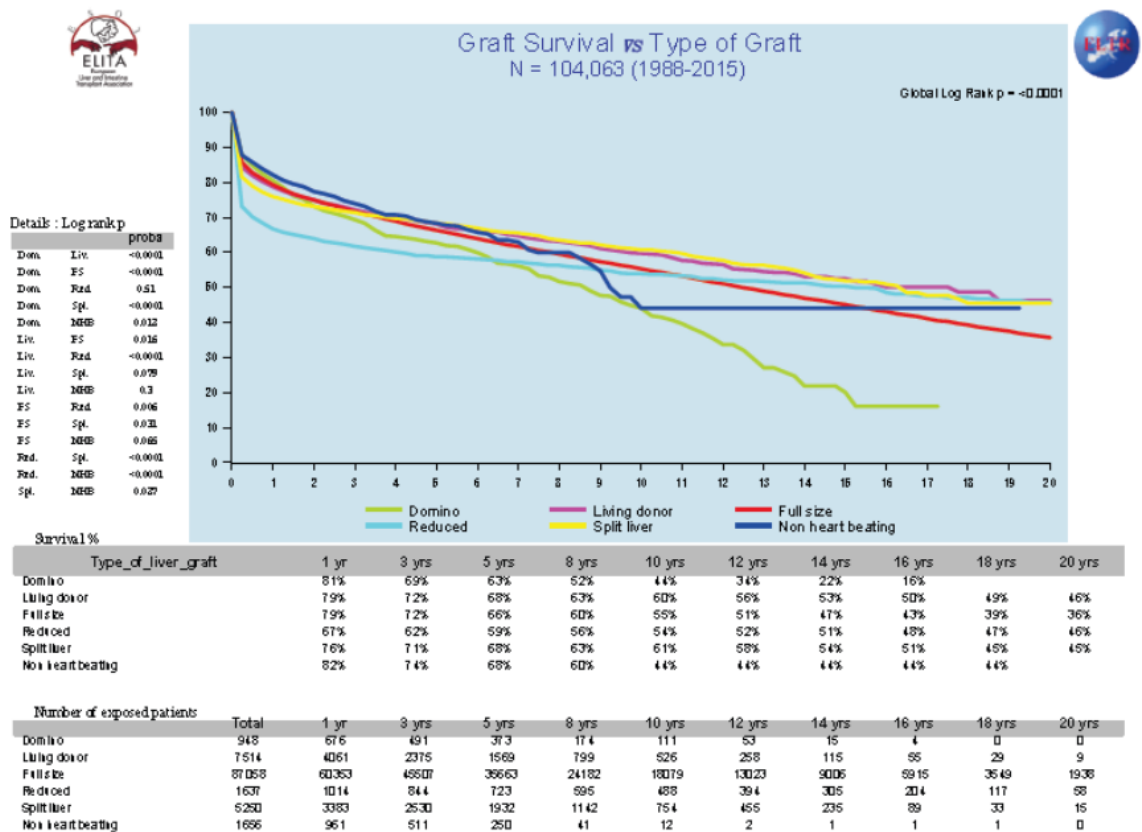
Reduced- redukováný štěp jater

Living donor- žijící dárce jater

Split- splitovaný štěp jater

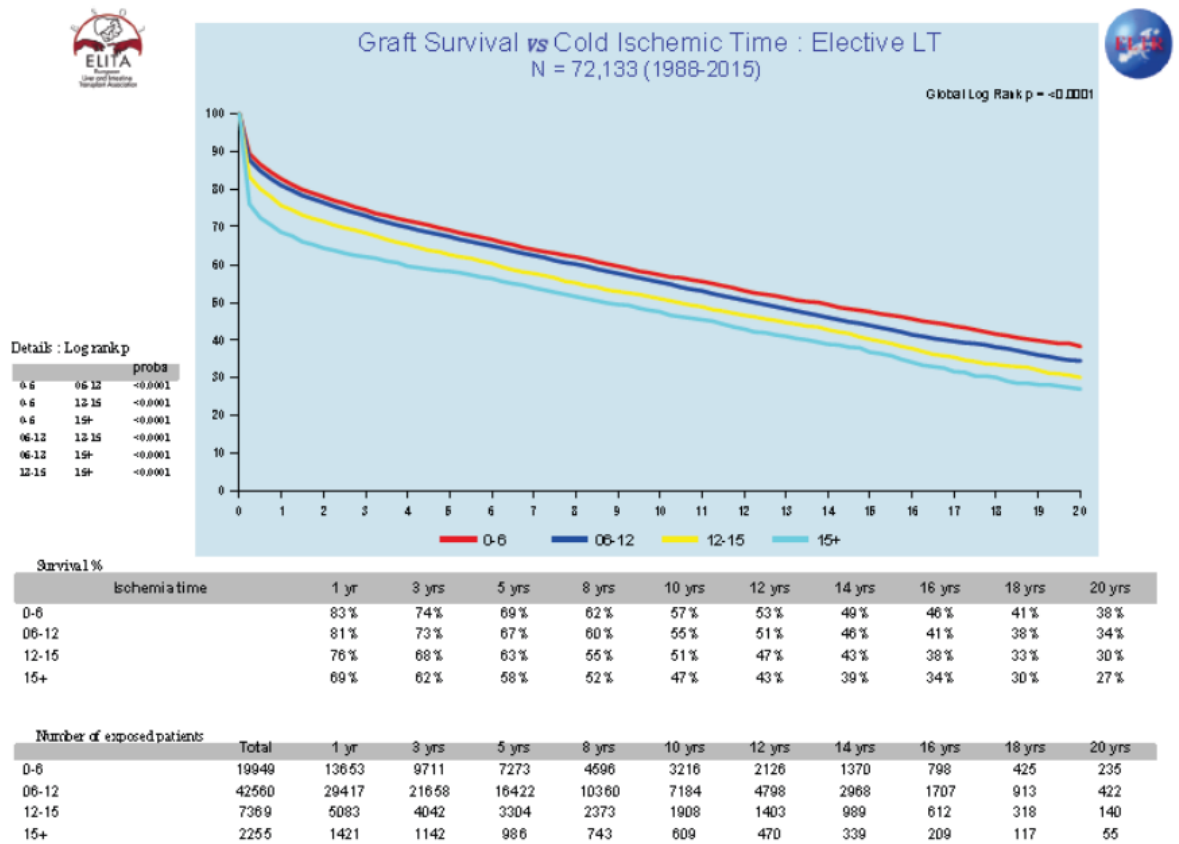
Full size- celý štěp jater

Non heart beating- dárce se smrtí oběhu, štěp má delší teplou ischemii v důsledku hypotenze a srdeční zástavy



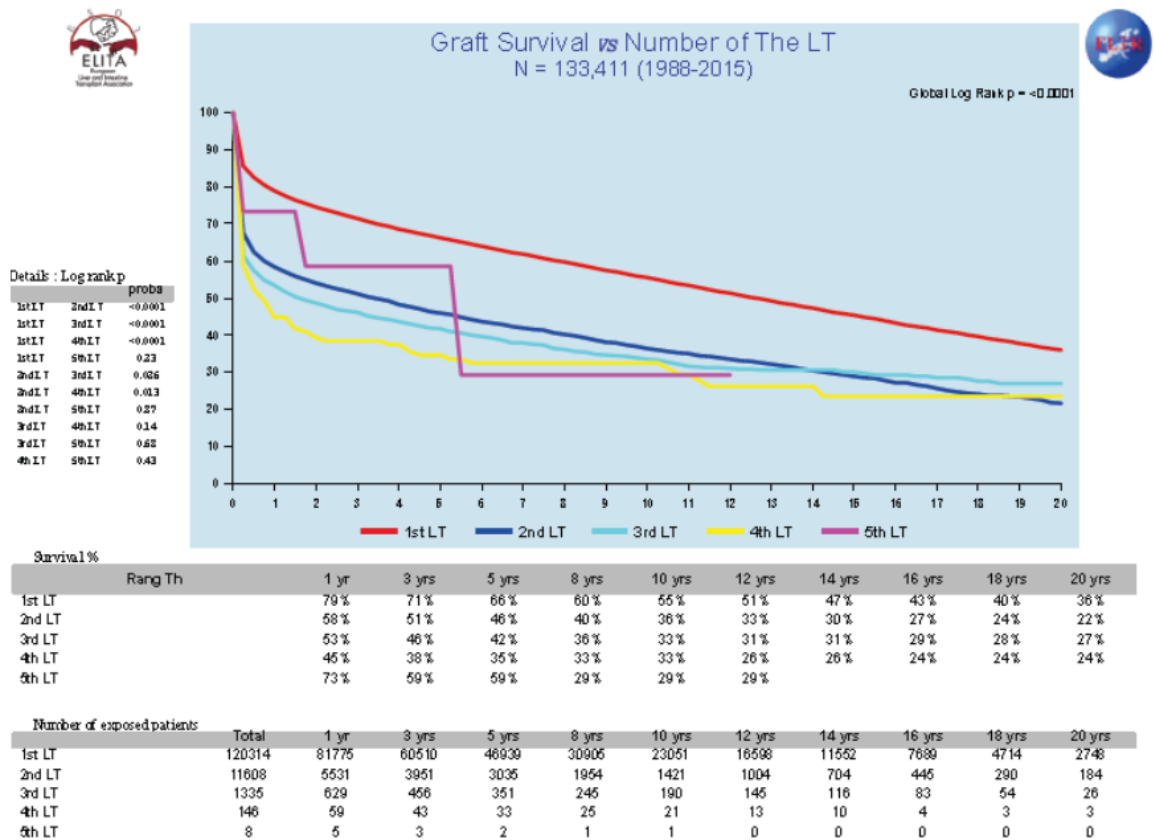
Přežití štěpů jater je podobné s výjimkou jater odebraných během domino transplantace. Zde jsou dlouhodobě horší výsledky dané vyšším věkem příjemců transplantovaných tímto typem štěpu. Dobré výsledky nabízí i transplantace jater odebraných od dárce se smrtí oběhu.

Obrázek 7: Vliv CIT na přežití štěpu jater



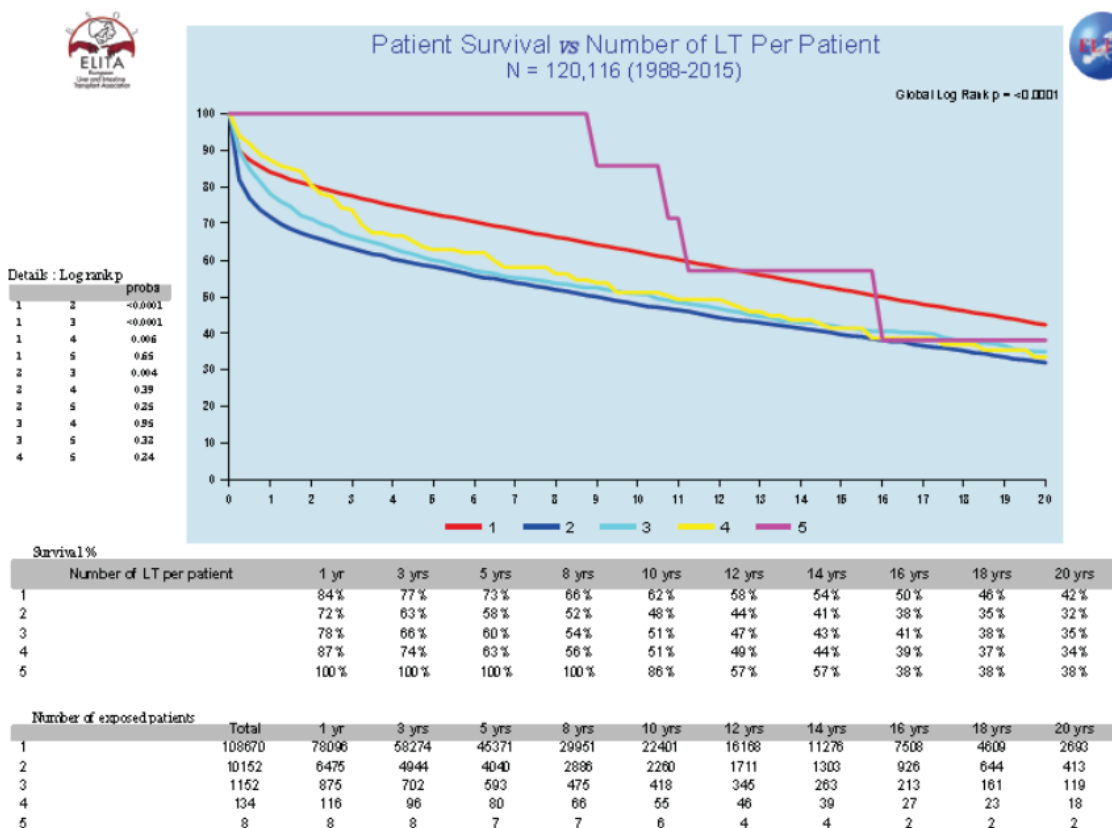
Zde jsou křivky přežití očekávané a delší studená ischemie štěpu jater znamená vyšší riziko jeho selhání.

Obrázek 8: Přežití štěpů s ohledem na počet retransplantací



V případě retransplantací je zde dobře vidět stoupající riziko selhání štěpu jater, které se zvyšuje s počtem provedených retransplantací. Rozdíl a riziko selhání štěpu je nejvyšší v časném potransplantačním období a je to způsobené výskytem chirurgických, infekčních a interních komplikací v prvním roce.

Obrázek 9: Přežití pacientů s ohledem na počet retransplantací



Na přežití pacientů nemá počet transplantací vliv. V případě 4. retransplantace je statistika provedená z velmi malých čísel.

1.7. Operační postup odběru jater

1.7.1 Technika odběru celých jater

Odběr celého štěpu jater začíná střední laparotomií a sternotomií. Preparujeme bifurkaci aorty a dolní duté žíly k zavedení perfuzní kanyly (aorta) a kanyly k odvodu efluátu (VCI). Preparujeme aortu pod bránicí k naložení svorky pro izolaci perfuze pouze pro orgány dutiny břišní. Provedeme cholecystektomii a revidujeme ostatní orgány dutiny břišní určené k odběru. Po přípravě hrudních orgánů k odběru podáme heparin i.v. 25-30 tis. j. Po naložení kranální svorky na aortu pod bránicí a podvazu ilických tepen a. mesenterica inf. spustíme perfuzi ochranným roztokem (Custodiol® HTK Solution). Do dutiny břišní vložíme ledovou tříšť. Po ukončení perfuze explantujeme játra a poté ostatní orgány dutiny břišní určené k transplantaci. Klíčové je rozdělení společného cévního zásobení jater a pankreatu. Pokud to není technicky možné, štěp jater “má přednost” a cévní zásobení pankreatu se musí rekonstruovat. Při explantaci jater musíme dbát na možné anomálie tepenného zásobení. Mezi nejčastější patří levá a. hepatica odstupující z a. gastrica sin. nebo pravá a. hepatica odstupující z a. mesenterica superior. Po explantaci celého štěpu jater tento ještě reperfundujeme ex situ portálním řečištěm.

1.7.2. Technika odběru parciálních štěpů

U parciálních štěpů začínáme operaci stejným přístupem do dutiny břišní, perfuzní kanyly a svorky jsou naložené stejně. Provedeme cholecystektomii a pahýl d. cysticus můžeme ponechat delší k pozdější cholangiografii nebo sondáží pravého či levého žlučovodu. Rozdíl spočívá v preparaci jaterních žil a hilových struktur jater. Preparujeme v. portae a. hepatica a jejich větvení. Obcházíme společný žlučovod, který dále nepreparujeme, abychom ho nezbavili cévního zásobení. Preparujeme pravou, případně levou jaterní žílu. V případě celého splitu jater na pravou a levou část si ozřejmíme resekční linii krátkým zasvorkováním pravé porty, pravé jaterní žíly a. hepatica l. dx. Pokud splitujeme játra na levý laterální segment, není nutné játra přechodně ischemizovat, protože resekční linie běží vpravo od ligamentum falciforme.

Odběr jater od žijícího dárce je technicky podobný splitu. Největší riziko peroperačních a pooperačních komplikací je při odběru pravého laloku. Mortalita a morbidita je téměř dvojnásobná ve srovnání s odběrem levého laloku. Nejméně komplikací se vyskytuje při odběru levého laterálního segmentu. Při odběru pravého laloku je také potřeba velmi přesně zvážit regenerační schopnost zbývajících jater. Proto také na některých pracovištích nahrazují odběr pravého laloku od žijícího dárce splitem jater od dárce se smrtí mozku.

1.8. Kategorizace pokročilosti jaterního onemocnění u dětí a dospělých, skorovací systémy

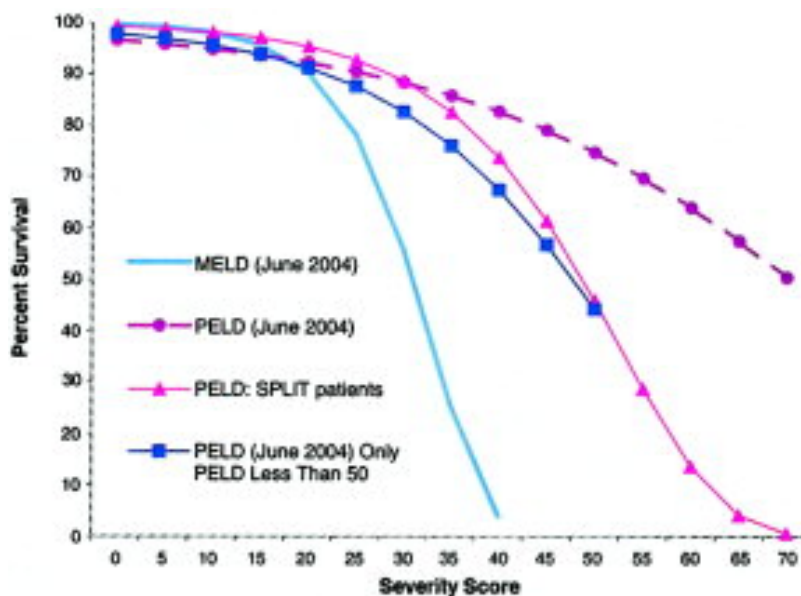
S přibývajícím počtem pacientů na čekací listině k transplantaci jater bylo stále zřejmější, že zohlednění délky čekací doby není předpokladem férovosti alokace štěpu jater. Pokročilost jaterního onemocnění se zprvu hodnotila podle Child-Turcotte-Pugh klasifikace. Dalším stupněm bylo uvedení MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skóre. Tento index vznikl původně jako model umožňující stanovení krátkodobé mortality u pacientů před zavedením transjugulárního intrahepatálního portosystémového zkratu. MELD se stanovuje vzorcem $MELD = 3.8 * \log_e(\text{bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 9.6 * \log_e(\text{creatinine [mg/dL]}) + 6.4 * (\text{etiologie: } 0 - \text{cholestatické, alkoholické, } 1 - \text{ostatní})$. Hodnoty MELD se počítají pro pacienty starší 12ti let a pohybují se v rozmezí od 6 (málo nemocní) do 40 (velmi těžce nemocní). Po ověření jeho přesnosti se MELD začal používat ke stanovení krátkodobé mortality na čekací listině transplantace jater.

MELD skóre nebylo vhodné pro kategorizaci všech pacientů. S rozšířením spektra transplantovatelných diagnóz vyšlo najevo, že někteří pacienti mají nepokročilé jaterní onemocnění a malou predikovanou krátkodobou mortalitu na čekací listině, ale charakter onemocnění hrozí vznikem fatálních komplikací při progresi. Proto byly některé diagnózy vyjmuty z kategorizace MELD a pacienti jsou zařazeni a transplantováni na základě výjimky z MELD. Týká se to hlavně těchto diagnóz jaterního onemocnění: hepatocelulární karcinom (HCC), hepatopulmonální syndrom (HPS), familiární amyloidoza a primární hyperoxalurie, cholangiokarcinom, cystická fibroza, familiární amyloidová neuropatie a portopulmonální syndrom. Vyjma HCC jsou ovšem výsledky přežívání, zejména u malignit transplantovaných na základě výjimky, nejisté (49,50,51).

Organizace United network for organ sharing (UNOS) zná dvě urgencye, které pacientům dají výjimku z MELD skóre. Je to kategorie 1a pro dospělé a týká se nemocných s očekávaným přežitím v řádu hodin až dnů. Kategorie 1b je podobná, určená pro dětské příjemce na čekací listině. Počet pacientů s touto výjimkou tvoří méně než 1% zařazených (www.unos.org).

Pro děti mladší 12 let je určený podobný skorovací systém- PELD (Pediatric end-stage liver disease). Vzorec pro výpočet PELD skóre je $PELD = 10 * ((0.480 * \ln(\text{Bilirubin})) + (1.857 * \ln(\text{INR})) - (0.687 * \ln(\text{Albumin}))) + \text{růstový faktor} + \text{věk}$. Ve srovnání s MELD započítává ještě zpomalení růstové křivky a případně věk pod 1 rok. Jak ukazuje Obr. 10, oproti očekávání křivka PELD nekopíruje křivku MELD pro čekatelé na transplantaci jater a dětské příjemci měli predikovanou mnohem menší mortalitu na čekací listině.

Obrázek 10: Očekávané přežití pacientů s ohledem na PELD a MELD skóre



Proto byly provedeny následující opatření v alokacích štěpů jater pro dětské příjemce: 1. PELD skóre nebude omezené spodní ani horní absolutní hodnotou. 2. Vyšší urgencye pro dětské příjemce ve velmi těžkém stavu bude zachována. 3. Dárci jater pod 18 let budou přednostně alokováni pro dětské příjemce jater. 4. Regionální alokační kritéria mohou být změněna pro pacienty, u nichž PELD nebo MELD nevyjadřuje možnost úmrtí na čekací listině dostatečně ve srovnání s klinickým stavem. PELD skóre slouží dobře k predikci mortality pacientů na čekací listině a nelze ho použít k odhadu výsledků v potransplantačním období (52,53).

1.9. Alokace štěpů IKEM

Zařazení na čekací listinu pro transplantaci jater probíhá na základě multidisciplinárního konsensu. Pokročilost jaterního onemocnění a urgencye na čekací listině je určena pomocí Child-Pugh a MELD/PELD skóre. Urgence pořadí na čekací listině jsou následující:

0 - dočasně vyřazen

1 - doma

2 - nestabilní doma, hospitalizován na standardním oddělení

3 - hospitalizován na jednotce intenzivní péče

4 - urgentní

Děťští příjemci pro transplantaci jater dostávají automaticky při zařazení na čekací listinu urgenci 3 bez ohledu na klinický stav.

Výběr příjemce a alokace štěpů pro příjemce jater probíhá podle interní směrnice IKEM:

Výběr příjemce z čekací listiny programu transplantace jater IKEM

Výběr nemocných z čekací listiny na transplantaci jater se řídí 2 základními pravidly, pravidlem utility a pravidlem spravedlnosti. Principem prvního je maximálně využít potenciál dárce ve prospěch nemocných programu transplantace jater (tj. docílení co možná nejlepšího a kvalitního přežívání maximálního počtu nemocných zvažovaných k transplantaci jater). Druhý princip má zajistit všem čekatelům z čekací listiny podobnou pravděpodobnost přežití, tj. získání štěpu v závislosti na ohrožení závažností jaterního onemocnění a délce čekání na dárcovský orgán).

Postup při výběru nemocných z čekací listiny programu transplantace jater IKEM:

1) Vedoucí lékař lůžkového oddělení KH IKEM¹⁾ v pracovní době, sloužící lékař KH IKEM²⁾ v době od 15:30 do 07:30 společně s transplantačním chirurgem³⁾ vybírají nejvhodnějšího kandidáta z aktuální čekací listiny programu transplantace jater⁴⁾. Řídí se následujícími „standardními“ výběrovými kritérii:

a) stejnoskupinovitost v systému AB0, nebo kompatibilita v případě, že podle výběrových kritérií není nalezen vhodný stejnoskupinový příjemce,

b) poměr váhy a velikosti dárce a příjemce - posoudí chirurg. Orientačně platí, že dárce nemá být těžší o více než 15% váhy příjemce a lehčí o více než 50% váhy příjemce,

c) urgencye (1-4), přednost má nemocný s vyšší urgencí. Ze závažných důvodů, zejména v případech nemocných s nejvyššími stupni urgencye (4 v mimořádných případech 3) je možno použít štěp od AB0 inkompatibilního dárce v souladu s protokolem pro transplantaci jater s použitím inkompatibilního štěpu,

d) délka čekání na čekací listině programu transplantace jater IKEM (přednost má pacient zařazený dříve).

2) každé nabídce štěpu provede lékař vykonávající službu na KH IKEM zápis do formuláře „Záznam o alokaci jaterního štěpu v programu transplantace jater IKEM“, kde uvede důvod odmítnutí štěpu v případě nevyužití nabídky. Bude-li nabídka využita a nemohly být při výběru respektovány zásady uvedené v odstavci 1, uvede po dohodě s chirurgem důvody. Tyto důvody mohou být medicínské,

technické nebo organizační povahy- například nedosažitelnost nemocného, nově zjištěná změna stavu nemocného, obava z nepoměru velikostí dárce a příjemce či jiné technické důvody, časová tíseň ale i z medicínského hlediska zřetelně nevhodný vztah dárce a příjemce vybraného podle výše uvedených kritérií. Tyto důvody musí být objektivní, dokumentovatelné a všeobecně akceptovatelné. Formulář podepsaný chirurgem a hepatologem bude uchován na KH IKEM (klinické koordinátorky) a TC (paní Kočová). O výběru mimo kritéria uvedená v odstavci 1 podají vybírající zprávu na nejbližší indikační poradě programu transplantace jater.

3) dodatek 6/2014: V případě alokace více příjemců nemohou být voláni k Tx jako NÁHRADNÍ PŘÍJEMCI pacienti zařazení k LTx a zároveň **alotransplantaci ostrůvků** (nelze potom alokovat pankreas).

Vysvětlivky a dodatky:

Příklady medicínských důvodů nedodržení „standardních“ pravidel výběru:

- a) Dárce ideální k provedení splitu nebo redukce. V tom případě lze dárce použít pro malého příjemce zařazeného na čekací listinu bez ohledu na pořadí za předpokladu, že na čekací listině není příjemce splňující standardní alokační kritéria bezprostředně ohrožený (urgence III nebo IV) tímto rozhodnutím.
- b) Dárce (štěp) se zvýšeným rizikem (vysoký věk, dlouhá doba na ventilátoru, laboratorní parametry) nebude alokován pro příjemce s očekávaným dlouhodobým přežitím s nízkým rizikem úmrtí při delším čekání na listině (např. mladý příjemce s PSC)
- c) Štěpy od dárce staršího 55 let nebudou použity pro pacienty HCV pozitivní bez HCC nebo s malým HCC, kteří nejsou bezprostředně ohroženi delším čekáním.

1.10. Vyšetření dětského pacienta před transplantací jater

Diagnostické vyšetření dítěte se primárně zaměřuje na stanovení základního nemocnění, komorbidity a možné kontraindikace výkonu. Předtransplantační vyšetření by mělo zahrnovat klinické hodnocení stavu pacienta, výsledky laboratorních vyšetření a zobrazovacích metod, návrh nutriční podpory, chirurgickou předtransplantační anamnézu. Nedílnou součástí je stanovení sociálních a psychologických faktorů vyskytujících se v rámci rodiny. Hepatologické vyšetření a léčba se zaměřuje na stanovení základního onemocnění a komplikace spojené s onemocněním jater (ascites, svědění, portální hypertenze, podvýživa, hypovitaminózy, selhání ostatních orgánů a zpoždění psychomotorického růstu).

U pacientů s cirhozou jater je vznik ascitu výsledkem portální hypertenze, vazodilatace, hypoalbuminémie a hyperaldosteronismu. Léčba ascitu by měla být zahájena při malé kvalitě života a hrozících komplikacích. U velkého objemu ascitu nebo tenzního ascitu hrozí zejména hypoventilace, vznik plicních infekcí a rozvoj selhání ledvin. Počáteční léčba zahrnuje spironolakton a omezení příjmu soli ve stravě. Agresivní aplikace diuretik může urychlit vznik hepatorenálního syndromu. Podávání albuminu zlepšuje odpověď na diuretickou léčbu. Punkce ascitu nebo zavedení transjugulárního intrahepatálního portosystémového zkratu (TIPS) jsou indikované u rezistentního ascitu. Měla by být vyloučená i jiná možnost produkce ascitické tekutiny, zejména bakteriální peritonitida a tromboza v. portae.

1.10.1. Podpora výživy

Děti s chronickým onemocněním jater potřebují k dosažení adekvátního růstu o 20-80% více kalorií ve srovnání se zdravými dětmi. Zvýšené kalorické požadavky vyplývají z hypermetabolického stavu spojeného s malabsorpcí. Kvalitní nutriční

podpora před transplantací jater zlepšuje přežívání pacienta a štěpu. U pacientů s cholestatickým onemocněním jsou preferované triglyceridy se středním řetězcem a s přísávkem vitamínů rozpustných v tucích. Nadměrný příjem těchto triglyceridů může vést k nedostatku esenciálních mastných kyselin. U pacientů s normální hladinou a metabolismem dusíkatých látek není potřeba omezovat příjem bílkovin. Zavedení nazogastrické nebo jejunální sondy je nezbytné u nedostatečného perorálního příjmu. Monitorace kalorického příjmu je vhodná i po transplantaci jater. Uvádí se, že zhruba 15% dětí je po transplantaci jater obezích. Obezita po transplantaci jater je rizikovým faktorem zvyšujícím dlouhodobou mortalitu příjemců (54,55,56,57,58).

1.10.2. Kardiopulmonální vyšetření

Až 70% dětí s biliární atrezií, Alagillovým syndromem nebo poruchami ukládání glykogenu může mít kardiomyopatii. Hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenze jsou rizikové faktory vyplývající ze zkratů portálního a plicního řečiště, které negativně ovlivňují přežití pacientů před a po transplantaci jater. K dalšímu vyšetřování by kromě vzhledu pacienta a klinických obtíží měla být indikována každá hypoxemie pod 97%, měřená v sedu nebo ve stoje. U pacientů s cystickou fibrózou plicní vyšetření se stanovením expiračního objemu a vitální kapacity může pomoci predikovat přežití pacienta. Katetrizace srdce ke stanovení závažnosti portopulmonální hypertenze by měla být provedena u pacientů se systolickým tlakem pravé komory nad 50 mm Hg (59,60,61,62,63,64).

1.10.3. Vyšetření renálních funkcí

Nedostatečnost funkce ledvin, která by byla indikována ke kombinované transplantaci jater a ledvin je méně častá u dětí ve srovnání s dospělými pacienty. Závažnost renální dysfunkce u dětí s chronickým onemocněním jater je velmi variabilní. Například děti s biliární atrezií mají dobrou funkci ledvin před a po transplantaci jater, zatímco pacienti s tyrosinemií mohou mít glomerulární filtraci omezenou pod 55 ml/min /1,73 m². Poškození ledvin je u dětí spojené s primární hyperoxalurií, kongenitální jaterní fibrózou a methylmalonovou acidemií. K úpravě snížené funkce ledviny dochází po transplantaci jater u dětí s metabolickými vadami, deficitu alfa-1-antitrypsinu a Alagillova syndromu. Vyšší riziko poškození ledvin způsobené kalcineurinovými inhibitory je pozorované v souvislosti s genetickými polymorfismy v ABCB1 genu. Pro děti s akutním poškozením ledvin lze k odhadu stupně poškození použít upravený RIFLE model (Risk for renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of the kidney, Loss of kidney function, and Endstage renal disease) (65,66,67,68,69,70).

Z dalších vyšetření je třeba udělat zubní vyšetření k vyloučení fokusu infekce, psychosociální a neurologické vyšetření. Podle klinického stavu pacienta je vhodné dokončit plánovaně nebo akcelerovaně očkování odpovídající věku. U velmi mladých pacientů-novorozenců je nutné očkovat členy rodiny.

1.11. Onemocnění jater u dětí indikované k transplantaci

Nejběžnější indikace k transplantaci jater u dětí shrnuje Tab. 4 (71)

Tabulka 4: Indikace k transplantaci jater u dětí

1.	Fulminantní selhání jater
2.	Necholestatické onemocnění Virové a autoimunitní cirhozy Kryptogenní cirhoza
3.	Cholestatické onemocnění jater Biliární atrezie Allagilův syndrom Sekundární biliární cirhoza Cystická fibroza Nesyndromová paucita intrahepatálních žlučovodů
4.	Metabolická onemocnění Deficit α 1-antitrypsinu m. Wilson Tyrozinemie Glykogenozy IV typu Hereditární a neonatální hemochromatoza Nealkoholická steatohepatitida Galaktosemie Protoporfyrurie m.Byler
5.	Tumory Hepatoblastom Hepatocelulární karcinom Epiteloidní hemangioendoteliom
6.	Choroby metabolismu s extrahepatálním orgánovým poškozením Amyloidóza Hyperoxalurie, primární typ 1 Homozygotní familiární hypercholesterolemie Defekty cyklu urey Defekty mitochondriálního dýchacího řetězce
7.	Další Budd Chiariho syndrom
8.	Retransplantace

1.11.1. Akutní selhání jater

Akutní selhání jater u dětí je rychle se rozvíjející se stav, který se liší v etiologii, léčbě a přežití od podobných stavů u dospělých. Pro diagnózu je důležitá absence chronického onemocnění jater, koagulopatie nereagující na parenterální vitamin K a prodloužené INR s nebo bez encefalopatie. Selhání jater ústí velmi rychle do edému mozku a smrti (72). Diagnóza a etiologie se liší v závislosti na věku

pacienta. Mezi nejčastější příčiny jaterního selhání patří hepatitida vyvolaná virem herpes simplex, gestační alloimunní onemocnění jater, autoimunitní hepatitida, akutní otravy (nejčastěji acetaminofen) a m. Wilson u starších dětí. Rozhodnutí pro transplantaci jater komplikuje obtížná predikce přežití u jednotlivých jaterních onemocnění. Skórovací systémy spíše predikují lepší přežití pacientů bez transplantace jater, ale chybí klinická korelace. Chybí také jasné diagnostické možnosti k odhadu nezvratného poškození mozku u pacientů v kritickém stavu a „hraničním“ nálezu na zobrazovacích metodách. Větší šanci mají transplantovaní pacienti s nejasnou diagnózou jaterního selhání (73,74,75,76).

Absolutní kontraindikací k transplantaci u pacientů s akutním selháním je nezvratné multiorgánové selhání, septický stav a ireverzibilní edém mozku s herniací.

1.11.2. Biliární atrezie

Biliární atrezie (BA) je nejčastější onemocnění dětského věku indikované k transplantaci jater. Incidence BA se pohybuje mezi 1:8000 až 1:18 000 živě narozených dětí. Vyšší incidence onemocnění je v asijských zemích, nižší mezi Evropany. Dívky jsou postiženy častěji než chlapci. Počátek onemocnění spadá do období intrauterinního vývoje. Onemocnění má vzácně familiární výskyt. Během intrauterinního vývoje dochází k nedostatečné remodelaci nebo involuci a regresi žlučových kanálků. Tak dochází k jejich úplnému chybění, které je bez další léčby smrtelné do pěti let věku. U nedostatku kanálků se nemocní mohou dožít dospělého věku. Nedostatek žlučových kanálků se vyskytuje také u Alagillova syndromu a je zde spojený s charakteristickým vzhledem, kostními, očními a kardiovaskulárními defekty a symptomy. I když se označuje jako vrozené onemocnění, za možné agens se pokládají virové infekce (reoviry, cytomegaloviry) a ischemická fibrotizace při malformacích a. hepatica. Různé klasifikace ukazují Tab. 5.

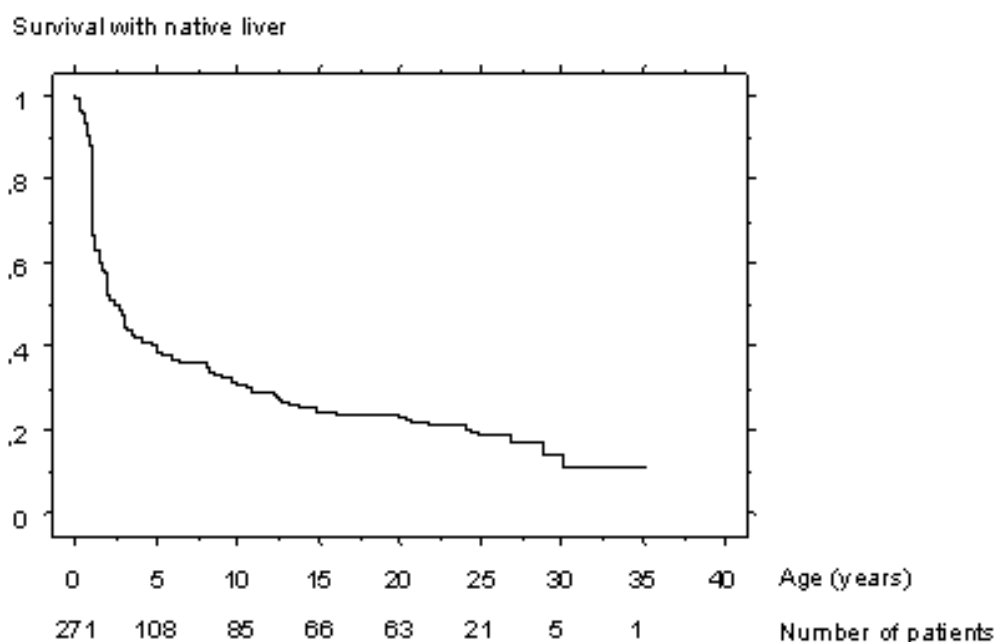
Tabulka 5: Klasifikace biliární atrezie podle lokalizace postižení (<http://asso.orpha.net/OFAVB>)

Francouzská Klasifikace	Frekvence	Popis	Horní úroveň obstrukce	US/UK/Jap Klasifikace
Typ 1	(~3%)	d. choledochus	d. choledochus	Typ 1
Typ 2	(~6%)	Cysty hili dystrofie intrahepatálně	d. hepaticus	Typ 2
Typ 3	(19%)	Průchodný d. cys a choledochus	Porta jater	Typ 2
Typ 4	(72%)	Kompletní extrahepatální atrézie	Porta jater	Typ 3

Onemocnění se může vyskytovat v extrahepatální formě, kdy je izolované postižený d. choledochus nebo hepaticus. Diferenciální diagnóza vyžaduje rychlé vyloučení jiných příčin neonatální cholestázy. Zaměřit se je potřeba na vyloučení

infekčních onemocnění (virových, bakteriálních, toxoplasmozy, syfilis), metabolických (deficitu α 1-antitrypsinu, cystické fibrozy, tyrozinemie, galaktosemie, hereditární fruktosemie a dalších) a strádavých (neonatální hemochromatoza, NiemannovaPickova choroba typu C, Wolmanova choroba). Z genetických syndromů musíme vyloučit Alagillův syndrom a Zellwegerův syndrom. Do diferenciální diagnózy spadá také vyloučení progresivní familiární cholestázy 1.–3. typu, idiopatické neonatální hepatitidy, nesyndromatické hypoplazie žlučových cest a dalších anatomických malformací zevních žlučových cest (cysty choledochu, stenózy zevních žlučových cest, choledocholitiáza). Další částí diferenciální diagnostiky jsou neonatální cholestázy vyvolané toxickým a hemodynamickým poškozením jater (hypoxie, sepse, totální parenterální výživa, chloralhydrát, antibiotika). Diferenciální diagnostika je velmi široká a složitá. U podezření na biliární atrezii po základním hematologickém a biochemickém vyšetření následuje sonografie dutiny břišní se zaměřením na játra a zjištění přítomnosti žlučníku. Po vyloučení základních metabolických vad a infekčních příčin cholestázy je indikováno jedno z invazivních vyšetření k průkazu onemocnění. Těmi jsou necílená jaterní biopsie nebo endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP). Korekce je možná asi u 5% pacientů provedením portoentero-hepatikojejunoanastomózy. Jinou možností je provedení tzv. Kasaiovy operace. Předpokladem pro úspěch operace jsou zachované kanalikuly ústící do extrahepatálních žlučovodů a provedení operace do dvou let věku. Úspěšnost operace je zhruba 90%, pouze 10-15% nemocných se dožije dospělosti bez nutnosti transplantace. Obr. 11

Obrázek 11: Přežití pacientů s vlastními játry po Kasaiově operaci (<http://asso.orpha.net/OFAVB>)



Hepatoportoenterostomie je metodou volby u pacientů s biliární atrezií. Transplantace jater je indikovaná jako první krok u pacientů s alterovanou jaterní funkcí. Agresivní nutriční podpora u pacientů před transplantací jater zlepšuje výsledky přežívání štěpů i pacientů.

1.11.3. Primární sklerotizující cholangitida (PSC)

PSC je charakterizovaná chronickým zánětem a fibrotizací intra/extrahepatálních žlučovýchodů s postupnou obliterací. Rozvíjející se cholestáza a cholangitida postupně ústí v cirhotickou přestavbu jaterního parenchymu. Biochemické a histologické nálezy u dětí s PSC se mohou podobat autoimunitní hepatitidě (AIH). V tomto případě se používá termín autoimunitní sklerotizující cholangitida (ASC) k popisu žlučového postižení u dětí s primární diagnózou AIH. Není jasné, zda ASC u dětí a PSC u dospělých mají podobné biologické základy a průběh. Místo výrazu "overlap" syndrom, který označuje dvě překrývající se onemocnění u jednoho pacienta, International Autoimmune Hepatitis Group navrhuje rozdělení podle převládajícího onemocnění (např., AIH, PSC) a „overlap syndrom“ nepoužívat jako jedinečnou diagnózu. U pacientů s PSC a jiných autoimunitních onemocnění jater je vyšší riziko postižení ostatních orgánů. Komplikací může být autoimunitní pankreatitida, ulcerózní kolitida nebo Crohnova choroba, které se mohou vyskytovat až u 50% pacientů před a u 10% pacientů po transplantaci jater pro PSC. U dětí s ASC se může vyskytnout v jaterním parenchymu cholangiocelulární karcinom a hepatocelulární karcinom. Souvislost cholangiocelulárního karcinomu s PSC i ASC ale není plně objasněná u dětských pacientů. Děti s m. Crohn a PSC mají větší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu. Mezi hlavní potransplantační komplikace patří biliární striktury, cholangitidy a rekurence základního onemocnění. Riziko rekurence je vyšší u pacientů se současným autoimunitním postižením trávicího traktu (77,78,79,80).

1.11.4. Alagillův syndrom- arteriohepatální dysplázie

Autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které se projeví intrahepatální cholestázou v ranném dětství. Vzhled pacientů je typický, s trojúhelníkovým obličejem, vyklenutým čelem, hluboko zasazenými očima a zploštělým nosem. V rámci syndromu se vyskytují kardiovaskulární patologie (stenóza a. pulmonalis), anomálie ledvin, kostní poruchy (krátké distální články prstů a motýlovité obratle) a poruchy vývoje očí. V jaterní biopsii je nedostatek interlobulárních žlučovýchodů a redukce portálních polí. V histologickém vzorku není větší fibrotizace. Pacienti se dožívají dospělého věku v různém stupni mentální a růstové retardace. Výskyt hepatocelulárního karcinomu může komplikovat onemocnění a jeho výskyt může být familiární. Přibližně 20-30% pacientů je indikovaných k transplantaci jater (81).

Dominující obtíže u pacientů indikovaných k transplantaci jater jsou: cholestáza, hypercholesterolemie, pruritus a osteodystrofie. Encefalopatie, porucha syntetických funkcí a portální hypertenze jsou u Alagillova syndromu vzácné. Před indikací k transplantaci může u některých pacientů vylepšit kvalitu života derivace žluči nebo exkluze ilea (82,83,84). U pacientů před transplantací jater je vhodné vyloučit přítomnost koarktace aorty a stenózy viscerálních tepen. Transplantace je indikovaná v případě, že její výsledek nebudou kompromitovat renální, plicní a kardiovaskulární patologie.

Z dalších intrahepatálních cholestáz je potřeba ještě zmínit ne syndromový nedostatek intrahepatálních žlučovodů a progresivní familiární intrahepatální cholestázu.

1.11.5. Progresivní familiární intrahepatální cholestáza

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, jehož typ 1 se typicky projevuje v prvním roce života. Klinické projevy jsou vázané na poškození mikrovilózních struktur a jsou vyjádřené cholestázou s normálním GMT, hypovitaminózou K a vyšším rizikem intracerebrálního krvácení, chronickými průjmy, plicním onemocněním podobným astmatu a poruchami sluchu. Podávání kyseliny ursodeoxycholové nebo zevní derivace žluči či exkluze ilea odloží nutné další intervence a zpomalí průběh asi u 30% nemocných. Exprese poškozeného genu ATP8B1 extrahepatálně, zejména v tenkém střevě komplikuje pooperační průběh po transplantaci. Ve štěpu jater se po transplantaci může vyskytnout progresivní steatohepatitida (85).

K dědičným onemocněním patří také porucha bilozní exkreční pumpy (BSEP), původně klasifikované jako PFIC 2. Porucha vzniká nedostatkem adenosin trifosfátu na kanalikulární membráně. Projevy jsou podobné PFIC 1, onemocnění rychle progreduje do jaterní cirhózy a je zde vyšší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu.

1.11.6. Metabolická onemocnění

Metabolická onemocnění jsou druhou nejčastější skupinou postižení jater indikovanou k transplantaci. Lze je rozdělit do dvou skupin podle přítomnosti strukturálního postižení jaterního parenchymu. Přestavbu jaterního parenchymu způsobují z jaterních onemocnění deficit α_1 -antitrypsinu, tyrosinemie a Wilsonova choroba. Do druhé skupiny bez postižení jaterního parenchymu patří Crigler-Najjar syndrom typu I a deficit ornithine transkarbamylyázy (OTC). U primární hyperoxalurie typu I jsou nemocní indikováni ke kombinované transplantaci jater a ledviny v případě ireverzibilního poškození ledvin oxaláty nebo pre-emptivní transplantaci jater před vznikem konečného poškození ledvin. Ze vzácnějších metabolických onemocnění jsou k transplantaci indikované propionová a metylmalonová acidurie. Potransplantační výsledky jsou ovlivněné pokračujícím enzymatickým deficitem v ostatních orgánech a přetrvávající nebo progredující psychomotorickou retardací a vznikem kardiovaskulárních postižení.

Deficit α_1 - antitrypsinu je nejčastější metabolickou chorobou indikovanou k transplantaci jater. Cirhoza jater se vyvine asi u 15-20% nemocných před 20. rokem života. Komplikací onemocnění je vznik hepatocelulárního karcinomu v játrech. V plicním postižení dominuje emfyzém. Po transplantaci jater se normalizují hladiny α_1 - antitrypsinu a stabilizuje se plicní postižení. U nemocných s pokročilou ventilační poruchou je indikovaná kombinovaná transplantace jater a plic.

Wilsonova choroba se projevuje nejčastěji u adolescentů fulminantním selháním jater. Je to autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Vzniká poruchou exkrece mědi do žluči a jejím hromaděním v apoceruloplazminu hepatocytů. Měď se také ukládá v ostatních orgánech, zejména mozku, ledvinách a rohovce.

Glykogenozy I a IV typu jsou enzymatické deficity s poruchou glykogenolýzy nebo syntézy. Vzniká abnormálně strukturovaný glykogen nebo dochází k jeho hromaděním v orgánech a svalech. Jejich přehled je uvedený v Tab. 6 (86).

Tabulka 6: Přehled glykogenoz typu I-V

typ glykogenozy	poškozený enzym	místo střádání	hlavní klinické znaky
I – von Gierkova	glukóza-6-fosfatáza	játra, ledviny	opožděný růst, hypoglykemie, hepatomegalie
II – Pompeho	lyzozomální α -glukosidáza	svaly, játra	srdeční selhání, hypotonie
III – Corriho	enzym odvětvující glykogen	játra, svaly	opožděný růst, svalová slabost, hypoglykemie
IV – Andersena	enzym větvicí glykogen	játra, svaly	neprospívání, jaterní selhání, svalová slabost
V – McArdleho	fosforyláza	svaly	svalová slabost, křeče

Infantilní a juvenilní formy jsou maligní a pacienti umírají na plicní infekce, kardiální dysfunkci nebo komplikace při cirhotickém postižení jater. Glykogenozy V-IX patří mezi velmi vzácné a nevím o provedené transplantaci jater u dětí s touto diagnózou.

Tyrozínémie typu 1 se vyznačuje deficitem [enzymu](#) fumaryl acetoacetát hydrolázy a dochází k hromadění sukcinyl acetonu v krvi a poškození jater, ledvin

a CNS. Léčba pomocí NTBC (2-(2nitro-4-fluoromethylbenzoyl) 21,3-cyclohexanedione) posunula nutnost transplantace jater z průměrného věku 2 let na dvojnásobek v posledních letech (87). Transplantace jater je kauzální léčbou a měla by být indikovaná před rozvojem hepatomu.

Protoporfyrurie vede vzácně k poškození jater a transplantace jater neupravuje metabolickou poruchu.

Cystická fibroza je autozomálně recesivně dědičné onemocnění s výskytem 1:2500 narozených dětí. Postižení jater se vyskytuje asi u 35% pacientů s cystickou fibrozou a cirhozu jater vyvine asi 10% pacientů. Indikace k transplantaci je nutná před vznikem terminálního postižení jater a plic ($EV_1 > 50\%$). Dochází k poruše transportu iontů na apikální membráně buněk a zvýšené reabsorpci natria v dýchacích cestách, gastrointestinálním traktu a reprodukčním systému. Dominující obtíže jsou dýchací a gastrointestinální, vyplývající z vysoké viskozity hlenu. Vlastní onemocnění je relativním rizikovým faktorem pro vznik renálního selhání a diabetu mellitu po transplantaci (88,89,90,91).

Bylerova choroba- progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC) představuje skupinu několika onemocnění podmíněných autosomálně recesivně děděnými mutacemi v genech pro transport žlučových kyselin a fosfolipidů z hepatocytů do žluči. V kojeneckém věku se manifestuje PFIC 1. typu (Bylerova choroba) a PFIC 2. typu. Onemocnění jsou provázena malabsorpčním syndromem, pruritem a v případě PFIC 2. typu vysokým rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu. Jejich rozlišení je nezbytné pro časnou diagnostiku hepatocelulárního karcinomu u PFIC 2. typu. Symptomatická léčba sice umožní zmírnit důsledky choroby, avšak u většiny dětí je jediným možným řešením transplantace jater.

β -Talasémie se projevuje poruchou hematopoezy a nadbytkem železa s jeho ukládáním v orgánech. Onemocnění vede velmi vzácně k transplantaci jater.

Primární hyperoxalurie I typu (PH1) je vyvolaná deficitem jaterní peroxisomální alanin-glyoxylát aminotransferázy. Nejčastější je forma s opakovanou urolitiázou a progresivním selháním ledvin, které vedou k diagnóze PH1 v dětství nebo dospívání. Asi u poloviny pacientů dospěje onemocnění do konečného stádia ledvinného selhání do 25 let věku. Oxalát má toxický účinek na mitochondriální funkci epitelálních buněk ledviny a vede k přímému tubulárnímu postižení. Nejčastějším projevem jsou však symptomy spojené s tvorbou a výskytem močových kamenů. Infantilní forma se často projevuje jako život ohrožující choroba s rychlou progresí do konečného stádia renálního onemocnění, způsobená časným hromaděním oxalátu a nezralou glomerulární filtrací (GF). Polovina pacientů dosáhne konečného stádia renálního onemocnění v čase diagnózy a 80 % ho dosáhne do věku tří let.

Izolovaná transplantace jater by mohla být léčbou volby u vybraných pacientů předtím, než dojde k pokročilému chronickému selhání ledvin, tj. při GF mezi 60–40 ml/min/1,73 m². Tento postup je racionálně zdůvodněn, ale má etické aspekty. Asi u 25% pacientů byla provedena izolovaná transplantace jater i mimo jednomyslně přijatá doporučení, neboť průběh choroby je nepředvídatelný a po rychlém poklesu GF může, ale nemusí následovat postupné zlepšování. V Evropě je uváděno 8–10 kombinovaných transplantací jater a ledviny ročně. Výsledky jsou povzbudivé, neboť přežití pacientů je 80 % po pěti letech a 65–70 % po deseti letech. Srovnatelné výsledky jsou uváděny z The United States Renal Data System se 76 % přežití štěpu 8 let po transplantaci. Tento postup může být úspěšně nabízen i kojencům s PH1. Ideálně by měla být transplantace jater izolovaně před rozvojem selhání ledvin.

I přes riziko pro transplantovanou ledvinu, vyplývající z uvolnění oxalátu z tělesných zásob, je tři roky po transplantaci přežití ledviny kolem 95 % a po 5–10 letech se GF pohybuje mezi 40–60 ml/min/1,73 m².

Crigler-Najjar syndrom je charakterizovaný úplným chyběním bilirubin-uridin-difosfát-glukuronyl-transferázy. Dochází k poruše konjugace bilirubinu a bilirubin nemůže být vylučován žlučí. Transplantace jater je indikovaná při hrozícím neurologickém deficitu, kdy vysoké hladiny bilirubinu nejdou korigovat konzervativním postupem.

Neonatální hemochromatosa je autozomálně recesivně dědičné onemocnění spojené s abnormalitami žlučových kyselin a deficitní oxydativní fosforylací v mitochondriích. Podstatou hemochromatózy je nadměrné střídání železa v hepatocytech. Nadbytek železa je samozřejmě toxický, protože dochází na podkladě Fentonovy reakce k vyšší produkci hydroxylového radikálu, který destruuje buňky a buněčné struktury. Typicky se železo ukládá nejdříve do hepatocytů, následně žlučovodů, Kupfferových buněk a makrofágů, kde hlavní a nejzávažnější manifestací onemocnění je rozvoj jaterní cirhozy s možným vznikem a rozvojem hepatocelulárního karcinomu. Dalšími orgány a tkáněmi poškozenými při hemochromatose jsou myokard, pankreas, klouby a varlata. Známý dle definice je tzv. bronzový diabetes, který vzniká na podkladě destrukce pankreatu, respektive Langerhansových ostrůvků a neschopnosti produkce insulinu.

Nealkoholická steatohepatitida je charakterizovaná obrovskobuněčnou hepatitidou a spíše vzácně může ústít v akutní selhání jater. V takovém případě je jedinou možností transplantace jater.

Galaktosemie je onemocnění se zvýšením koncentrace galaktozy v krevním séru. Galaktosemie může být způsobena defekty těchto enzymů: uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy, galaktosa-1-fosfát-uridylyltransferázy a galaktokinázy. U klasické galaktosemie se galaktoza-1-fosfát hromadí v játrech, ledvinách, mozku a v oční čočce. Alternativní cestou se metabolizuje na toxický galaktitol. Neléčené onemocnění vede k záhy k edému mozku. Klinické příznaky mohou napodovat akutní sepsi se selháním jater a ledvin.

Poruchy urátového cyklu jsou způsobené chyběním enzymů karbamylfosfát syntetázy 1, ornitin transkarbamylázy, argininsukcinát syntetázy, argininsukcinát lyázy a arginázy 1.

Autoimunitní hepatitida (AIH) je progresivní zánětlivé onemocnění jater a vyznačuje se zvýšením aminotransferáz, sérových hladin imunoglobulinu G (IgG) a přítomností těchto autoprotilátek: antinukleárních (ANA), proti hladkým svalům (ASMA), mikrosomálních protilátek proti buňkám ledvin a jater (anti-LKM). Onemocnění se projevuje více agresivně u dětí. Rozlišujeme Typ 1 s pozitivními ANA a/nebo ASMA, který je častější. Typ 2 s pozitivními anti-LKM je častěji spojen s akutním jaterním selháním. Konvenční léčba zahrnuje podávání prednisonu s nebo bez azathioprinu. Ursodeoxycholová kyselina je podávána pacientům s akutní sklerotizující cholangitidou. Transplantace jater je indikovaná u 10-20% dětí s AIH. Riziko vzniku rejekce je u pacientů transplantovaných pro AIH vyšší. Počet retransplantací není zvýšený. U dětských pacientů transplantovaných pro AIH je větší riziko vzniku ulcerózní kolitidy po transplantaci jater ve srovnání dospělými pacienty. Riziko rekurence AIH po transplantaci se odhaduje na 10-35%, nicméně kritéria pro diagnózu rekurentní AIH zůstávají kontroverzní (92,93).

1.11.7. Hepatoblastom

Hepatoblastom (HB) je typické nádorové onemocnění jater v dětském věku s incidencí 1,5 na 1 milion dětí. Obvykle se manifestuje před 3. rokem života. Jeho výskyt byl popsán společně s hemihypertrofií, Wilmsovým tumorem, fetálním alkoholovým syndromem nebo polypozou střeva u matky. U dětí, které mají v rodinné anamnéze familiární adenomatózní polypozu (FAP), se objevuje HB až 1000x častěji než u dětí bez rodinné anamnézy. Nádor může produkovat choriové gonadotropiny a vyvolat tím předčasnou pubertu. Staging se stanovuje podle PRETEXT (Pre- treatment tumor extension systém) kritérií. V systému PRETEXT jsou játra rozdělena do 4 sektorů a systém pracuje s anatomickou lokalizací zdravé tkáně. Pravý a levý lalok je rozdělen na 2 sektory podle anatomické lokalice jaterních segmentů. PRETEXT nepracuje s postižením lobus caudatus (segment 1), kde lokalizace tumoru i přes zlepšené operační techniky znamená nepříznivou prognózu pro pacienta. Postižení lobus caudatus se označuje jako C1. Postupně byla přidána další kritéria, která lépe popisují extrahepatální postižení a další rizikové faktory. Po revizi v roce 2005 se kategorizace PRETEXT začala používat i pro další dětské tumory- hepatocelulární karcinom a epiteloidní hemangioendoteliom. Tab.7 ukazuje jednotlivé kategorizace PRETEXT (94).

Tabulka 7: Kategorie PRETEXT

PRETEXT kategorie	Definice
I	Izolované postižení 1 sekce
II	Postižení 1 nebo 2 sekcí, sousední sekce jsou volné
III	Postižení 2 nebo 3 sekcí, sousední sekce nejsou volné
IV	Postižení 4 sekcí

2005 PRETEXT dodatečná kritéria

Postižení lobus caudatus	C	C1	postižení	Pacienti s C1 musí mít nejméně PRETEXT II
		C0	není	
Lokalizace tumoru extrahepatálně	E	E0	Není šíření mimo játra (vyjma M, N)	Pokud je ascites, přidává se označení „a“ Příklad: E1a
		E1	Prorůstání do okolí	
		E2	Metastázy na peritoneu	
Počet ložisek tumoru	F	F0	Solitární	
		F1	2 a více	
Ruptura tumoru, krvácení intraperit.	H	H1	Krvácení	
		H0	Ostatní	
Metastázy	M	M0	Nejsou	
		M1	Přítomné (vyjma E a N)	

Metastázy v uzlinách	N	N0	Nejsou	
		N1	Postižení abdominálních uzlin	
		N2	Postižení extraabdominálních uzlin	
Postižení v. portae	P	P0	Není	Pokud je intravaskulární lokalizace tumoru, přidává se „a“
		P1	Postižení pravé nebo levé větve	
		P2	Postižení hlavního kmene	
Postižení jaterních žil	V	V0	Není	Pokud je intravaskulární lokalizace tumoru, přidává se „a“
		V1	Postižení 1 jaterní žíly bez VCI	
		V2	Postižení 2 jaterních žil bez VCI	

		V3	Postižení jaterních žil s/nebo VCI	3
--	--	----	--	---

Pro studie SIOPEL byly stanoveny tyto rizikové faktory zhoršující přežití. Jsou uvedené v Tab. 8.

Tabulka 8: Rizikové faktory pacientů s hepatoblastomem, SIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group)

- Vysoké riziko
- Pacienti mající alespoň jeden z těchto nálezů
 - Sérový alpha-fetoprotein $\geq 100 \mu\text{g/l}$
 - PRETEXT IV
 - Dodatečná PRETEXT kritéria:
 - E1, E1a, E2, E2a
 - H1
 - M1 (any site)
 - N1, N2
 - P2, P2a
 - V3, V3a

PRETEXT kritéria umožňují stanovit úspěšnost léčby i když shoda předoperačních nálezů s pooperačními je přibližně poloviční. U 37% nacházíme „overstaging“ a u 12% „understaging“ (95).

Přežití pacientů v 5ti letech po transplantaci bylo v první mezinárodní studii stanoveno na 100% PRETEXT 1, 91% PRETEXT 2, 68% PRETEXT 3, 57% PRETEXT 4 a 25% u pacientů s metastázami. Cytostatický protokol obsahoval doxorubicin a cysplatinu (96). V další studii provedené u pacientů bez metastatického postižení bylo přežití ve 3 letech 100% PRETEXT 1, 95% PRETEXT 2, 84% PRETEXT 3 a 61% PRETEXT 4. Tato studie zahrnovala 2 cytostatické protokoly a zahrnutí byli i pacienti, u kterých byla provedená transplantace jater (97). Od roku 2004 se začínají objevovat práce hodnotící přínos transplantace jater u neresekabilních tumorů. Klasifikace PRETEXT dává možnost určit, které pacienty by měli onkologové nabídnout včas k transplantaci jater. Šance na přežití u pacientů s neresekabilním hepatoblastomem a „elektivní“ transplantací jater je téměř 2,5x vyšší než u pacientů po parciální hepatektomii a akutní transplantaci jater. Jediným nezávislým rizikovým faktorem pro tyto pacienty byla shledaná makroskopická žilní angioinvaze (98).

Zlatým standardem léčby hepatoblastomu je perioperační chemoterapie následovaná resekcí celého tumoru. Zda je tumor resekabilní se ukáže po 2-4 cyklech chemoterapie založené na podávání cis-platiny. Pacienti s neresekabilním nebo chemorezistentním tumorem by měli být referováni k transplantaci nejpozději

po 2 cyklech chemoterapie. V případě plicních metastáz je třeba, aby po chemoterapii došlo k jejich vymizení na CT nebo byly resekované. V takovém případě je období remise po transplantaci jater srovnatelné s pacienty bez plicních metastáz (99).

1.11.8. Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (HCC) patří mezi vzácnější dětské tumory jater. Jeho vyšší riziko výskytu je vázané k některým onemocněním- virové hepatitidy B a C, tyrosinemie, progresivní familiární intrahepatická cholestáza, deficit alpha-1 antitrypsinu, m. Wilson, poruchy ukládání glykogenu, porucha ukládání esterů cholesterolu. Na rozdíl od dospělých, kde se většina HCC vyskytuje v cirhotickém terénu, u dětí je situace opačná a 70% tumorů se vyskytuje ve zdravé tkáni jater. Pokročilost tumoru u dětí častěji nedovolí resekci. Metodou volby je radikální resekce tumoru a perioperační chemoterapie, která je účinnější ve srovnání s dospělými pacienty. Milánská kritéria (velikost tumoru, počet ložisek a jejich velikost a přítomnost angioinvaze) jsou u dětských pacientů nepoužitelná. K jednotlivým případům přistupujeme individuálně. Dětské pacienty s HCC by měli být referováni do transplantačního centra co nejdříve. Transplantace jater je indikována po vyloučení extrahepatálního šíření tumoru a přítomnosti angioinvaze velkých cév. Absolutní kontraindikací je diseminace tumoru a angioinvaze. Chemorezistence tumoru je kontraindikací relativní. Výsledky transplantací jater pro tento typ nádoru jsou horší ve srovnání s transplantacemi pro hepatoblastom (100).

1.11.9. Hemangioendoteliom

Hemangiendoteliom patří mezi nejčastější dětské tumory. Lze ho rozdělit do 3 kategorií: 1) solitární, 2) multifokální a 3) difuzní. U všech solitárních a některých multifokálních lézí může dojít spontánně k involuci. Multifokální a difuzní léze hrozí v 1. roce života kardiálním selháním z vysokého srdečního výdeje (101).

Transplantace jater je indikována u pacientů, kde selhala terapie beta blokátory a chirurgická léčba není možná. Těmto pacientům hrozí vznik život ohrožujících komplikací, které vyplývají z vysokého srdečního výdeje, hypoventilace a selhání jater.

1.12. Postup transplantace jater

Transplantace jater patří mezi ortotopické, to znamená, že transplantovaný orgán se vkládá a našívá na místo vlastního orgánu příjemce. Operace má tři hlavní fáze: a) **fáze explantace jater** (charakterizovaná přesuny tekutin při krevních ztrátách a ztrátách ascitické tekutiny), b) **anhepatická fáze** (končí reperfuzí jaterního štěpu-obnovením toku krve), c) **postreperfuzní fáze** (zde dochází ke kontrole a stavění krvácení, korekci vnitřního prostředí a oběhové stabilizaci příjemce).

Hepatektomie je nejsložitější částí výkonu. Tato část operace je komplikovaná celkovým stavem pacienta, kdy selhání jater a jejich fibrotizace vede k malnutrici, poruše krevní srážlivosti a tvorbě portálních kolaterál v okolí. Dalšími komplikujícími faktory jsou časté předchozí operace nebo peritonitidy. V tomto často obtížně přehledném terénu musíme identifikovat a vypreparovat cévní

struktury jater. Preparujeme v hilu jater a. hepatica, v. portae a d. choledochus. Preparace může být u dětí komplikovaná provedenou operací dle Kasaie. Po tomto výkonu je hilus zajizvený a překrytý exkludovanou kličkou tenkého střeva drénující zbytky žlučovýchodů. V této fázi podvazujeme a. hepatica a d. choledochus, nebo izolujeme exkludovanou kličku hepaticojejunoanastomozy (HJA). Poté musíme uvolnit játra z jejich závěsů a srůstů v okolí a izolovat vlastní játra od v. cava inferior. Přerušíme vv. hepaticae, v. portae a játra odstraníme. Během anhepatické fáze je viscerální krev drénovaná portálním kolaterálním oběhem a krev dolní poloviny těla ponechanou VCI. Pokud se pro malou velikost VCI nepodaří naložit nástěnnou cévní svorku, musí být naložená příčně. Naštěstí dětští pacienti toto přerušování toku zvládají velmi dobře.

Štěp jater vkládáme na místo původních jater a našíváme krevní zásobení v pořadí v. cava inferior, v. portae. Zásadní je rekonstrukce výtokového traktu jater. Používáme anastomozu VCI side to side na VCI příjemce. Pokud transplantujeme splitovaný štěp, u kterého je ponechaná pouze levá jaterní žíla, šijeme ji na VCI klasickou metodou „piggy back“ (na jaterní žíly příjemce) nebo používáme anastomozu end to side na VCI. Snažíme se během našívání mít naloženou svorku na VCI nástěnně nebo ji po zhotovení výtokové anastomozy přesazujeme, abychom co nejméně hemodynamicky kompromitovali pacienta.

Poté obnovíme prokrvení jater a našíváme a. hepatica. Používáme anastomozu end to end na tepnu příjemce nebo v případě uzávěru nativního řečiště musíme použít tepenný interpozit vedený na infradiafragmatickou nebo subrenální aortu. U nejmenších dětských příjemců s váhou pod 10 kg musíme pro velikost cévních struktur používat mikrochirurgické techniky cévního stehu a při našívání používat lupové brýle nebo operační mikroskop.

Poslední rekonstruuje žlučové cesty. Pokud má d. choledochus dostatečnou délku a primární onemocnění jater to umožňuje, šijeme jednoduchou anastomozu end to end na žlučovod příjemce. V jiných případech musíme použít původní rekonstruovanou Y-Roux kličku nebo ji vytvořit a našít hepaticojejunoanastomozu. Anastomozu může být zajištěná dočasným stentem. Zkušenosti s použitím žlučových stentů jsou rozporuplné.

1.13. Pooperační péče o transplantované děti

Nejrizikovější a nejzranitelnější skupinou našich pacientů jsou děti kojeneckého věku. Je to dáno nezralostí organismu, nepříznivým poměrem povrchu těla a hmotnosti, úzkými dýchacími cestami pokrytými křehkou sliznicí, přítomnými pravo-levými srdečními zkraty, sníženou koncentrační schopností ledvin, bráničním dýcháním a mnoha jinými faktory. V pooperačním průběhu tyto faktory zvyšují nebezpečí dehydratace a iontové dysbalance, hypotermie, snižují možnost dechové rehabilitace a vedou k odlišné distribuci a metabolizaci farmak. Po operačním výkonu jsou pacienti hospitalizováni na Resuscitačním oddělení KARIP IKEM. Zde jsou monitorovány základní životní funkce. Pravidelně je sledován stav vnitřního prostředí a laboratorně a sonograficky monitorujeme funkci jaterního štěpu. Podáváme imunosupresivní léčbu podle protokolu (nejčastěji je to kombinace kalcineurinového inhibitoru a kortikoidů). Dále jsou příjemci aplikovány profylakticky antibiotika. Pravidelně jsou odebírané mikrobiologické stěry k časnému záchytu infekce. Důraz v pooperační péči je kladen na udržení tělesné teploty, zajištění krevní srážlivosti, hrazení tekutin a krevních derivátů k zabezpečení oběhové stability a diurézy. Kontrolujeme odpady do drénů

zavedených k transplantovaným játrům, abychom včas podchytili nežádoucí příměs signalizující možnou chirurgickou komplikaci.

1.13.1. Časně a pozdní pooperační chirurgické komplikace

Komplikace lze rozdělit na chirurgické a nechirurgické. Z **chirurgických komplikací** je nejčastější tromboza a. hepatica. Vyskytuje se až u 30% transplantovaných pacientů. Příčinami jsou technická chyba našívání při malém kalibru cévy, rejekce štěpu, dlouhá studená ischemie jater, hypotenze, infekce v okolí štěpu nebo útlak z okolí. Projeví se akutním zhoršením funkce nebo selháním štěpu jater. Pozdní stenóza nebo tromboza může být asymptomatická, ale nejčastěji se projevuje poškozením žlučových cest, cholangitidou a jejich postupným rozpadem. Náprava je možná chirurgicky, kdy při operační revizi provedeme trombektomii tepny. Stenóza je většinou indikovaná k perkutánní angioplastice. Tento výkon je velmi komplikovaný malým kalibrem cévy a anatomickými poměry nativního a nového tepenného řečiště.

Další častou komplikací je biliární leak nebo stenóza žlučové anastomózy. Vyskytuje se do 25% případů. Příčinami jsou poruchy prokrvení žlučovodu vzniklé při cévní komplikaci, rejekci, při cytomegalové infekci. Velmi častým zdrojem je resekční plocha štěpu. Léčba spočívá v přešití žlučové anastomózy při chirurgické revizi nebo v zavedení stentu pomocí endoskopických nebo radiologických perkutánních intervenčních metod.

Mezi komplikace cévních anastomóz patří také stenóza či uzávěr portální žíly nebo jaterních žil. Projeví se akutním zhoršením funkce štěpu, otokem a bolestivostí v oblasti jater, zhoršením funkce ledvin, vznikem ascitu nebo krvácením z jícnových varixů. Vyskytují se do 10% případů. Příčinami jsou technická chyba při našívání, přílišná délka cévy vedoucí k zalomení, hyperkoagulační stavy nebo tromboza před transplantací. Řešením je operační revize, trombektomie s přešitím anastomózy nebo perkutánní angioplastika.

1.13.2. Časně a pozdní pooperační nechirurgické komplikace

1.13.2.1 Rejekce

Z **nechirurgických** komplikací je nejzávažnější a přímo ohrožující štěp jater jeho rejekce. Rejekce je výsledkem imunitního rozpoznání antigenů štěpu jater a odpovědi příjemce. Na vzniku se podílí i neimunologické mechanismy jako je ischemickoreperfúzní poškození, které obnaží antigenní struktury štěpu. Podle časového hlediska ji můžeme rozdělit na hyperakutní, akutní a chronickou rejekci. Podle typu imunitní reakce ji dělíme na humorální a celulární. Hyperakutní rejekce je zprostředkovaná preformovanými protilátkami a komplementem. Vzniká ihned až řádově dny po reperfuzi štěpu jater. Dochází k masívní hemorhagické nekroze jaterního parenchymu. Mezi rizikové faktory patří ABO inkompatibilní transplantace, vysoké titry cytotoxických protilátek a pozitivní cytotoxický cross match. Hyperakutní rejekce se vyskytuje naštěstí vzácně. Akutní rejekce se objevuje v řádu týdnů až měsíců po transplantaci jater. Je charakterizovaná nejčastěji jako celulární, s lymfo a plazmocytárními infiltracemi portálních a centrálních cév. Může probíhat subklinicky nebo s klinickými projevy poškození štěpu. Symptomy zahrnují teploty, bolest u štěpu, elevaci jaterních enzymů či bilirubinu a pokles syntetické funkce jater. V krevním obraze se u 70-80% pacientů může objevit zvýšení eosinofilních granulocytů. Podle odezvy na léčbu ji můžeme rozdělit na kortikosenzitivní a kortikorezistentní. V případě kortikorezistentní rejekce musíme posílit léčbu o antilymfocytární protilátky. Mezi rizikové faktory

pro vznik akutní rejekce patří nízká hladina imunosuprese, autoimunitní onemocnění, nízký věk příjemce, ischemickoreperfuzní poškození a vyšší věk dárce. Akutní rejekce se vyskytuje až u 30-70% pacientů časně po transplantaci. Chronická rejekce se vyskytuje v řádů týdnů až roků po transplantaci jater. Na jejím základě dojde k progresivnímu selhání jater na podkladě arteriopatie z pěnových buněk a ztráty žlučvodů (duktopenie). Rejekční vaskulopatie a duktopenie vede také k přestavbě jaterního parenchymu, kdy jediným řešením je retransplantace. Chronická rejekce se vyskytuje u 5-10% transplantovaných dětí (102,103,104,105).

Potvrzení diagnózy je možné pouze odebráním bioptického vzorku z jater. V biopsii nalézáme endotelialitidu, lymfocytární infiltraci portálních polí a zánik hepatocytů. Humorální rejekce je charakterizovaná přítomností C4d složky komplementu. Léčba spočívá v podání kortikoidů nebo antilymfocytárních protilátek, vzácněji v případě rezistentní humorální rejekce pomocí plazmaferézy a podání monoklonální antiCD20 protilátky.

1.13.2.2. Infekce

Oslabený organismus dětských příjemců spolu s velkým operačním výkonem a pooperačním podáváním imunosuprese zvyšují riziko výskytu infekcí po transplantaci jater. Infekce se podílejí významnou měrou na morbiditě a mortalitě pacientů zejména v časném pooperačním období. Riziko infekce zvyšuje nejen podávaná imunosuprese, ale i další faktory jako je pokročilost jaterního onemocnění, infekce přítomné před transplantací (virové hepatitidy, bakteriální peritonitidy) a přidružená onemocnění (DM, CHRS). Z mikroorganismů nalézáme zejména G- koky, plísňové a virové infekce.

Podle časového hlediska můžeme infekce rozdělit na časně a pozdní. V časovém horizontu 0-60 dní po operaci nacházíme časně infekce. Jsou způsobené nejčastěji chirurgickou manipulací v infikovaném terénu. Patří sem zejména infikované cysty jater, abscedující cholangitida nebo bakteriální peritonitida. K infekci může dojít také po narušení integrity trávicího traktu během preparace a rekonstrukce Y-Roux kličky nebo neplánovaným poškozením. Krvácení a opakované revize zvyšují riziko kvasinkových infekcí v časném období po transplantaci. Třetina infekcí v časném období je způsobena pneumoniemi. K rizikovým faktorům vzniku pneumonie patří delší umělá plicní ventilace, indukované hrudní výpotky a atelektázy. Nejčastějším patogenem jsou G- tyčky. V delším časovém horizontu dominují recidivující cholangitidy a chronické virové infekce. Proti některým patogenům se snažíme zasáhnout profylakticky podáváním antibiotik, antimykotik a očkováním. Velkým problémem zůstávají rezistentní kmeny bakterií a některé specifické patogeny, mezi které patří zejména legionely, listerie, nokardie, aspergily a toxoplasmy. Z virových infekcí jsou to zejména cytomegalové, herpetické, chřipkové, virus Epstein-Barr a virus varicella zoster. Podle typu infekce a závažnosti diseminace se spektrum obtíží pohybuje od trávicích obtíží a zhoršení funkce jater, pneumonii, útlum kostní dřeně, lymfoproliferace až po multiorgánové selhání a postižení centrálního nervového systému.

1.13.2.3. Ostatní

Z dalších nechirurgických komplikací se v pooperačním období vyskytují nežádoucí účinky imunosuprese, rekurence základního onemocnění a výskyt nádorových onemocnění. Nežádoucí účinky imunosuprese lze rozdělit na metabolické, neurologické a oběhové. Mezi metabolické nežádoucí účinky řadíme vznik diabetu mellitu, který se de novo vyskytne u 25% pacientů po transplantaci jater. Diabetogenní účinek mají zejména inhibitory kalcienurinu a kortikoidy. Obezita a hyperlipidémie jsou další metabolické nežádoucí účinky. Vyskytnou se

až u 50% dětských příjemců jater. Mezi neurologické nežádoucí účinky imunoprese patří neurotoxicita inhibitorů kalcineurinu zejména při překročení terapeutického rozmezí hladin a vznik pooperačních psychotických stavů při podávání kortikoidů. Vzácné jsou u dětí akutní demyelinizační encefalomyelitidy a souvislost s podávanou imunopresí není úplně potvrzená. Oběhové nežádoucí účinky imunoprese jsou arteriální hypertenze a kardiovaskulární komplikace, které se mohou vyskytnout až u 75% nemocných. Vznikají na podkladě přímého vazokonstrikčního účinku kalcineurinových blokátorů, který je potencovaný nefrotoxickým účinkem. Děti se tento typ komplikací týká až v delším časovém horizontu po transplantaci, v období dospělosti. Renální komplikace jsou oproti tomu u transplantovaných pacientů časté. Na vzniku se podílí více faktorů. Z hlavních lze jmenovat vlastní jaterní selhání, hypoperfuze ledvin a perioperační infekce a podávání nefrotoxických látek. Nejvíce nefrotoxické jsou inhibitory kalcineurinu. Renální insuficienci má přibližně 20% pacientů 5 let po transplantaci. Rekurence základního onemocnění připadá v úvahu hlavně u nádorů, virových a autoimunitních hepatitid a tyto diagnózy jsou u dětských příjemců spíše vzácné.

Z nádorů se u transplantovaných pacientů vyskytují hlavně nádory kůže a orofaryngu. Tento typ nádorů se týká hlavně dospělých. U dětských příjemců hrozí spíše recidiva onemocnění u „rescue“ transplantací po předchozích resekcích jater pro hepatoblastom a hepatocelulární karcinom. Nejčastějším maligním onemocněním je potrasplantační lymfoproliferativní nemoc postihující asi 5% pacientů. Onemocnění může být biologicky nezávažné nebo nabýt charakteru maligního non-Hodginského lymfomu. Prognóza onemocnění je daná poly nebo monoklonalitou nádoru. V léčbě je důležitá redukce imunoprese, podávání cytostatik nebo monoklonální antilymfocytární protilátky. Vyšší riziko výskytu je u transplantovaných pacientů s infekcí virem Epstein-Barrové nebo léčených antilymfocytárními protilátkami.

1.14. Literatura:

2. Starzl TE. *Memoirs of a transplant surgeon. The Puzzle People.* Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1992, p. 99.
3. Starzl TE. *Experience in hepatic transplantation.* Philadelphia: W.B. Saunders 1969.
4. Otte JB, Marchioro TL, Starzl TE. Progress and prospects in renal and hepatic transplantation. *Ann Chir* 1966; 20: 1423–1440
5. Otte JB, De Ville de Goyet J, Sokal E, et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990; 211: 146–157.
6. Otte JB, Starzl TE, Ascher N, et al. Liver transplantation in children. *Proceedings of the European Symposium. Transplant Proc* 1987; 19: 3229–3380.
7. Donald F. Huelke. An Overview of Anatomical Considerations of Infants and Children in the Adult World of Automobile Safety Design. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med.* 1998; 42: 93–113.
8. O L Konuş, A Ozdemir, A Akkaya, G Erbaş, H Celik and S Işık. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *American Journal of Roentgenology.* 1998;171: 1693-1698.

9. Tongyoo A¹, Pomfret EA, Pomposelli JJ. Accurate estimation of living donor right hemi-liver volume from portal vein diameter measurement and standard liver volume calculation. *Am J Transplant*. 2012 May;12(5):1229-39.
10. Pomposelli JJ¹, Tongyoo A, Wald C, Pomfret EA. Variability of standard liver volume estimation versus software-assisted total liver volume measurement. *Liver Transpl*. 2012 Sep;18(9):1083-92.
11. Selle D, Preim B, Schenk A, Peitgen HO. Analysis of vasculature for liver surgical planning. *IEEE Trans Med Imaging* 2002; 21: 1344-1357.
12. Smyrnitos V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletos E, Theodoraki K, Kehagias D, et al. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small for size split liver transplantation. *Transpl Int* 2002;15:355-360.
13. Gondolesi GE, Florman S, Matusomoto C, Huang R, Fishbein TM, Sheiner PA, et al. Venous hemodynamics in living donor right lobe transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:809-813. Smyrnitos V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletos E, Theodoraki K, Kehagias D, et al.
14. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small for size split liver transplantation. *Transpl Int* 2002;15:355-360.
15. Yi NJ, Suh K, Lee HW, et al. Improved outcome of adult recipients with a high model for end-stage liver disease score and a small-for-size graft. *Liver Transpl* 2009; 15:496–503
16. Jeon H¹, Lee SG. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):283-7.
17. Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):S26-8.
18. Yamada N1, Sanada Y, Hirata Y, Okada N, Wakiya T, Ihara Y, Miki A, Kaneda Y, Sasanuma H, Urahashi T, Sakuma Y, Yasuda Y, Mizuta K. Selection of living donor liver grafts for patients weighing less than 6kg. *Liver Transpl*. 2014 Nov 25. 16
19. Shehata MR1, Yagi S, Okamura Y, Iida T, Hori T, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Ogawa K, Okamoto S, Ogura Y, Mori A, Teramukai S, Kaido T, Uemoto S. Pediatric liver transplantation using reduced and hyper-reduced left lateral segment grafts: a 10-year single-center experience. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12(12):3406-13.
20. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, et al. Reduced-size orthotopic liver transplantation: use in the management of children with chronic liver disease. *Vital statistics of the U.S. 1982. Mortality. Part A, B*. Hyattsville, MD, 1986, vol. 2, p 186. *Hepatology* 1989; 10:867-872.
21. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95:367-372.
22. Broelsch CE, Neuhaus P, Burdelski M, et al. Orthotopic transplantation of hepatic segments in infants with biliary atresia. *Langenbeck Archiv Chir Forum* 1984; (Suppl): 105-109.
23. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, et al. Liver transplantation with reduced-sized donor organs. *Transplantation* 1988; 45:519-523.

24. De Hemptinne B, Salizzoni M, Yandza TC, et al. Indication, technique and results of liver graft volume reduction before orthotopic transplantation in children. *Transpl Proc* 1987; 19:3549-3551.
25. Zitelli BJ, Gartner JC, Malatack JJ et al. Pediatric liver transplantation: patient evaluation and selection, infectious complications, and life-style after transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3309–3316.
26. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation einer spenderleber aufZwis Empfänger (Split liver transplantation) Eine neue methode in der weitentwicklung der lebesegment transplantation. *Langenbecks Archiv Chir* 1989; 373:127-130.
27. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, et al. Transplantation of two patients with one liver: analysis of a preliminary experience with "split liver" grafting. *Ann Surg* 1990.
28. De Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe. 1988–93. *Transplantation* 1995; 59: 1371–1376. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 871–877.
29. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV et al. Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 283–289; discussion 289–290.
30. K.W. Lee, A.M. Cameron, W.R. Maley, et al. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: analysis of the UNOS/OPTN data base *Am J Transplant*, 8 (2008), pp. 1186–1196
31. J.P. Roberts, T.E. Hulbert-Shearon, R.M. Merion, et al. Influence of graft type on outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*, 4 (2004), pp. 373–377
32. J.C. Hong, H. Yersiz, D.G. Farmer, et al. Longterm outcomes for whole and segmental liver grafts in adult and pediatric liver transplant recipients: a 10-year comparative analysis of 2,988 cases. *J Am Coll Surg*, 208 (2009), pp. 682–689 discussion 689–691
33. C.M. Lo, S.T. Fan, C.L. Liu, et al. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma *Br J Surg*, 94 (2007), pp. 78–86 K. Vakili, J.J. Pomposelli, Y.L. Cheah, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: increased recurrence but improved survival. *Liver Transplant*, 15 (2009), pp. 1861–1866
34. Cauley RP1, Vakili K, Fullington N, Potanos K, Graham DA, Finkelstein JA, Kim HB. Deceased-donor split-liver transplantation in adult recipients: is the learning curve over? *J Am Coll Surg*. 2013 Oct;217(4):672-684.
35. Feng S, Si M, Taranto SE, McBride MA, Mudge C, Stritzel S, Roberts JP, Rosenthal P Trends over a decade of pediatric liver transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2006 Apr; 12(4):578-84.
36. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 data report. *Am J Transplant*. 2012 Jan; 12 Suppl 1():1-156.

37. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, Mazariegos G, Magee J, McDiarmid SV, Anand R, Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr*. 2012 May; 160(5):820-6
38. Merion RM, Rush SH, Dykstra DM, Goodrich N, Freeman RB Jr, Wolfe RA Predicted lifetimes for adult and pediatric split liver versus adult whole liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Nov; 4(11):1792-7.
39. Roberts JP, Hulbert-Shearon TE, Merion RM, Wolfe RA, Port FK. Influence of graft type on outcomes after pediatric liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(3):373-7.
40. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Eng J Med* 1990;322:1505-1507.
41. Malago M, Testa G, Marcos A, Fung S, Siegler M, Cronin M, et al. Ethical considerations and rationale of adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:921-7. 55.
42. Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB* 2004;6:88-94. Moore FD. Three ethical revolutions: ancient assumptions remodeled under pressure of transplantation. *Transplant Proc* 1998; 20 (Suppl 1):1061-7.
43. Sotiropoulos GC, Lang H, Sgourakis G, et al. Liberal policy in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons learned. *Dig Dis Sci* 2009; 54:377-384
44. Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transpl Int* 2000;13:333-9.
45. Renz J, Roberts J. Long-term complications of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6 (Suppl 2): S73-6.
46. Lo CM. Complications and long-term outcome of living livedonors: a survey of 1508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 2003;75 (Suppl):S12-5.
47. Shiffman M, Brown R, Olthoff K, Everson G, Miller C, Siegler M, et al. Living donor liver transplantation. Summary of a conference at the National Institutes of Health. *Liver Transpl* 2002;8:174-88.
48. Pomfret E. Early and late complications in the right lobe adult living donor. *Liver Transpl* 2003;9 (Suppl 2):S45-9.
49. Simmons RG, Klein S, Simmons RL. Living related donors; costs and gains. In: Simmons RG, Klein S, Simmons RL, editors. *Gift of life: the social and psychological impact of organ transplantation*. New York, NY: Wiley and Sons; 1997. p. 153-97.

50. Freeman R, Edwards E. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transplantation* 2000;6:543-552.
51. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470.
52. Freeman RB, Jr., Gish RG, Harper A, 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 Transplant* 2006; 12(Suppl 3): S128–S136.
53. Bourdeaux C1, Tri TT, Gras J, Sokal E, Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients. *Transplantation*. 2005 May 15;79(9):1273-6.
54. McDiarmid SV1, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S23-30.
55. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1161-1183.
56. Sultan MI, Leon CD, Biank VF. Role of nutrition in pediatric chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26:401-408.
57. Carter-Kent C, Radhakrishnan K, Feldstein AE. Increasing calories, decreasing morbidity and mortality: is improved nutrition the answer to better outcomes in patients with biliary atresia? *HEPATOLOGY* 2007; 46:1329-1331.
58. Rothbaum Perito E, Lau A, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Posttransplant metabolic syndrome in children and adolescents after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2012;18:1009-1028. Dick AA,
59. Perkins JD, Spitzer AL, Lao OB, Healey PJ, Reyes JD. Impact of obesity on children undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1296-1302.
60. Alves L, Sant'Anna CC, March Mde F, Ferreira S, Marsillac M, Tura M, et al. Preoperative pulmonary assessment of children for liver transplantation. *Pediatr Transpl* 2008;12:536-540.
61. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics* 2008;121:e522-527.
62. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-197.
63. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20-26.
64. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:313-317. 49.

65. Miller MR, Sokol RJ, Narkewicz MR, Sontag MK. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl* 2012;18:585-593
66. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
67. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:344-349.
68. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-1035.
69. Chava SP, Singh B, Pal S, Dhawan A, Heaton ND. Indications for combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Transpl* 2009;13:661-9.
70. Campbell K, Ng V, Martin S, Magee J, Goebel J, Anand R, Martz K, Bucuvalas J, Group SRFW. Glomerular filtration rate following pediatric liver transplantation—the SPLIT experience. *Am J Transpl* 2010;10:2673-2682.
71. Hawwa AF, McKiernan PJ, Shields M, Millership JS, Collier PS, McElnay JC. Influence of ABCB1 polymorphisms and haplotypes on tacrolimus nephrotoxicity and dosage requirements in children with liver transplant. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:413-21
72. Karen F. Murray and Robert L. Carithers, Jr: AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology*, Vol. 41, No. 6, 2005, 2-26.
73. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United kingdom. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2005;40:575-581.
74. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *HEPATOLOGY* 2008;47:1401-1415.
75. Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009;155:801-806
76. Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, Belle SH, Squires RH, Sokol RJ. Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* 2013;162:1010-1016.
77. Mindikoglu AL, King D, Magder LS, Ozolek JA, Mazariegos GV, Shneider BL. Valproic acid-associated acute liver failure in children: case report and analysis of liver transplantation outcomes in the United States. *J Pediatr* 2011;158:802-807.
78. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, International Autoimmune Hepatitis G. Overlap syndromes: the

International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-385.

79. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.

80. Miloh T, Anand R, Yin W, Vos M, Kerkar N, Alonso E. Pediatric liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2011;17:925-933.

81. Bjornsson E, Angulo P. Cholangiocarcinoma in young individuals with and without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1677-1682.

82. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *HEPATOLOGY* 1999;29:822-829.

83. Sheflin-Findling S, Arnon R, Lee S, Chu J, Henderling F, Kerkar N, et al. Partial internal biliary diversion for Alagille syndrome: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012;47:1453-1456.

84. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2009; 49:216-221.

85. Modi BP, Suh MY, Jonas MM, Lillehei C, Kim HB. Ileal exclusion for refractory symptomatic cholestasis in Alagille syndrome. *J Pediatr Surg* 2007;42:800-805.

86. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2008;46:241-252.

87. TASKER, Robert C., Robert J. MCCLURE a Carlo L. ACERINI. Oxford Handbook of Paediatrics. 1. vydání. New York : Oxford University Press, 2008. s. 939)

88. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8.

89. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1522-1526.

90. Gridelli B. Liver: Benefit of liver transplantation in patients with cystic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:187-188.

91. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, Olthoff KM, Faust TW, Makar GA, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl* 2011;17: 243-250.

92. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, Padilla M, Sogawa H, Batemarco L, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transpl* 2011;15:254- 624.

93. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3360-3367.

94. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-139.
95. Derek J. Roebuck, 1 Daniel Aronson,2 Philippe Clapuyt,3 Piotr Czauderna,4 Jean de Ville de Goyet,3 Frédéric Gauthier,5 Gordon MacKinlay,6 Rudolf Maibach,7 Kieran McHugh,1 Øystein E. Olsen,1 Jean-Bernard Otte,3 Danièle Pariente,5 Jack Plaschkes,8 Margaret Childs,9 and Giorgio Perilongo. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. Feb 2007; 37(2): 123–132.
96. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al.: Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 23 (6): 1245-52, 2005.
97. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al.: Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18 (22): 3819-28, 2000.
98. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al.: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 40 (3): 411-21, 2004.
99. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al.: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 42 (1): 74-83, 2004.
100. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, Meyers RL. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:1717-1723.
101. Yu SB, Kim HY, Eo H, Won JK, Jung SE, Park KW, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2006;30:43-50.
102. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012;47:165-170.
103. Rydberg, L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med*, 2001, 11, p. 325-342.
104. Wiesner, RH., Demetris, AJ., Belle, SH., et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology*, 1998, 28, p. 638-645.
105. Vierling, JM. Immunology of acute and chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg*, 1999, 4, p. 1-20. Neuberger, J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg*, 1999, 5 (Suppl. 1), p. 30-36.

106. Barnes, EJ., Abdel-Rehim, MM., Goulis, Y., et al. Applications and limitations of blood eosinophilia for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplantation. *Am J Transplant*, 2003, 3, p. 432-438.

2. Výsledky transplantací jater u dětských pacientů

2.1. Materiál a metodika

2.1.1. Cíl práce

Cílem této retrospektivní studie s částí dat sbíraných prospektivně je zhodnocení 20 let trvání transplantačního programu jater u dětí v období 9/1995-12/2016. Ze studie byly vyřazené děti transplantované v počátcích programu v zahraničí.

Primárním cílem je zhodnocení změny alokačních kritérií a chirurgických technik a jejich vlivu na čekací dobu příjemců jater a na redukci mortality pacientů na čekací listině. Sekundárním cílem je vyhodnocení výsledků transplantací a výskytu komplikací u příjemců po transplantaci jater.

Shrnuji a hodnotím vývoj chirurgických technik transplantace jater a stav čekací listiny v uvedeném období. Srovnávám dobu čekání a mortalitu příjemců jater na čekací listině. V hodnocení jsem se dále zaměřil na přežívání štěpů a příjemců v celém souboru a v jednotlivých podskupinách.

2.1.2. Soubor pacientů

Soubor jsem rozdělil na dvě části. V 1. období 9/1995-11/2007 byly transplantované děti hlavně celým štěpem a ve váhové kategorii nad 10 kg. Pacienti nejmenších váhových kategorií byli transplantováni v zahraničí. Tuto skupinu pacientů jsem označil jako A. V 2. období 12/2007-12/2016 dochází k rozvoji programu dětských transplantací a jsou transplantované děti i nejmenších váhových kategorií. V tomto období přestávají být také kontraindikací pro zařazení pacientů na čekací listinu anatomické či jiné komplikující faktory. Tato skupina je označena B. Srovnávám a hodnotím mortalitu a čekací dobu na transplantaci jater, přežívání štěpů a příjemců mezi těmito skupinami. V další části práce jsem se zaměřil na porovnání výše uvedených parametrů s ohledem na typ štěpu použitého k transplantaci. Srovnání jsem provedl mezi skupinami pacientů transplantovaných celým, redukováným a splitovaným štěpem. Přežívání štěpů a příjemců jsem statisticky zhodnotil také mezi pacienty do 2 let věku a staršími. Vyhodnotil jsem výskyt chirurgických komplikací a provedl statistické srovnání mezi jednotlivými poskupinami souboru. Neprováděl jsem hodnocení přežívání s ohledem na typ základního onemocnění vzhledem k malým počtům pacientů zařazených s diagnózou malignity a některých jiných. Úmrtí pacientů bylo ověřené pomocí sestavy Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR.

2.1.3. Statistické metody

K hodnocení přežívání byla použita Kaplan-Meierova metoda a shoda skupin byla testována log-rank testem. K hodnocení laboratorních hodnot byly použity neparametrické metody, pro 3 skupiny Kruskal-Wallisův test a mnohonásobné srovnávání, pro 2 skupiny Wilcoxonův test. Protože jednotlivé časy byly hodnoceny odděleně, byly příslušné hladiny významnosti korigovány pomocí

Holmovy metody tak, aby celková hladina významnosti nepřekročila 5%. Porovnání komplikací mezi skupinami pacientů bylo provedené Fischerovým testem. Neparametrické porovnání bylo provedené pomocí Steel-Dwass metody.

2.1.4. Vývoj chirurgických technik transplantace

Transplantace jater u všech příjemců byla provedená vždy ortotopicky po explantaci vlastních jater. Do roku 2002 byla vlastní játra vždy explantovaná s resekci dolní duté žíly nad játry pod bránicí a pod játry nad vv. renales a krevní průtok ve VCI byl přerušeny příčnými svorkami. V začátcích programu se také používal během anhepatické fáze veno-venózní mimotělní oběh. Od použití mimotělního oběhu jsme přibližně v roce 1999 upustili. V dalším období přibývalo pacientů s transplantací jater “piggy back” technikou, kdy je vlastní VCI ponechána in situ a VCI štěpu jater, případně jaterní žíly, jsou vsíté do společného ústí jaterních žil end to end. Od roku 2004 byla tato technika u větších pacientů změněná na typ anastomozy obou VCI side to side. Tento typ anastomozy je hemodynamicky výhodný pro pacienty během anhepatické fáze zachováním průtoku z dolní poloviny těla a zejména zachováním výtoku z renálních žil. Tím se minimalizuje riziko akutního renálního selhání. Další technickou změnou bylo zavedení programového využití parciálních štěpů jater v roce 2014. Začali jsme používat techniku redukce a splitu jater. V případě redukce jde o techniku zmenšení jater, kdy se narozdíl od splitu využije pouze jedna část. Redukci jsme využili u štěpů, kde jsme neměli využití pro zbývající část jater z důvodu velikosti nebo jsme si nebyli jistí kvalitou této části. V tomto roce jsme také začali využívat CT volumometrii, kdy nám toto vyšetření umožnilo relativně přesné měření objemu potřebného k zajištění funkce štěpu po transplantaci a nahradilo orientační výpočet podle tělesné hmotnosti.

2.1.5. Odběr štěpu jater

Při odběru parciálního štěpu jater začínáme v obou případech zhodnocením kvality parenchymu. Soutředíme se hlavně na makroskopické změny ve smyslu steatózy, fibrotizace nebo cystických změn. V naprosté většině případů vystačíme pouze s vlastní zkušeností. V případě nejistoty o přítomnosti malignity provádíme peroperační biopsii. Dále preparujeme hilové struktury jater. U dětských transplantací jater ve většině případů používáme levou část jater. Podle požadované velikosti odebíráme k transplantaci celý levý lalok (segmenty 2,3,4) nebo levou laterální část (segmenty 2,3). U redukce v hilu podvazujeme anatomické struktury k pravé části jater a podvazujeme také pravou v. hepatica u vstupu do VCI. Po demarkaci ischemické linie postupujeme podél ní disekcí parenchymu. U splitu jater je situace složitější, protože během odběru musíme ponechat prokrvení obou odebíraných částí. Proto anatomické struktury pouze šetrně preparujeme a obcházíme a resekční linii si v případě rozdělení na celý pravý a levý lalok pouze v rychlosti naznačíme ischemizací jedné části po naložení svorek na cévy, většinou pravého laloku. U odběru levé laterální části postupujeme během dělení jater pouze podle anatomických struktur- ligamentum falciforme, prostor mezi levou a střední jaterní žilou. Rozdělení dokončíme až po promytí jater ochranným roztokem. Po odběru oba štěpy také zvážíme a dokončíme jejich úpravu k transplantaci.

Dokumentace postupu operace během odběru jater, explantace vlastních jater a transplantace je uvedena v obrazové příloze, Obr. 1-12.

Ochranným roztokem použitým k promytí štěpu jater byl Custodiol® HTK ve většině případů a ViaSpan® (Unniversity of Wisconsin, UW) v 15 případech.

2.1.6. Použité imunosupresivní protokoly

Ve sledovaném období docházelo také ke změně v imunosupresivních protokolech. Do roku 2001 jsme používali kombinaci cyklosporinu A, kortikoidů a u dětí nad 15 let věku azathioprin nebo mykofenolát mofetil. V indukci imunosuprese jsme použili ojedinele antithymocytární imunoglobulin. Od roku 2001 jsme protokol změnili na dvojkombinaci tacrolimus-FK 506 (nahradil cyklosporin A) a kortikoidy. U větších dětí zůstal v užívání mykofenolát mofetil. U retransplantací jater jsme k indukci užívali monoklonální protilátku basiliximab.

V potransplantačním protokolu byl pro jednotlivé dny uvedený rozpis léků, požadované hladiny léčiv, ordinované odběry a vyšetření funkce štěpu. Jejich ukázka je obrazové příloze, Obr. 13-18.

2.1.7. Použité jednotky laboratorních hodnot

Hodnoty bilirubinu jsou uvedené v jednotkách $\mu\text{mol/l}$, AST, ALT, ALP, GMT v $\mu\text{kat/l}$, albumin v g/l , kreatinin v $\mu\text{mol/l}$, urea v mmol/l , CRP v mg/l . Leukocyty a trombocyty $\times 10^9$, erytrocyty $\times 10^{12}$, hemoglobin v g/l . Clearance kreatininu je uvedena v ml/min na $1,73\text{m}^2$. Hodnoty glomerulární filtrace byly stanovené propočtem podle Schwarze ze sérového kreatininu, výšky pacienta a použitím

$$CCr_{Schwartz} = \frac{k * H}{Cr_{serum}}$$

koeficientu podle věku a pohlaví příjemce.

Schwartzova konstanta

skupina	konstanta	konstanta pro výpočet s $\mu\text{mol/l}$
Kojenec nebo novorozenec s nízkou porodní váhou (<1 rok)	0,33	29
Donošený novorozenec (<1 rok)	0,45	39
Dítě nebo dospívající (adolescent) dívka	0,55	49
Dospívající chlapec	0,70	62

Při podezření na rejekci štěpu jater jsme indikovali perkutánní biopsii jater a histologické vyšetření.

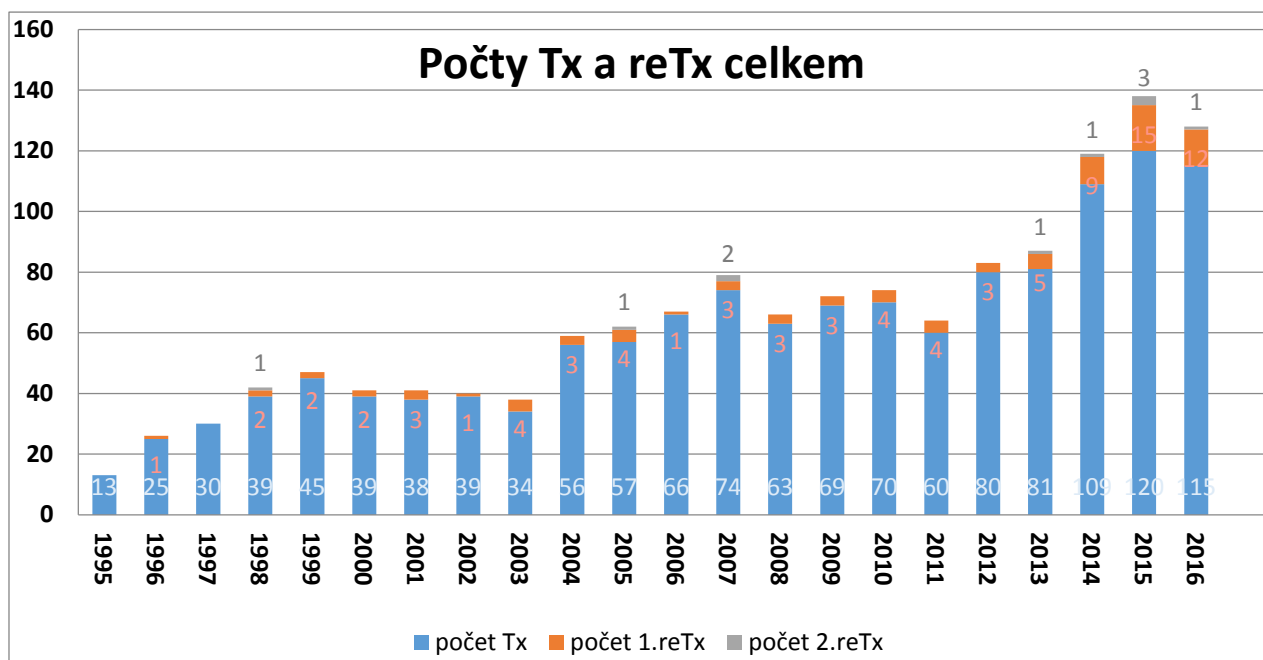
2.2. Výsledky

2.2.1. Celkový počet transplantací jater provedený v IKEMu

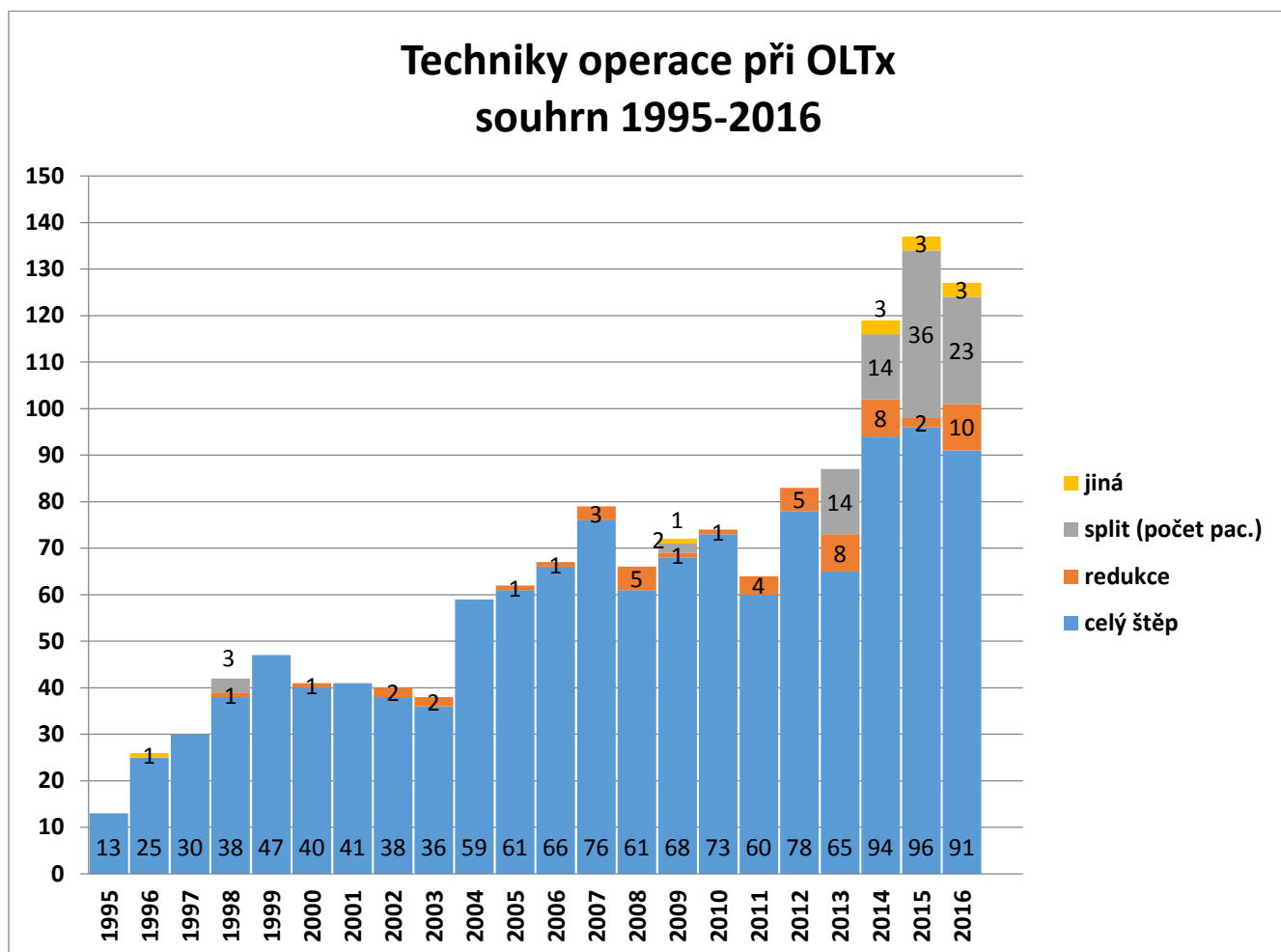
Ve sledovaném období 1995-2016 proběhl odběr jater u 1407 dárců se smrtí mozku a provedli jsme na našem pracovišti celkem 1414 transplantací jater u 1247 příjemců. Odběr celého štěpu byl provedený u 1256 dárců, 55 štěpů bylo redukováných a 92 štěpů jater bylo splitovaných. 11 štěpů jater bylo transplantovaných v rámci multiviscerální transplantace. Odběr jater od žijícího dárce byl provedený v 7 případech. U 3 pacientů byla provedená auxiliární transplantace jater. 84 (6%) pacientů bylo retransplantovaných a u 10 (0,7%) byla provedená 2. retransplantace štěpu jater.

Ve stejném období bylo z celkového počtu transplantovaných 101 (7,2%) dětských příjemců. Provedli jsme 114 transplantací jater. 11 (11%) pacientů bylo retransplantovaných a u 2 (2%) dětských příjemců byla provedená 2. retransplantace štěpu jater. Souhrnou statistiku počtu transplantací a retransplantací ukazují Obr. 12-14.

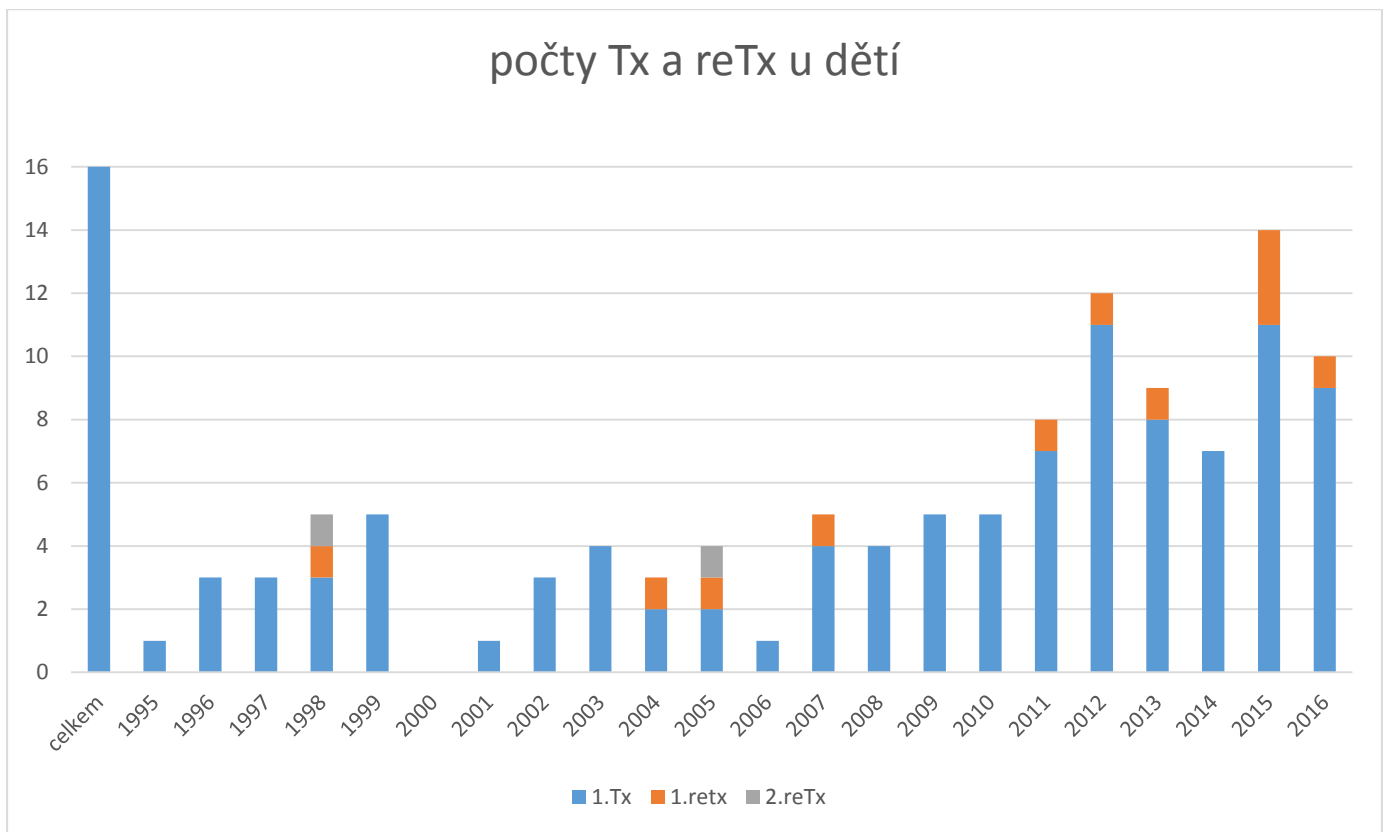
Obrázek 12: Celkový počet transplantací a retransplantací jater v IKEM



Obrázek 13: Celkový počet transplantací IKEM, rozděleno podle typu štěpu

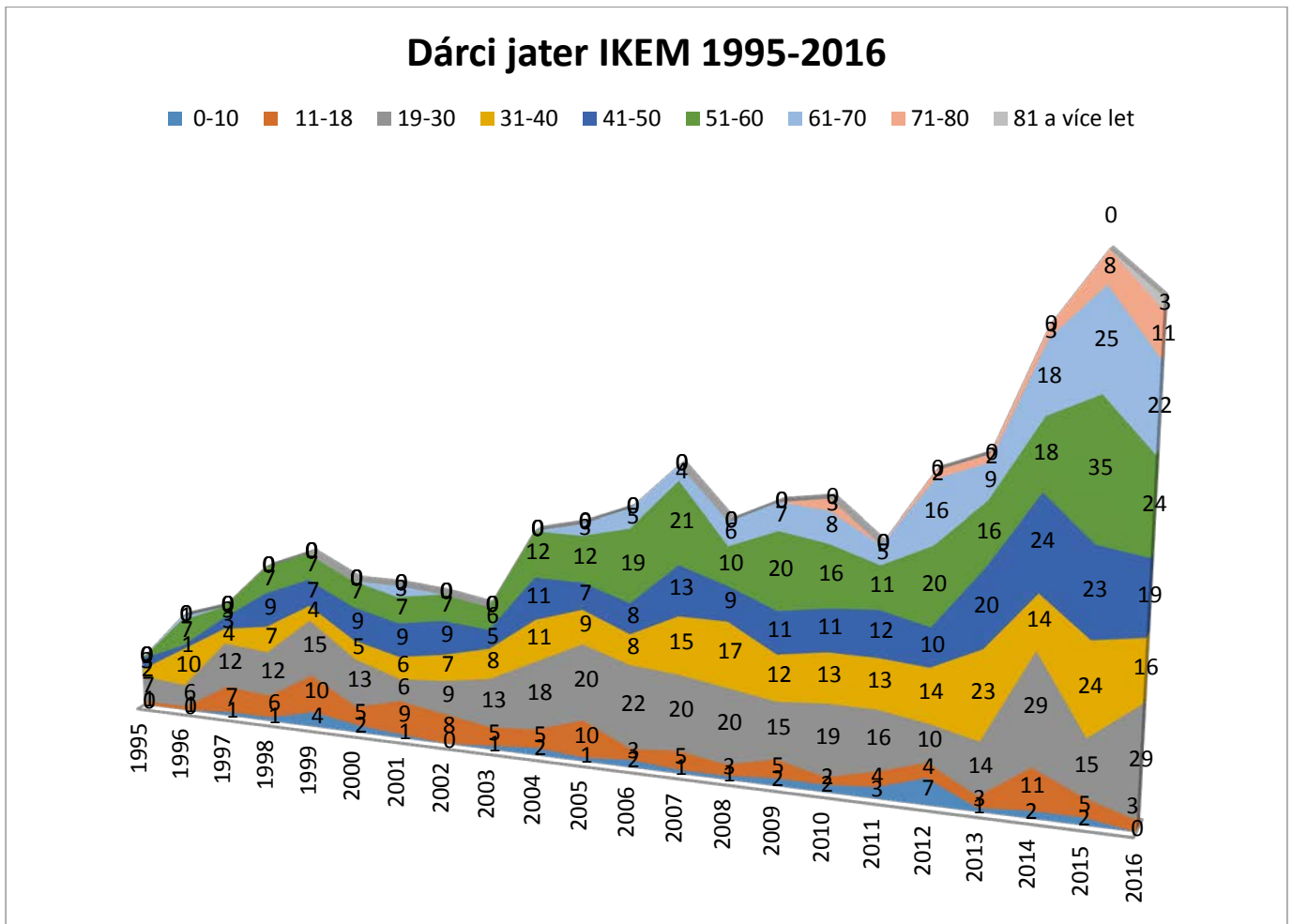


Obrázek 14: Počet transplantací a retransplantací u dětských pacientů IKEM



V průběhu let se postupně měnilo spektrum dárců jater. Nabídka ideálních dárců jater do 18ti let věku spíše stagnuje nebo se mírně snižuje a nárůst v absolutních počtech indikovaných dárců jater je daný vyšším počtem v rozmezí věkové skupiny 40-80 let. Tento trend ukazuje Obr. 15.

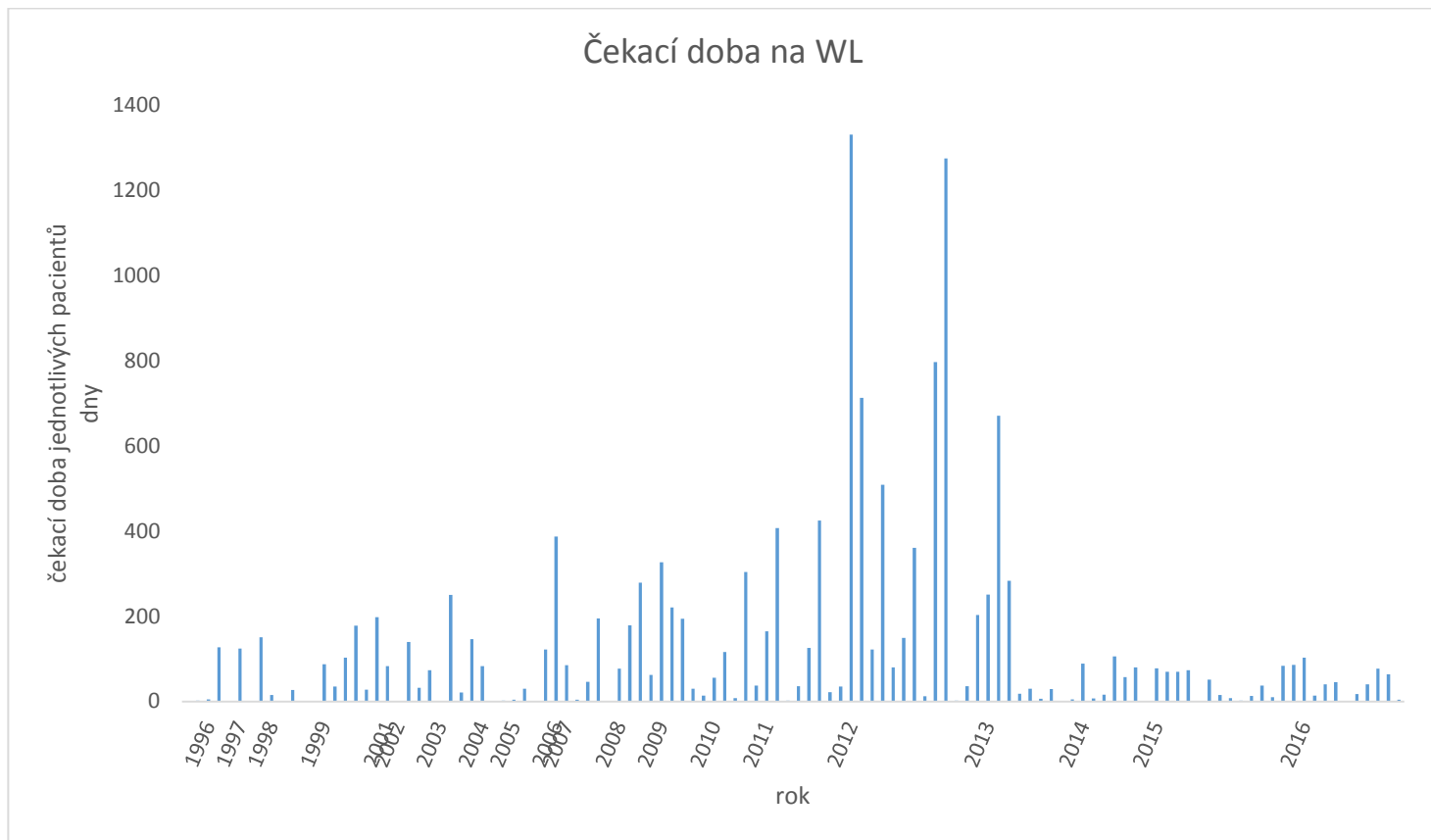
Obrázek 15: Rozložení dárců orgánů podle věku a období



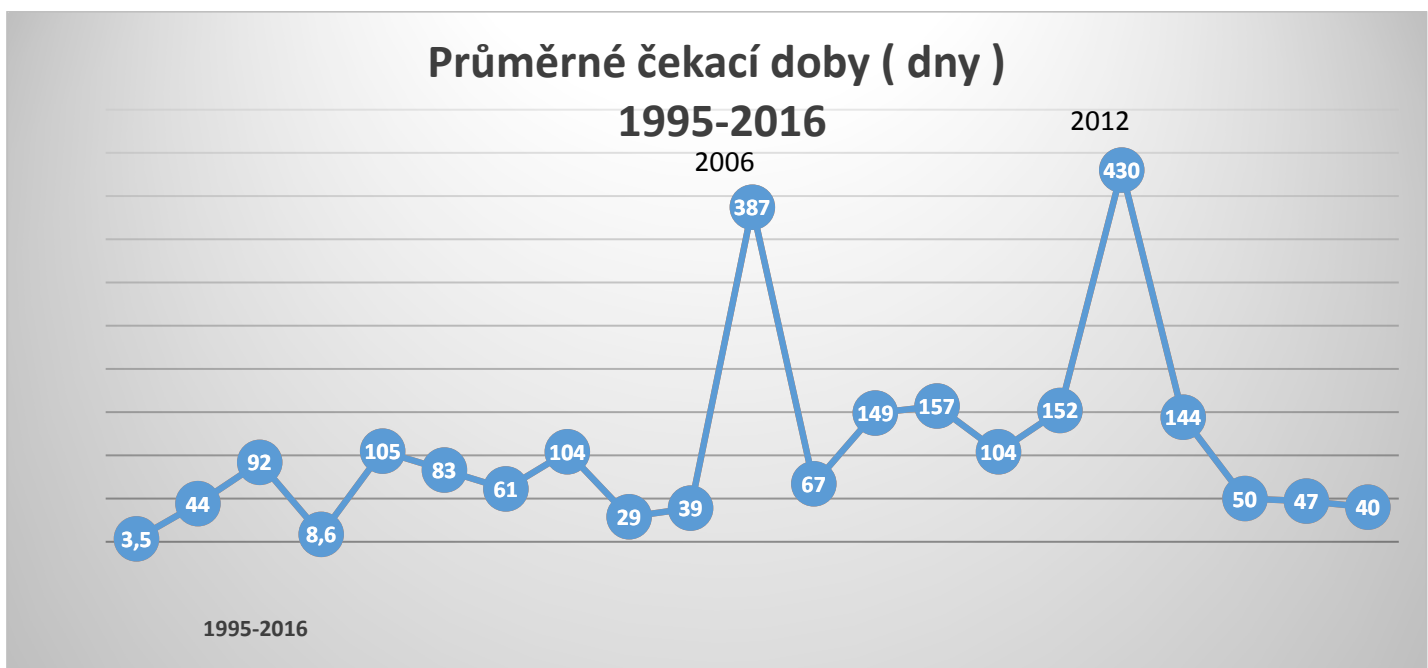
2.2.2 Vývoj čekací listiny

V souvislosti s touto demografickou změnou a zejména s úbytkem dárců jater do 10 let věku docházelo postupně k nárůstu čekací doby u dětských pacientů. Zprvu jsme se to snažili kompenzovat přidělením vyšší priority dětským pacientům na čekací listině, nicméně efekt byl pouze částečný a zkrácení čekací doby bylo malé. Proto jsme v roce 2014 zavedli program splitu, který znamenal výrazné snížení čekací doby pro dětské pacienty bez negativního efektu pro dospělé čekatele. Trend nárůstu čekací doby v absolutních číslech a v průměru spolu s poklesem po roce 2012 ukazují Obr. 16,17.

Obrázek 16: Nárůst čekací doby k transplantaci jater a trend poklesu v absolutních číslech



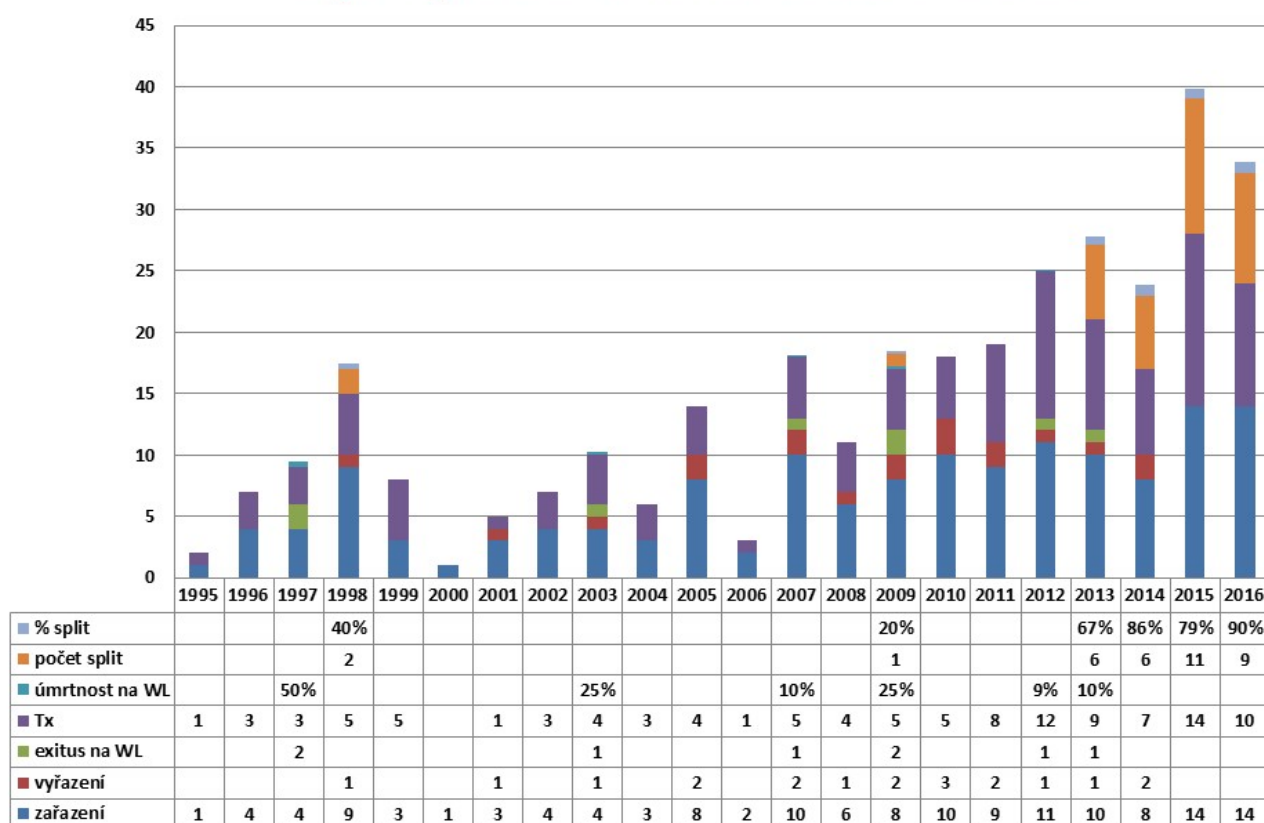
Obrázek 17: Čekací doba a trend poklesu, průměrné hodnoty



Stoupající počet vyřazených pacientů z čekací listiny a mortalitu pacientů na čekací listině ukazuje Obr. 18. Důvodem vyřazení příjemců z čekací listiny byla v 9 případech progresse nitrolební hypertenze, v 5 případech zlepšení klinického stavu. Nespolutpráce, transplantace v zahraničí nebo generalizace hepatocelulárního karcinomu ve zbylých případech. Příčinou úmrtí na čekací listině byl u naprosté většiny pacientů maligní edém mozku. Od roku 2014, tedy od zavedení program splitování jater, se podařilo redukovat mortalitu na čekací listině na nulu.

Obrázek 18: Vývoj čekací listiny

Vývoj WL u dětí 1994-2016



2.2.3. Příčiny úmrtí u dárců se smrtí mozku, porovnání studené ischemie štěpu jater, věku dárců a perfuzních roztoků

Porovnáním příčin úmrtí, CIT, věku dárců orgánů a typu perfuzního roztoku se snažím identifikovat rizikové faktory, které by mohly negativně ovlivnit výsledek transplantace.

Jaterní štěp byl odebraný od 114 dárců jejichž průměrný věk byl 27,6 roku (1-59). Příčinou smrti bylo intrakraniální krvácení v 80 případech (po kraniotraumatu nebo spontánní ruptuře intrakraniálního aneuryzmatu) nebo ischemická cévní mozková příhoda ve 20 případech. 1 dárců se smrtí oběhu byl odebraný pro pacienta s fulminantním selháním štěpu jater. Ostatní příčiny smrti mozku byly raritní (asfyxie po epileptickém záchvatu, intoxikace, neurochirurgické výkony, meningokoková sepse, primární tumory CNS).

Nenašel jsem statistický rozdíl po srovnání příčin úmrtí dárců orgánů mezi jednotlivými skupinami.

Ve 49 případech jsme odebrali celý štěp jater. 35 štěpů jater jsme splitovali, 2 splity jsme provedli ex vivo. Redukovali jsme 30 štěpů jater. Průměrná doba studené ischémie byla 286 minut (78-810 minut). Ve většině případů jsme perfundovali jaterní štěp Custodiolem (102 odběrů) a u zbývajících odběrů jsme použili UW roztok. V 99% jsme odebrali stejnoskupinový štěp nebo ABO kompatibilní.

2.2.4. Porovnání parametrů dárců jater mezi skupinami A a B

Obě srovnávané skupiny A i B se staticky nelišily ve věku dárců (median 24 a 27 let). Statistický rozdíl mezi skupinami byl v délce studené ischémie. Štěpy jater ve skupině A měly delší studenou ischémii. Medián byl 392 min vs 249 min, $p \leq 0,0001$. Další statistický rozdíl mezi skupinami byl v použití perfuzního roztoku UW, kdy jeho použití bylo indikované pouze ve skupině A ($p \leq 0,0001$).

Při srovnání stejných parametrů vztažených k typu odebraného štěpu jsem našel statistický rozdíl v použití perfuzního roztoku. Statisticky významně více jsme použili UW roztok u odběru celých jater ve srovnání s odběrem splitovaných jater ($p \leq 0,002$).

Významné rozdíly jsem našel také po porovnání věku u dárců jater a typu odebraného štěpu jater. Medián věku dárce u odebraných celých jater byl 19 let, u redukovaných jater 36 a u splitovaných 32 let. Statistický rozdíl byl mezi skupinami celých a redukovaných štěpů ($p \leq 0,0002$) a mezi skupinami celých a splitovaných štěpů ($p \leq 0,0004$). Mezi skupinami redukovaných a splitovaných štěpů byl rozdíl nesignifikantní. Statisticky významný rozdíl jsem našel také u studené ischémie a jednotlivých typů odebraných štěpů jater. Mediány CIT byly u celých, redukovaných a splitovaných jater 356, 282 a 209 minut. Rozdíl byl mezi skupinou celých a splitovaných jater ($p \leq 0,0001$).

Srovnání podle typu odebraných štěpů dopadlo ve skupině A následovně: statistický rozdíl jsem našel při porovnání věku dárců jater a typu odebraného štěpu. Medián věku u celých jater byl 17 a u redukovaných 46 let, $p \leq 0,008$. Po srovnání typu roztoku a CIT mezi celými a redukovanými játry nebyl nalezený statistický rozdíl.

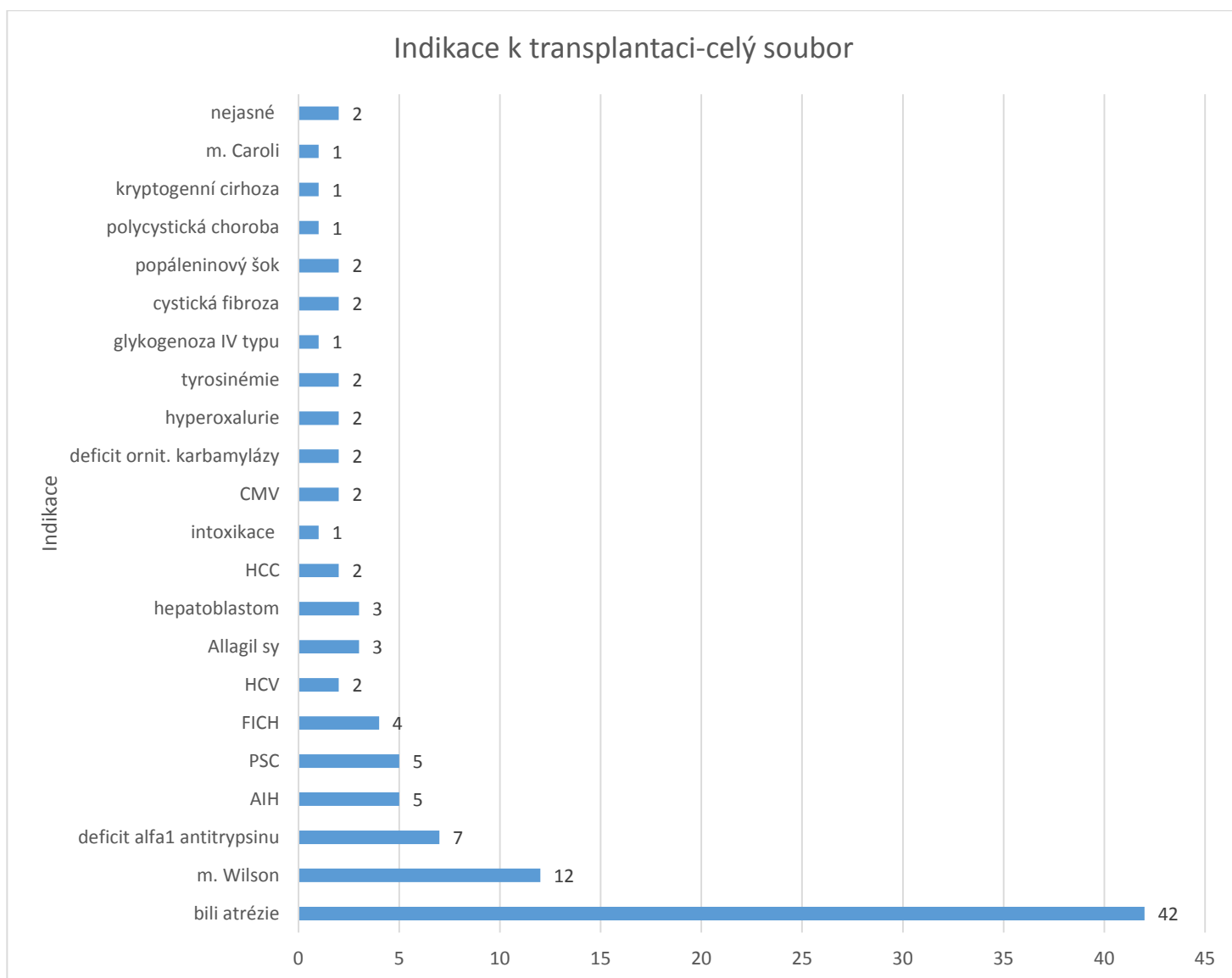
Ve skupině B jsem našel statisticky významný rozdíl po srovnání věků dárců a typu odebraných jater. Medián věku byl u celých jater 6, redukovaných 33 a splitovaných jater 34 let. Rozdíl byl mezi skupinou celých jater a redukovaných nebo splitovaných štěpů ($p \leq 0,002$ a $p \leq 0,0004$). Další rozdíl byl po srovnání CIT mezi skupinou celých jater a redukovaných nebo splitovaných. Medián pro skupiny byl 307, 187 a 170 minut respektive se statistickým rozdílem mezi celými a parciálními štěpy ($p \leq 0,003$ a $p \leq 0,0002$). Perfuzním roztokem pro skupinu B byl pouze Custodiol.

2.2.5. Porovnání výsledků dětských transplantací

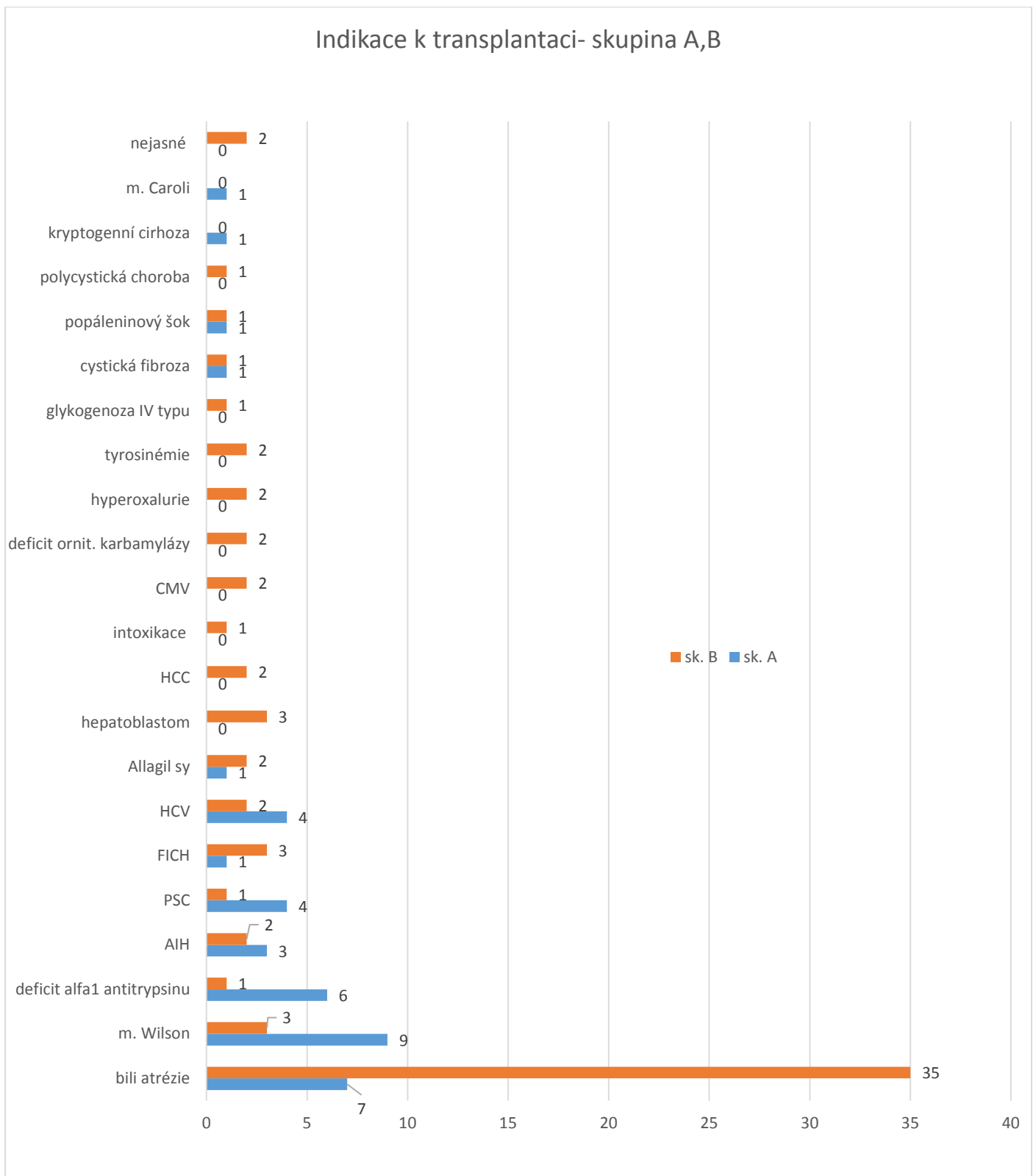
Od 20.9.1995 do 11.12.2016 jsme na našem pracovišti provedli 114 transplantací u 101 dětských příjemců jater. Celou skupinu pacientů tvořilo 57 dívek a 44

chlapců. Průměrný věk dětských příjemců byl 8,8 roku (0,4-18, median 13,6). Celý soubor příjemců jsem opět rozdělil na historickou skupinu A tvořenou pacienty transplantovanými v období 20.9.1995 až 13.11.2007. Skupina pacientů transplantovaných v dalším období 16.11.2007 až 11.12.2016 je skupina B. Ve skupině A bylo transplantovaných 34 pacientů, 21 dívek a 13 chlapců. Průměrný věk byl 12,7 roku (3-18, median 16,8). Ve skupině B bylo transplantovaných 36 dívek a 31 chlapců. Průměrný věk byl 7 roků (0,4-18, median 6). Diagnózy indikované k transplantaci a jejich rozložení v celé skupině a jednotlivých podskupinách ukazují Obr. 19,20. Diagnózy odpovídají skupinám, kdy ve skupině A převládají diagnózy typické pro starší děti. Ve skupině B dominuje biliární atřezie, což je převládající onemocnění indikované u našich nejmenších pacientů.

Obr. 20
Obrázek 19: Souhrn diagnóz jaterního selhání v celé skupině



Obrázek 20: Souhrn diagnóz jaterního selhání rozdělený podle skupin



2.2.6. Hodnocení PELD skóre

V celém souboru byly hodnoty PELD v době transplantace v rozmezí -9-54 (medián 15). Ve skupině A se PELD pohyboval mezi 3-40 (medián 20,5), ve skupině B mezi -9-54 (medián 11,5). Statistický rozdíl byl mezi skupinami významný ($p \leq 0,0016$). Srovnání mezi skupinami pacientů podle věku se PELD u nejmladších pacientů pohyboval mezi hodnotami -5-54, u starších mezi -9-41 resp. Rozdíl byl statisticky nevýznamný. Statisticky významně méně byli pokročilí pacienti ve skupině splitovaných štěpů. PELD se u nich nacházel v rozmezí -9-54 (medián 6), u redukovaných štěpů 3-41 (medián 17) a u celých štěpů -8-41 (medián 15), $p \leq 0,0028$ (split:redukce) a $p \leq 0,0096$ (split:celýštěp). Ve skupině A nebyl statistický rozdíl mezi celými (PELD 6-40, medián 21) a redukovanými štěpy (PELD 3-40, medián 19). Ve skupině B jsem našel statistický rozdíl v menší pokročilosti pacientů se splitovanými štěpy (PELD -9-54, medián 6) ve srovnání s redukovanými (PELD 4-41, medián 16), $p \leq 0,0082$. PELD pacientů s celými štěpy ve skupině B byl v rozmezí -8-41, medián 12. Po srovnání s ostatními typy štěpů ve skupině B jsem nenalezl statistický rozdíl.

Výsledky lze reprodukovat ve prospěch parciálních štěpů, kdy nehledě na zařazení nejmenších pacientů na čekací listinu ve skupině B se nám daří pacienty relativně brzo odtransplantovat a vyhnout se přílišné progresi onemocnění.

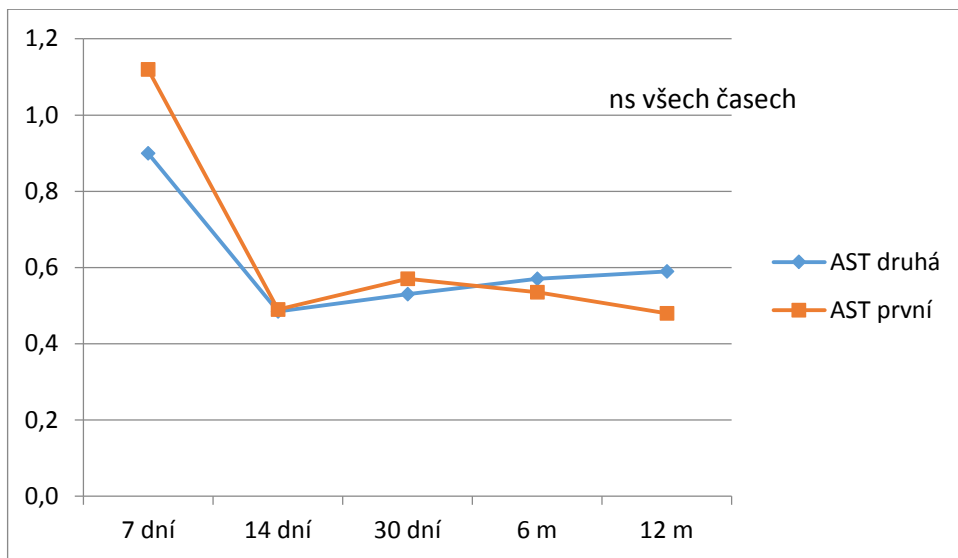
2.2.7. Srovnání rozvoje funkce štěpu a komplikací mezi skupinou A a B

V této části srovnávám rozvoj funkce štěpu podle laboratorních parametrů a výskyt chirurgických komplikací mezi skupinou A a B. Skupina A je historická, od začátku programu transplantací jater po začátek programu transplantací jater u nejmenších dětí a jsou v ní zařazení pacienti transplantovaní celým nebo redukovaným štěpem. Také se liší od skupiny B použitým imunosupresivním protokolem. Skupinu B tvoří pacienti i nejmenších váhových kategorií, transplantovaní převážně parciálními štěpy.

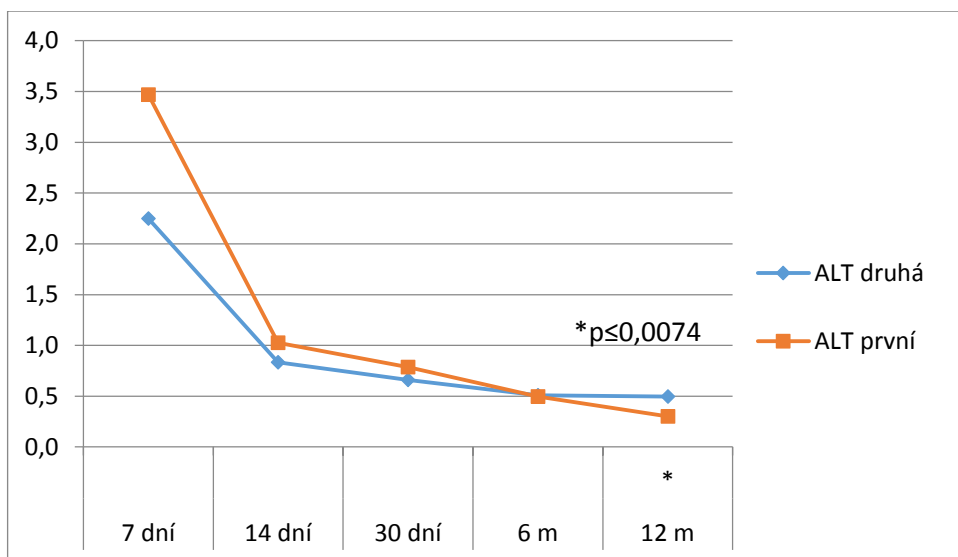
Následující grafy ukazují srovnání sledovaných laboratorních parametrů mezi první (A) a druhou skupinou (B).

Podle laboratorních hodnot není rozdíl mezi oběma skupinami v rozvoji funkce štěpu jater. Vyšší koncentrace ALT ve 12 měsících je izolovaná průměrná hodnota a není sledovaná ostatními enzymy. Elevace bilirubinu je pravděpodobně způsobená vyšší pokročilostí příjemců a transplantacemi štěpů jater od dárců vyššího věku a s delším CIT ve skupině A Obr. 21-27.

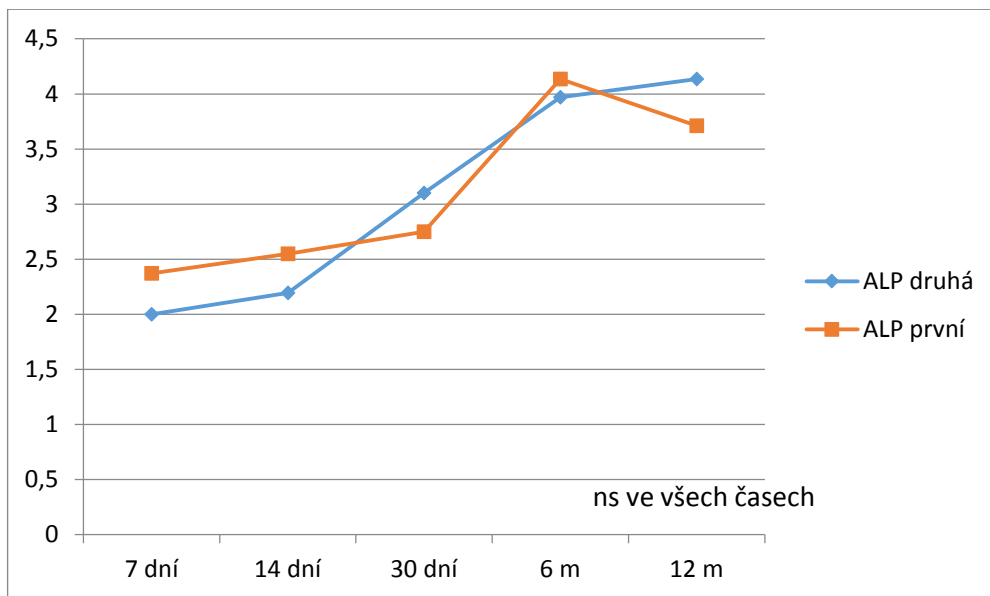
Obrázek 21: hodnoty AST



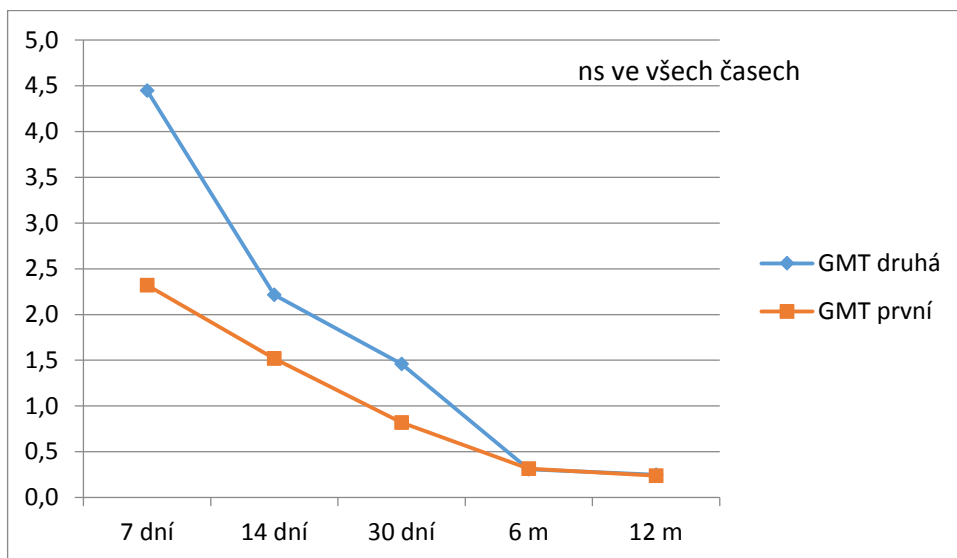
Obrázek 22: hodnoty ALT



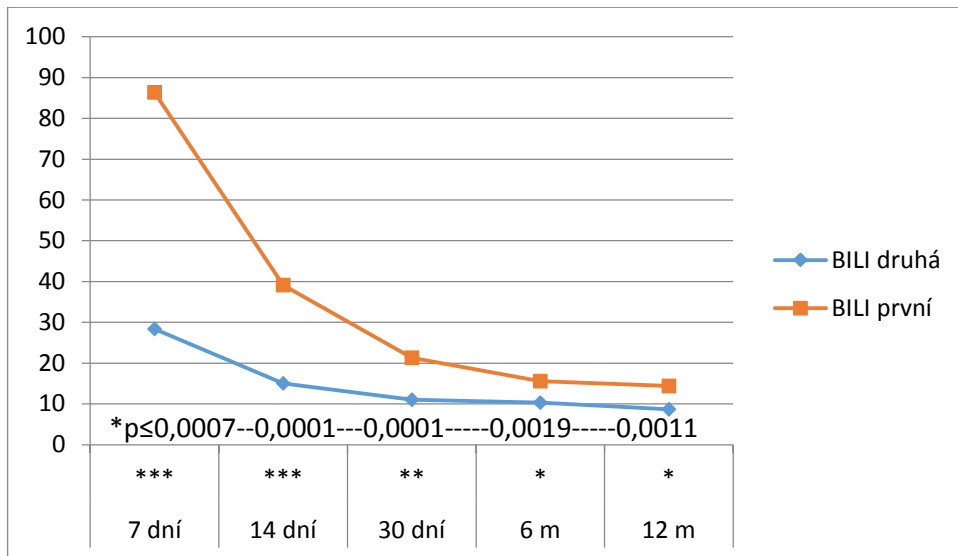
Obrázek 23: hodnoty ALP



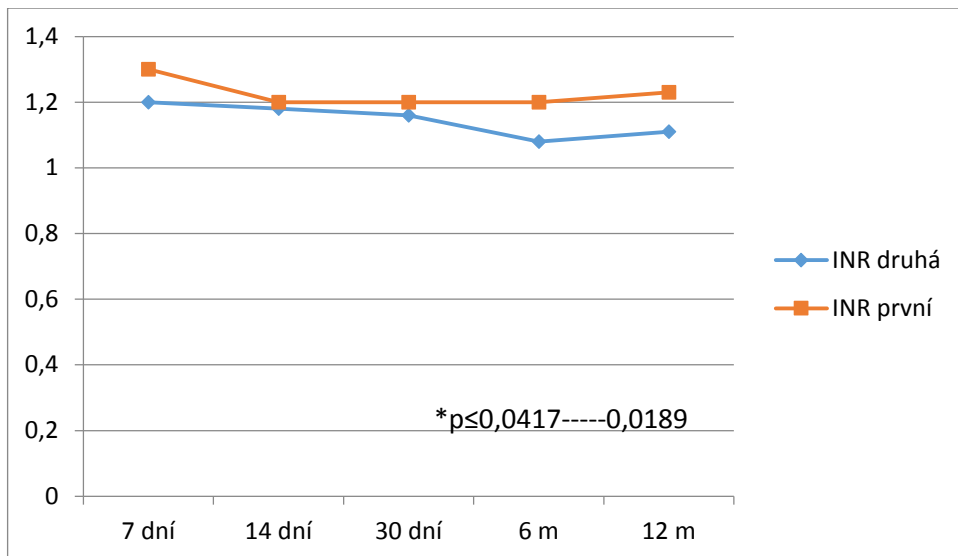
Obrázek 24: hodnoty GMT



Obrázek 25: hodnoty bilirubinu

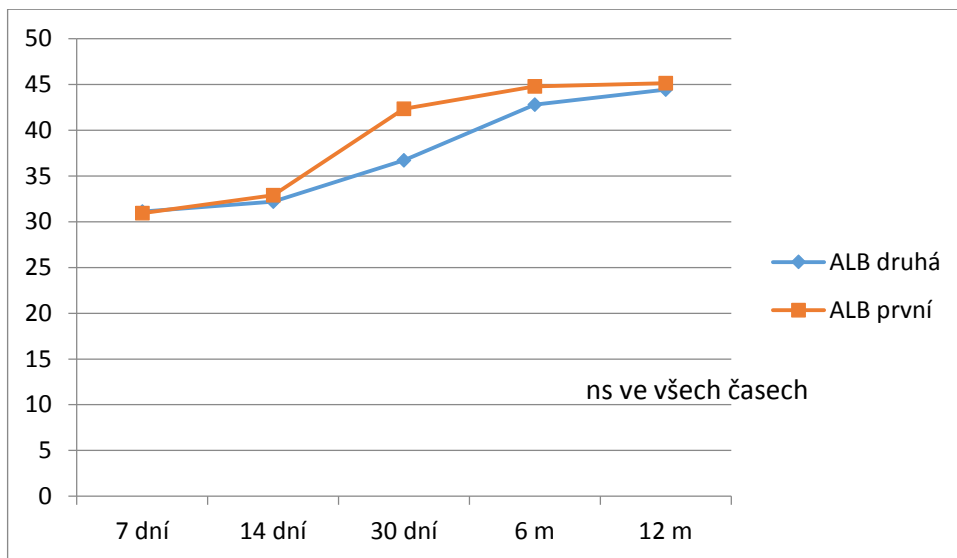


Obrázek 26: hodnoty INR



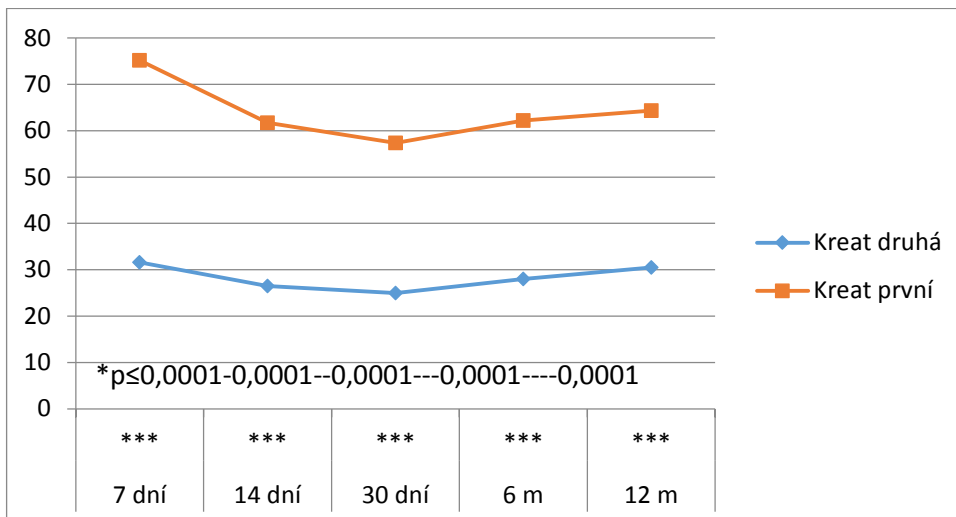
Průměrné hodnoty INR v obou skupinách jsou v normě. Statistický rozdíl ukazuje na lepší reparační schopnost celých jater ve skupině A.

Obrázek 27: hodnoty albuminu

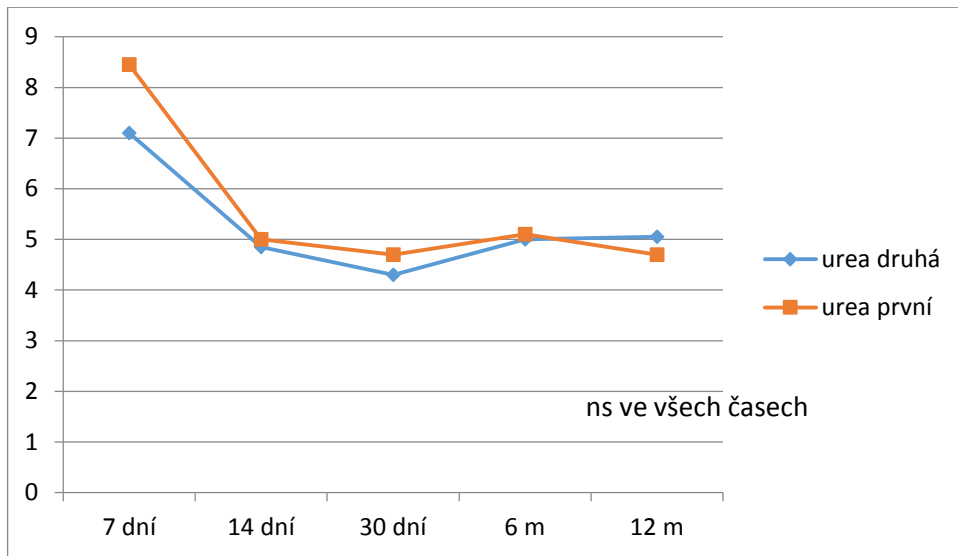


Rozdíl v hodnotách kreatininu lze vysvětlit větší svalovou hmotou příjemců skupiny A. Žádný z našich pacientů nepotřeboval po transplantaci hemodialýzu pro akutní selhání ledvin Obr. 28-30.

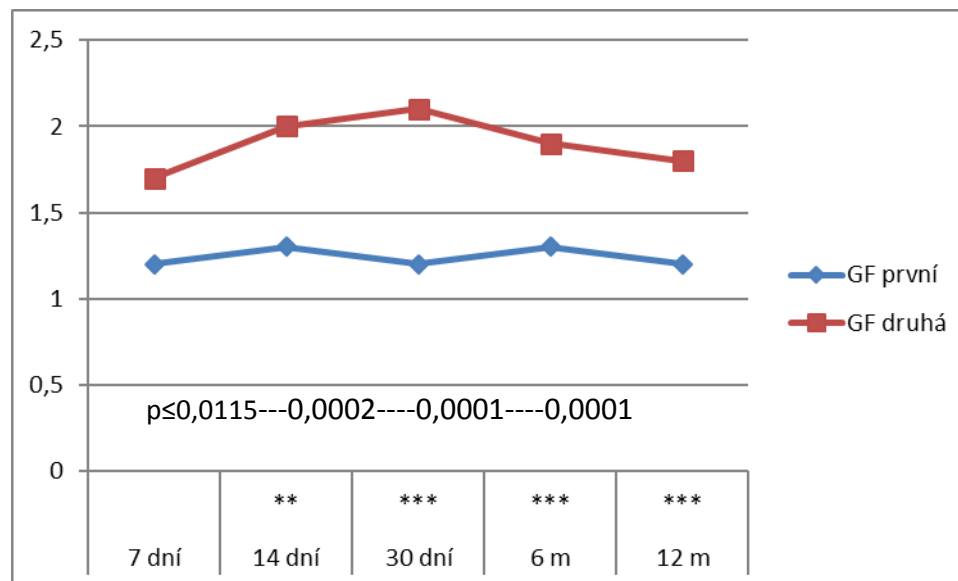
Obrázek 28: hodnoty kreatininu



Obrázek 29: hodnoty urey



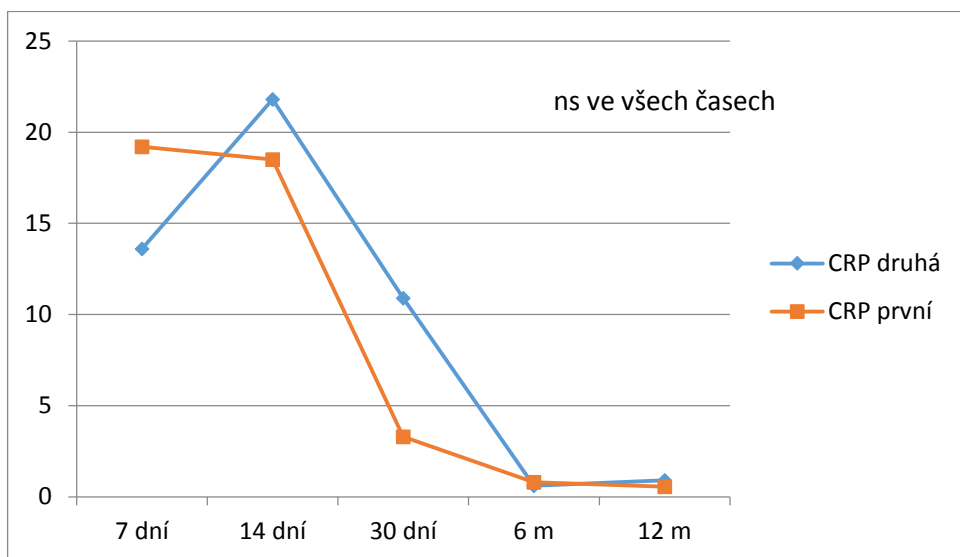
Obrázek 30: hodnoty glomerulární filtrace



Hodnoty GF jsou dopočítané zpětně z výšky pacienta a sérové koncentrace kreatininu. Proto zde nacházíme statistický rozdíl, který ovšem nevypovídá o poškození ledvin po transplantaci.

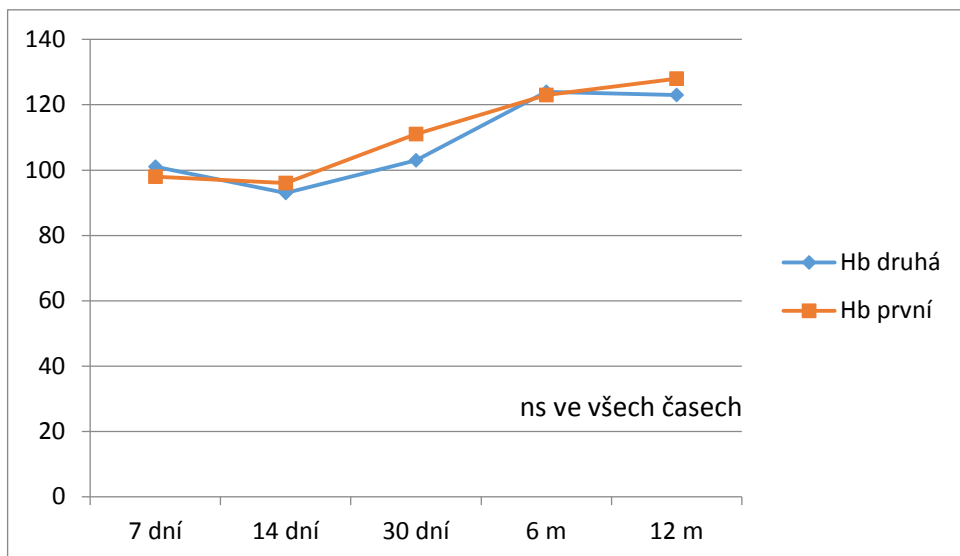
Vyšší hodnoty CRP, i když statisticky nevýznamné, by mohly u skupiny B ukazovat na větší výskyt biliárních a chirurgických komplikací spojených s elevací zánětlivých ukazatelů Obr. 31.

Obrázek 31: hodnoty CRP

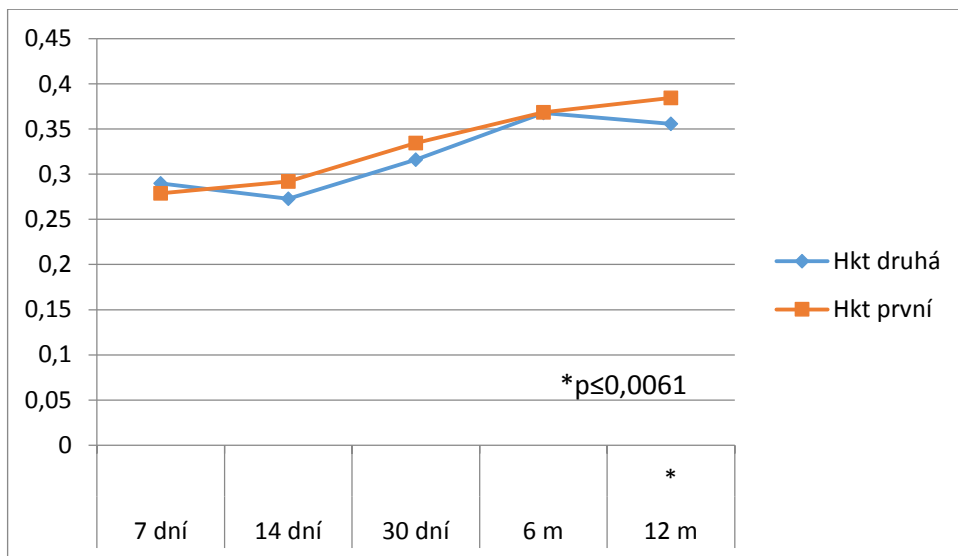


Hodnoty krevního obrazu jsou průměrné, hodnocené v minimálním intervalu 7 dnů a zkrácené aplikací transfúzních přípravků. Nesignifikantně zvýšená hodnota leukocytů by opět mohla ukazovat na větší komplikovanost transplantací ve druhé (B) skupině Obr. 32-35.

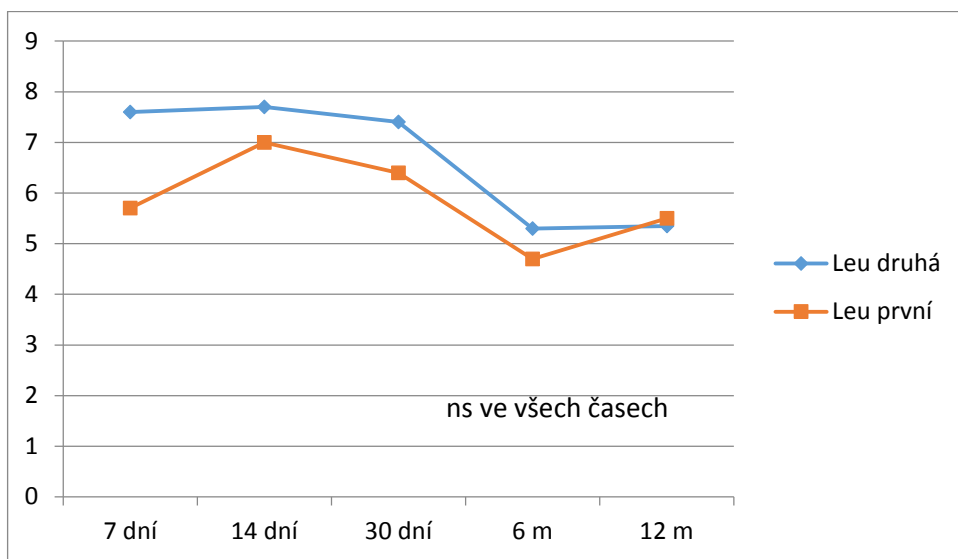
Obrázek 32: hodnoty hemoglobinu



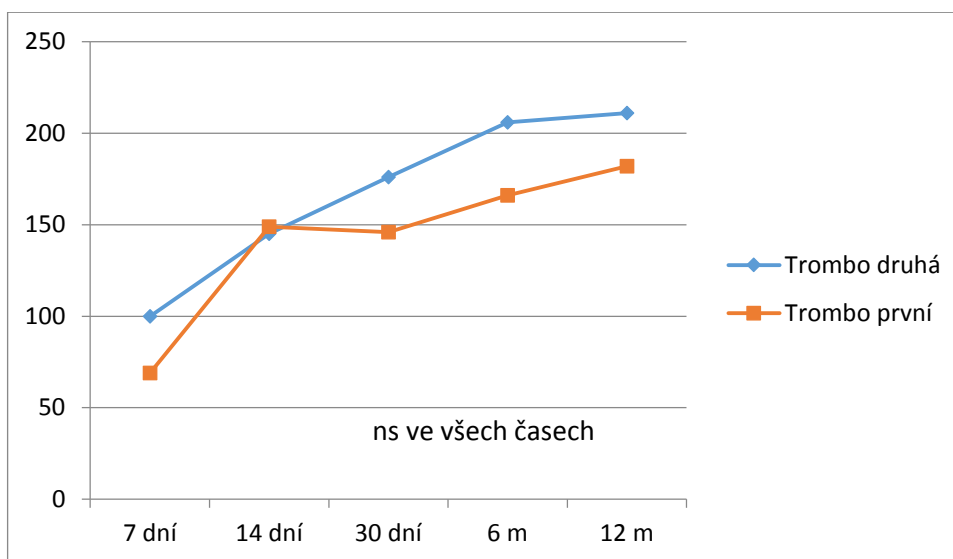
Obrázek 33: hodnoty hematokritu



Obrázek 34: hodnoty leukocytů



Obrázek 35: hodnoty trombocytů



Podle laboratorních parametrů se obě skupiny liší zejména v hladinách bilirubinu, kreatininu a hodnotách glomerulární filtrace. Vyšší hladiny bilirubinu v časném potransplantačním období jsou pravděpodobně způsobené větší pokročilostí příjemců a použitím štěpů od dárců vyššího věku a s delším CIT. Elevace kreatininu je daná vyšší svalovou hmotou příjemců vyššího věku. Mezi skupinami nebyl rozdíl v rozvoji funkce štěpu jater.

V obou skupinách mělo ve sledovaném období minimálně jednu epizodu akutní celulární rejekce 15 (14,6%) pacientů. Ve skupině A 6 (18,1%) pacientů a ve skupině B 9 (12,9%) pacientů. Rozdíl v četnosti rejekce nebyl statisticky signifikantní Tab. 9.

Tabulka 9: počet rejekcí (NS)

Počet %	ne	ano	celkem
Druhá-B	58 82,85%	12 17,14%	70
První-A	24 72,72%	9 27,27%	33
	82	21	103

Minimálně jedna chirurgická nebo interní komplikace se vyskytla ve skupině A u 23 (65,71%) pacientů. Ve skupině B u 56 (70,89%) pacientů. Rozdělení podle typu komplikací a četnost jejich výskytu je následující.

Tab. 10 uvádí výčet intervencí pro chirurgickou komplikaci. Ve skupině A důvodem pro relaparotomii nebo radiologickou intervenci byly krváčení, biliární komplikace nebo tromboza a. hepatica. Ve skupině B převažovaly relaparotomie z důvodů krváčení nebo biliární komplikace a zdrojem byla hlavně resekční plocha u parciálních štěpů jater. Přibyly raritní důvody perforace gastrointestinálního traktu vzniklé během preparace vlastních jater.

Tabulka 10: Relaparotomie, perkutánní drenáž ložiska ($p \leq 0,0033$)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	31 41,89%	43 58,11%	74
První-A	4 12,50%	28 87,50%	32
	35	71	106

Tabulka 11: Výčet biliárních komplikací (NS)

Biliární komplikace (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	23 31,08%	51 68,92%	74
První-A	6 18,75%	26 81,25%	32
	29	77	106

Tabulka 12: nezařazené komplikace- hygrom CNS, PRES syndrom, epilepsie, ADHD, krvácení do GIT, CMP ($p \leq 0,0494$)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	22 29,33%	53 70,67%	75
První-A	4 12,50%	28 87,50%	32
	26	81	107

Tabulka 13: komplikace v. portae (tromboza,stenóza) (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	15 20,27%	59 79,73%	74
První-A	2 6,06%	31 93,94%	33
	17	90	107

Tabulka 14: komplikace arteria hepatica (tromboza, stenoza) (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	19 25,68%	55 74,32%	74
První-A	5 16,13%	26 83,87%	31
	24	81	105

Tabulka 15: komplikace VCI (stenoza) (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá- B	5 6,76%	69 93,24%	74
První-A	0 0,00	32 100,00%	32
	5	101	106

Tabulka 16: Hypertenze, DM de novo po transplantaci (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
Druhá-B	7 9,59%	66 90,41%	73
První-A	8 25,00%	24 75,00%	32
	15	90	105

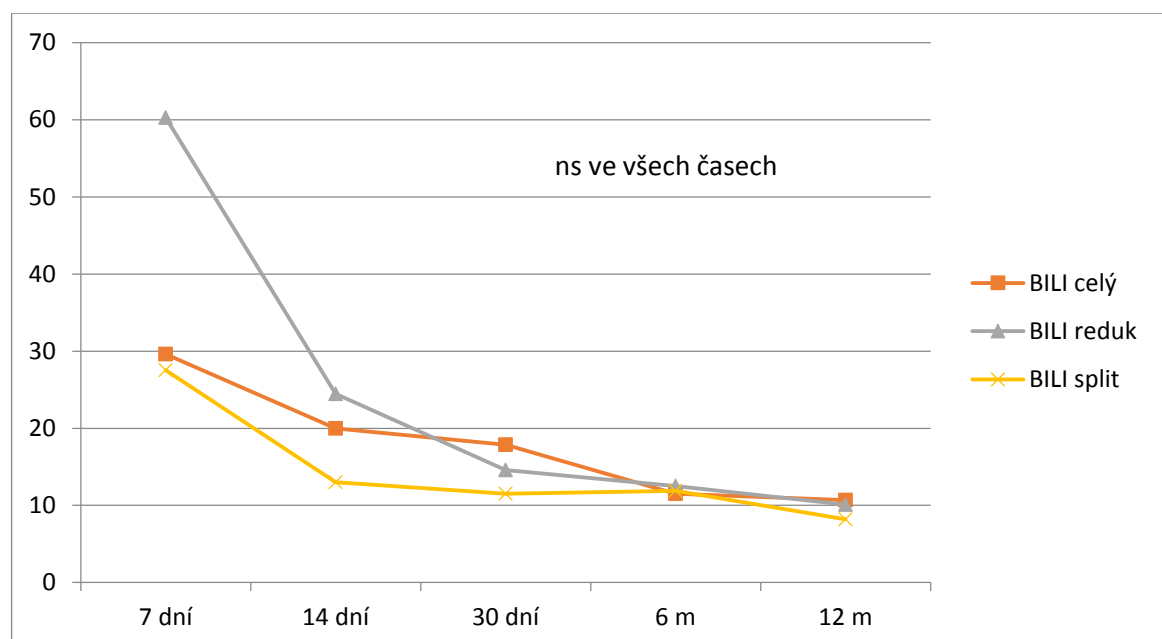
Druhá skupina je charakterizovaná větším počtem chirurgických komplikací. Nejčastějším důvodem relaparotomie bylo krvácení (21 pacientů) a ošetření žlučového leaku (12 pacientů), často v kombinaci. Z dalších příčin to byly cévní komplikace a. hepatica, perforace trávicího traktu nebo absces. Je to způsobeno transplantacemi jater u nejmenších a nejrizikovějších pacientů a použitím parciálních štěpů jater. 2/3 biliárních komplikací byly řešené perkutánně drenáží ložiska nebo žlučových cest. Ve zbývajících případech biliárních komplikací jsme ošetřili zdroj na resekční ploše nebo žlučové anastomoze během relaparotomie nebo během plánované sutury operační rány. Cévní komplikace v. portae se vyskytly v naprosté většině případů ihned na operačním sále a byly také ihned vyřešené. Příčinou trombozy v. portae na operačním sále byly téměř vždy rotace nebo zalomení cévní anastomozy. V případě komplikací a. hepatica se většinou jednalo o časný uzávěr, který jsme řešili relaparotomií a trombektomií. V 1/3 případů se povedlo stenozu a. hepatica vyřešit perkutánně s pomocí radiologické intervence. Nově vzniklou hypertenzi nebo diabetes mellitus měla 1/3 pacientů. V naprosté většině se jednalo o přechodný nález. Dlouhodobou léčbu vyžadují v našem souboru 4 pacienti (3,8%).

2.2.8. Srovnání rozvoje funkce štěpu a chirurgických komplikací podle jeho typu

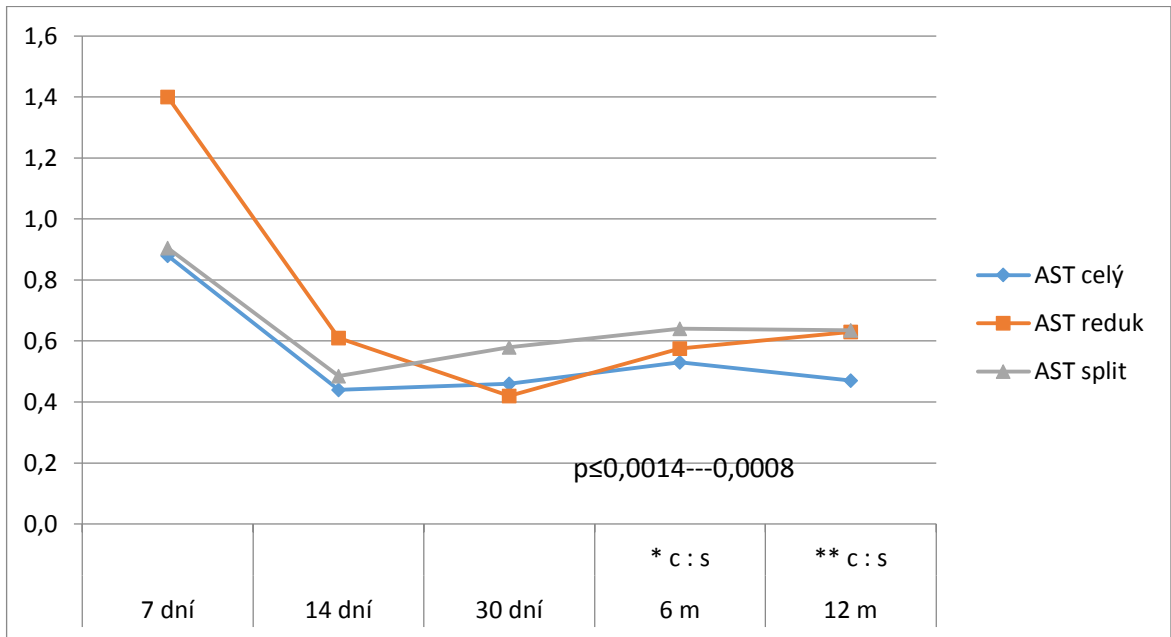
V dalších grafech je zhodnocené srovnání sledovaných laboratorních parametrů s ohledem na typ transplantovaného štěpu.

Vyšší hodnoty bilirubinu a jaterních enzymů uvedené na Obr. 36-42 ukazují na pomalejší rozvoj funkce redukováného štěpu. Vysvětlením je vyšší věk a delší CIT u redukováných štěpů jater. Pomalejší rozvoj jaterních funkcí v důsledku ischemicko reperfučního poškození nevedl primárně k dysfunkci nebo afunkci štěpu jater. Asi nejlépe to ilustrují hodnoty INR na Obr. 41.

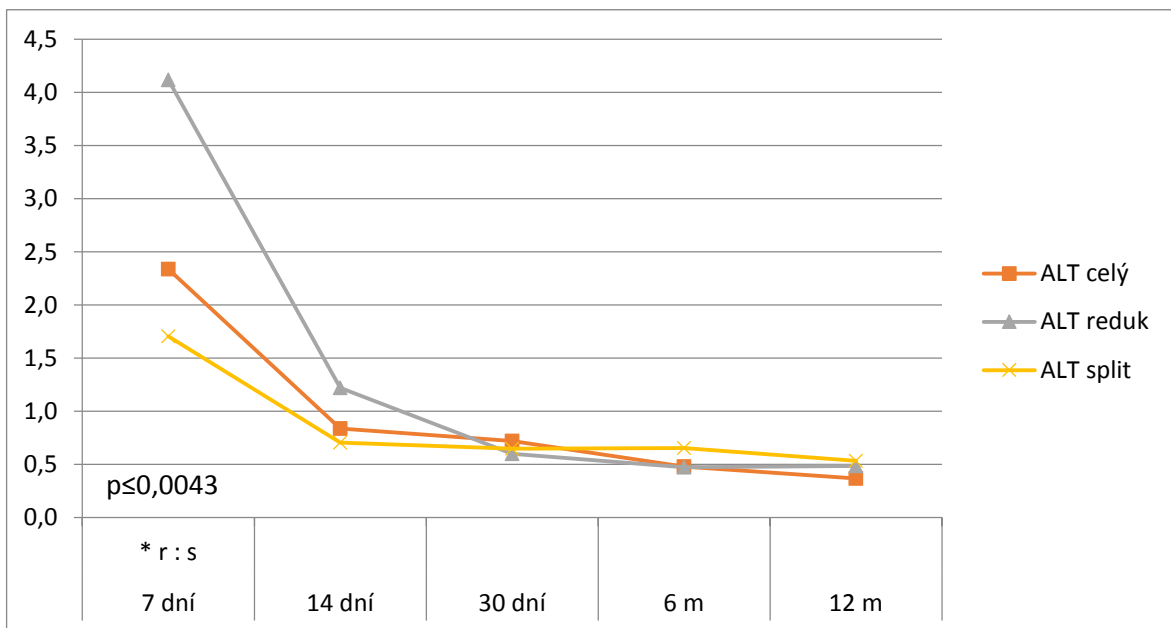
Obrázek 36: hodnoty bilirubinu



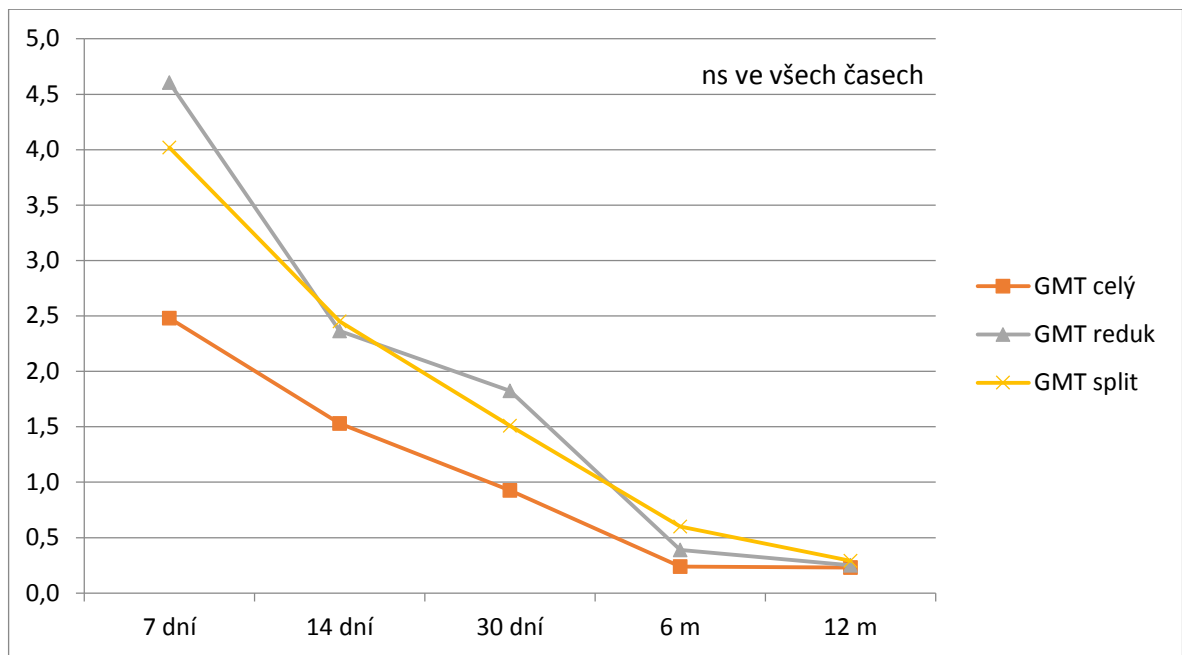
Obrázek 37: hodnoty AST



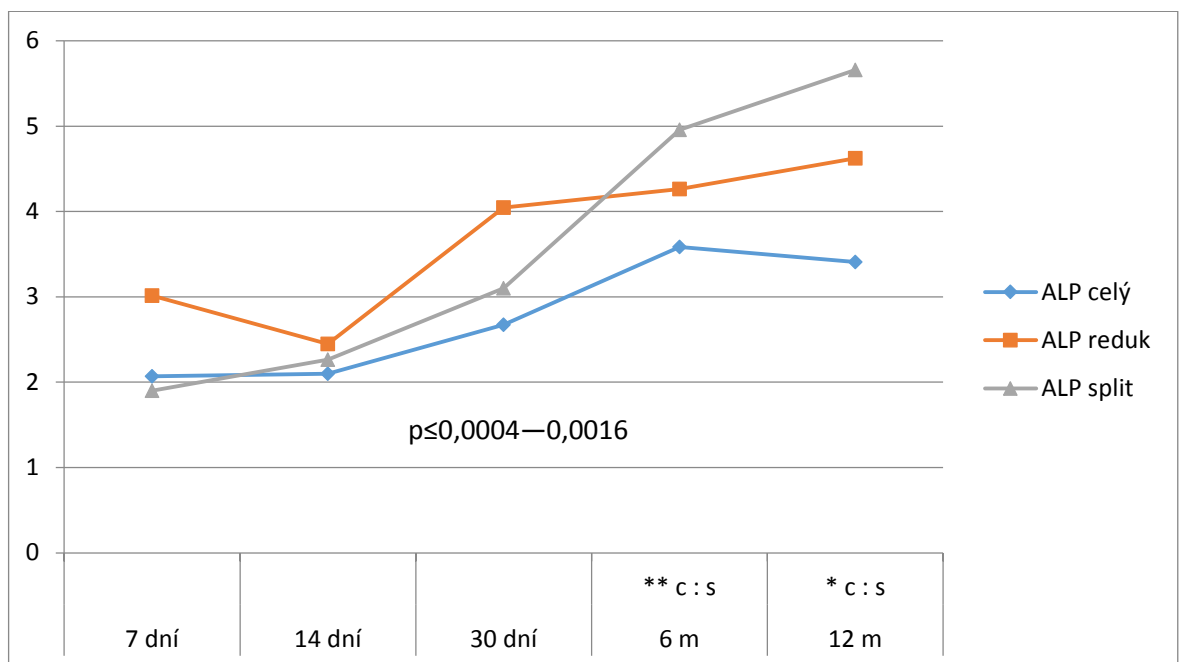
Obrázek 38: hodnoty ALT



Obrázek 39: hodnoty GMT

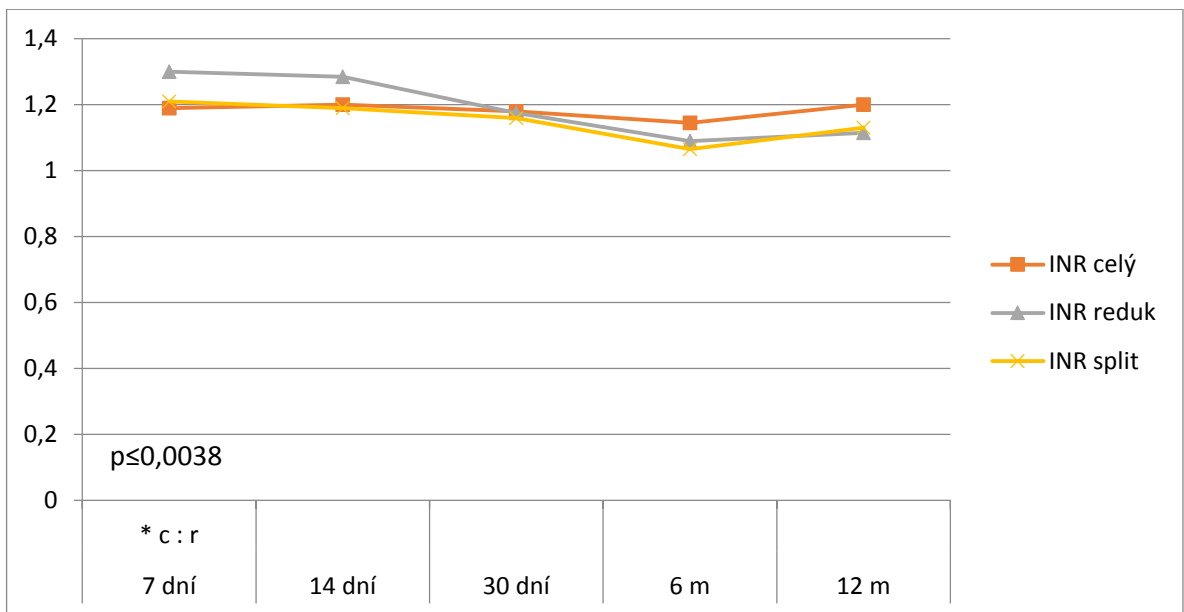


Obrázek 40: hodnoty ALP

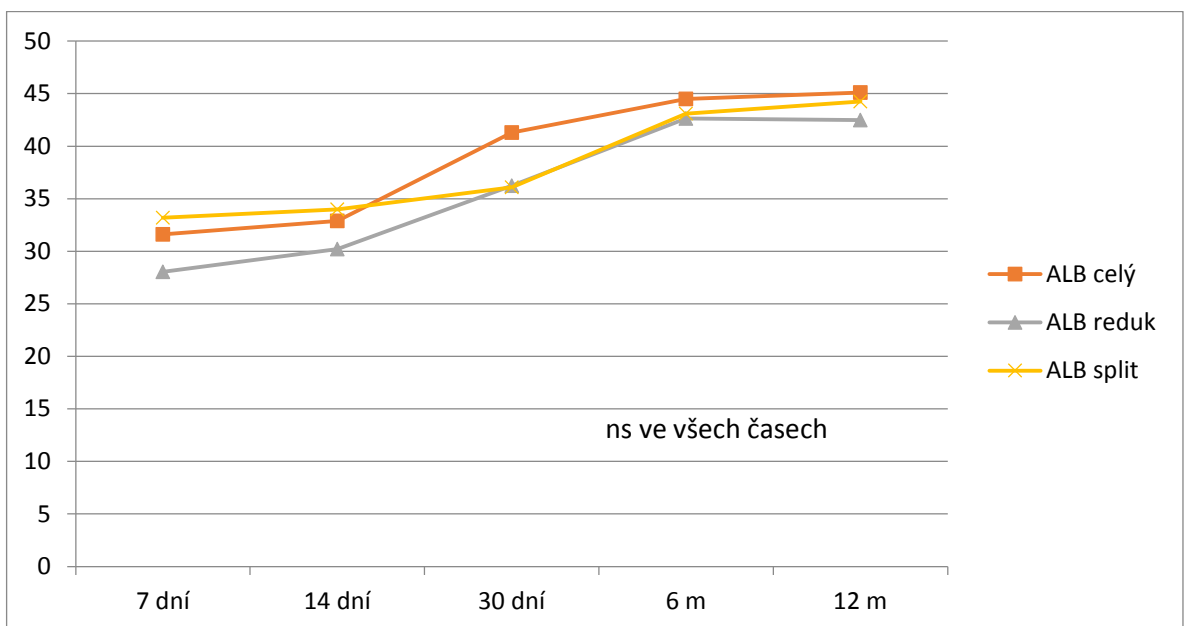


Hodnoty jaterních enzymů nejsou zvýšené a rozdílné ve všech obdobích. Proto si myslím, že nemají správně vypovídající hodnotu k rozvoji funkce štěpu.

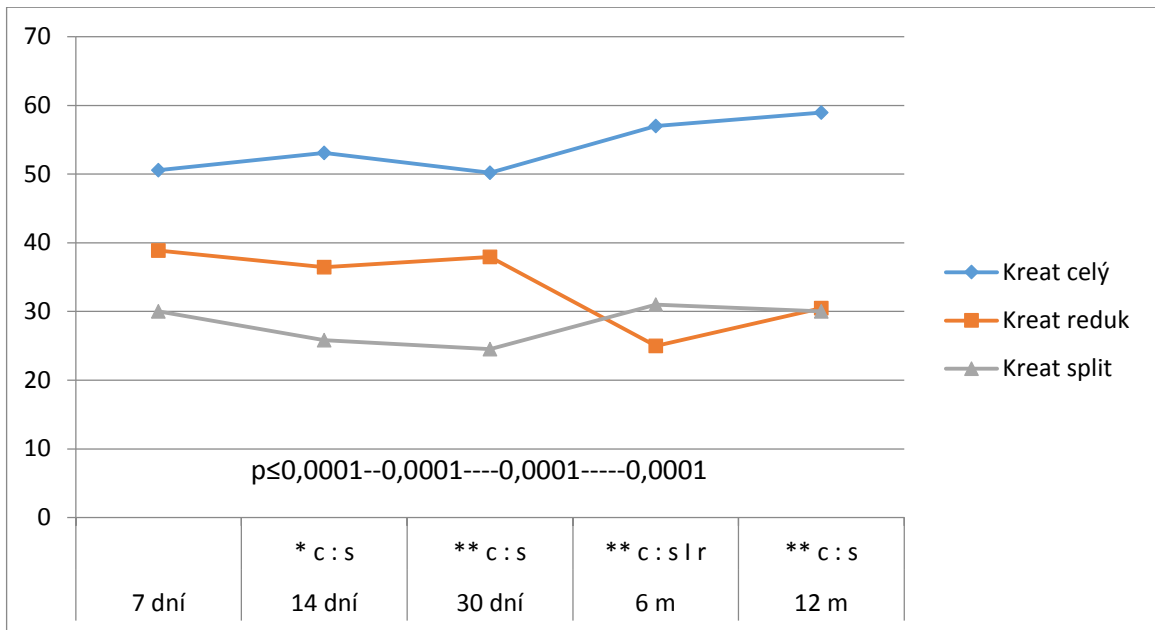
Obrázek 41: hodnoty INR



Obrázek 42: hodnoty albuminu

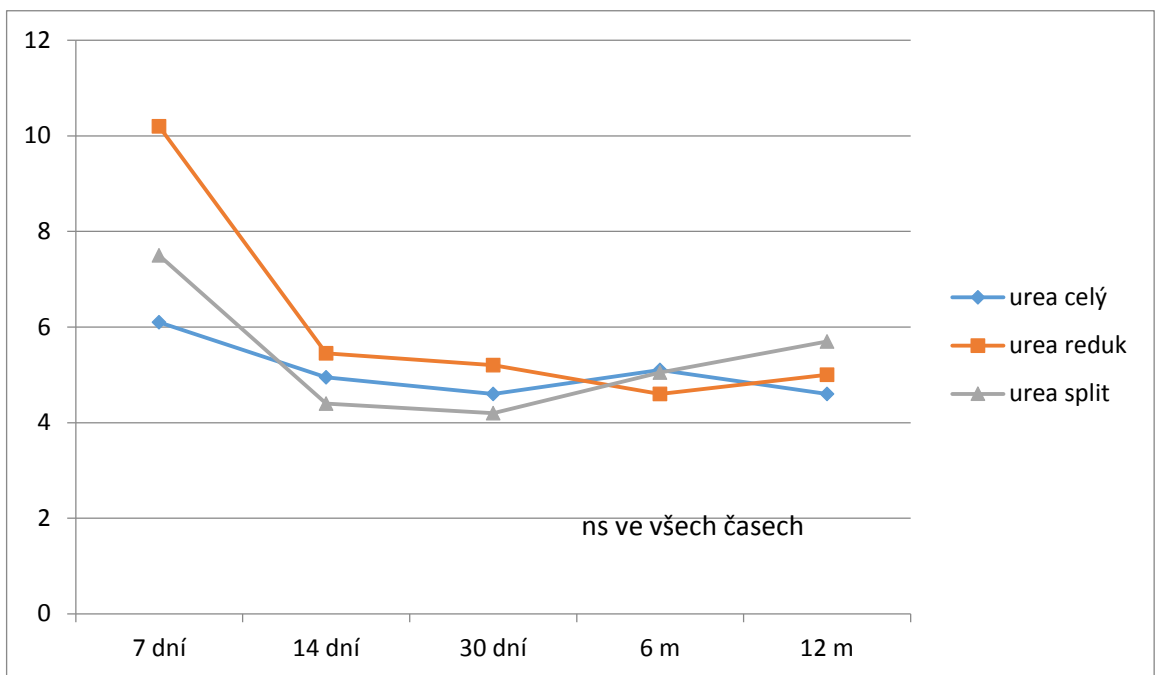


Obrázek 43: hodnoty kreatininu

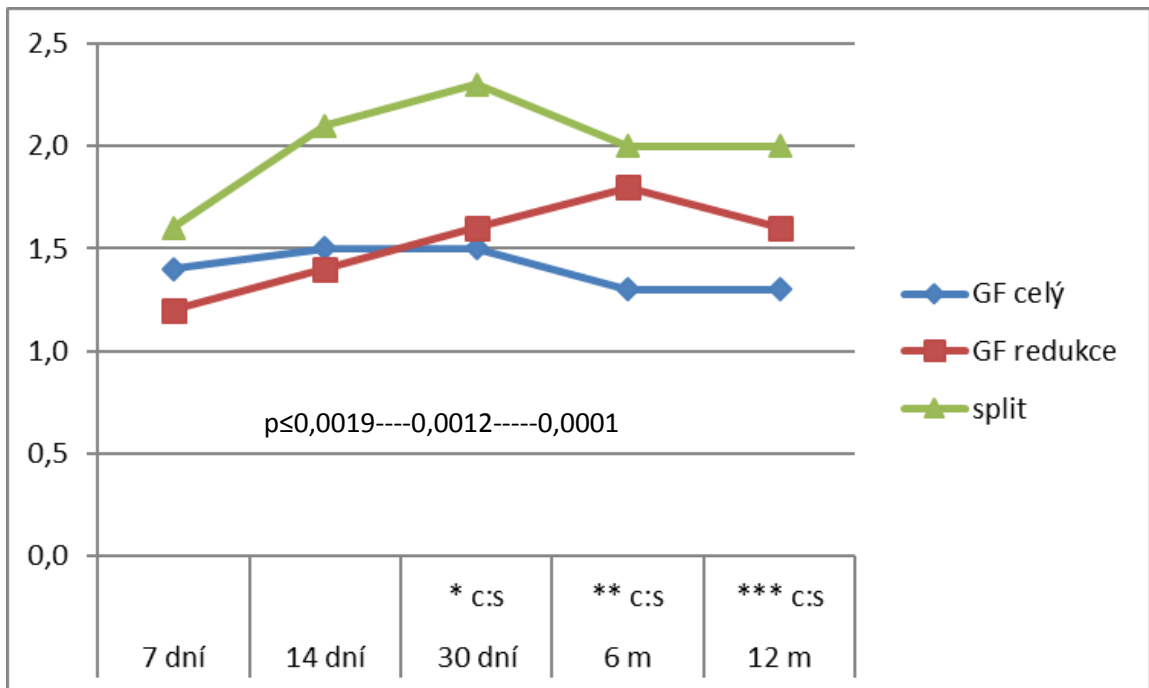


Vyšší hodnoty jsou opět dané vyšší vahou a svalovou hmotou příjemců ve skupině A.

Obrázek 44: hodnoty urey

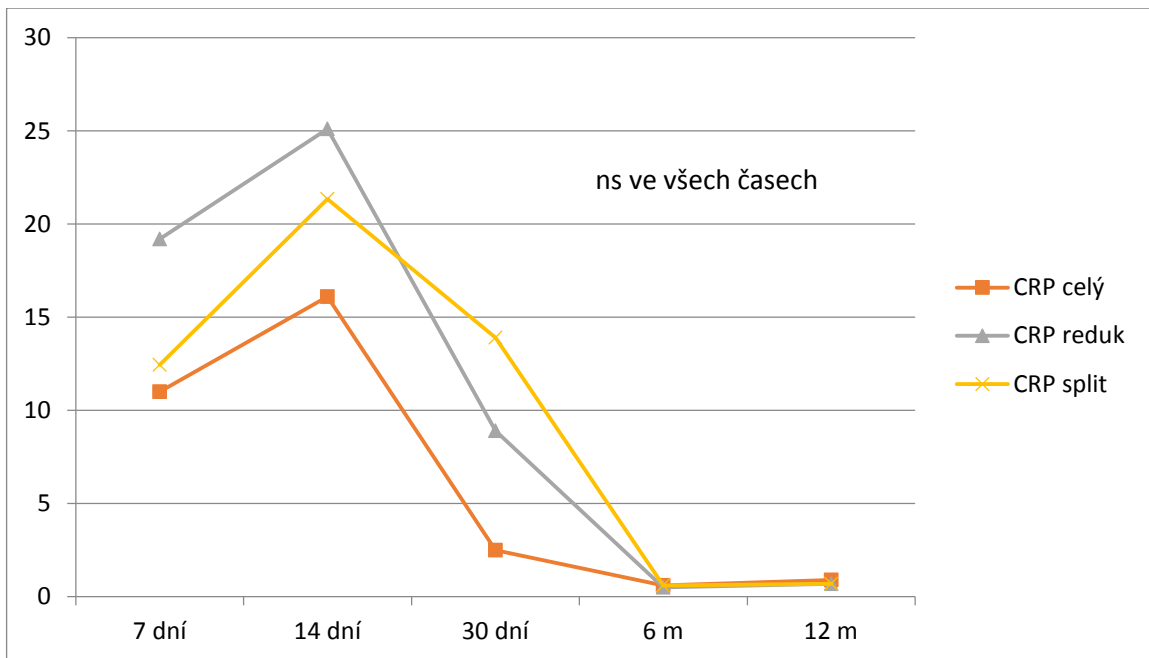


Obrázek 45: hodnoty glomerulární filtrace



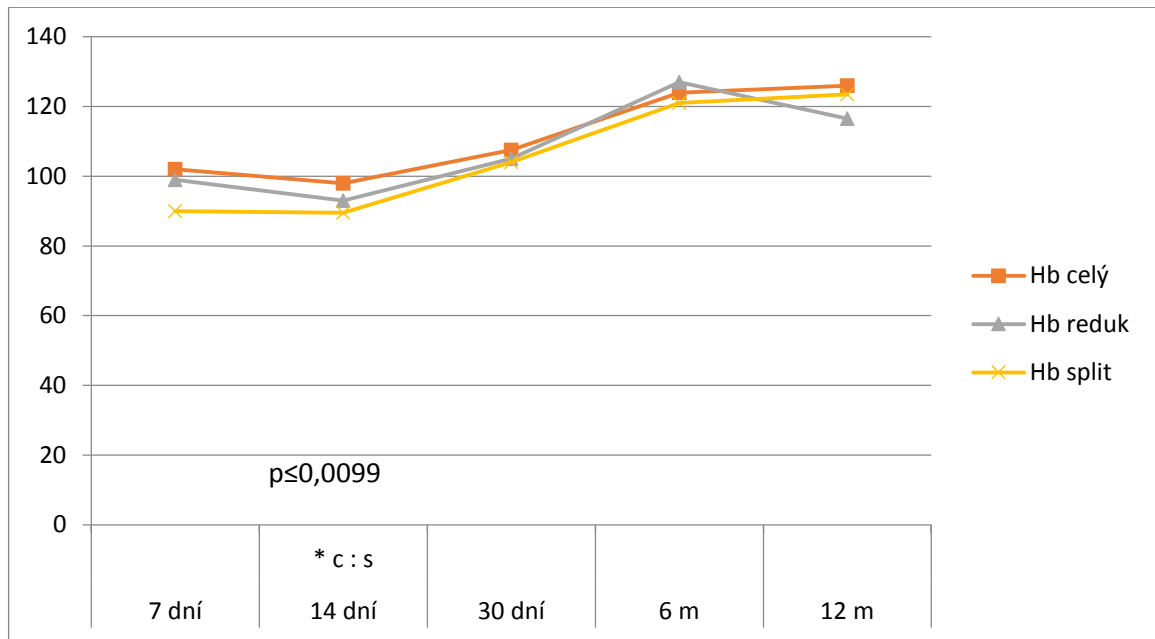
Hodnoty glomerulární filtrace opět odráží propočít z hodnot sérového kreatininu a výšky pacienta. Platí, že u našich příjemců nemáme výskyt akurního renálního selhání po transplantaci.

Obrázek 46: hodnoty CRP

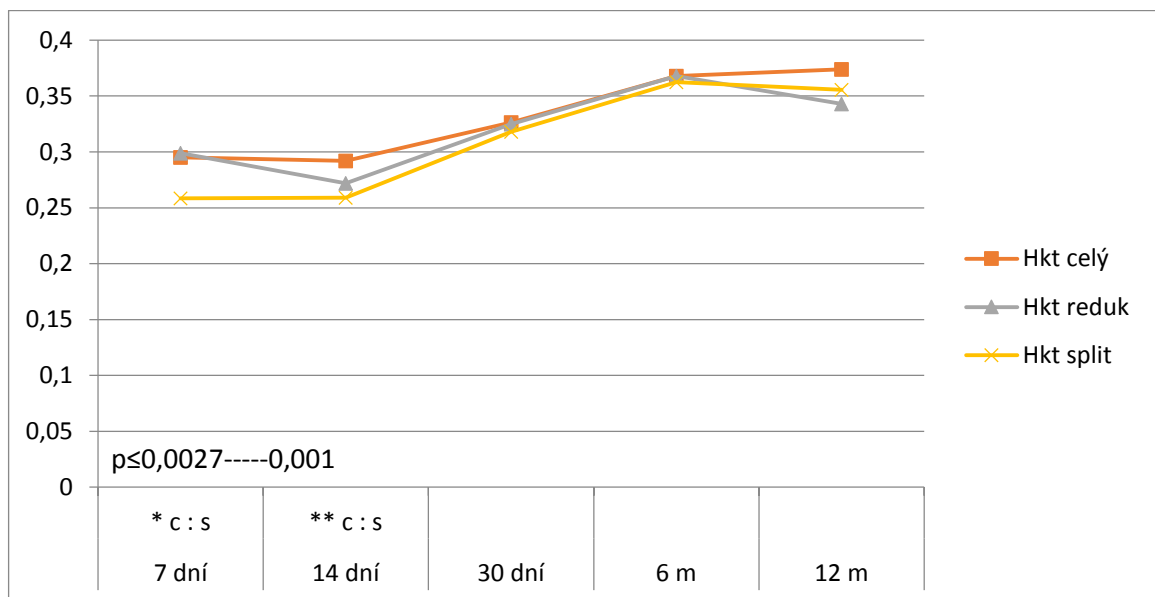


Vyšší hodnoty CRP, i když nesignifikantně, ukazují na vyšší rizikovost parciálních štěpů s vyšším výskytem chirurgických komplikací a větším rizikem infekčních komplikací.

Obrázek 47: hodnoty hemoglobinu

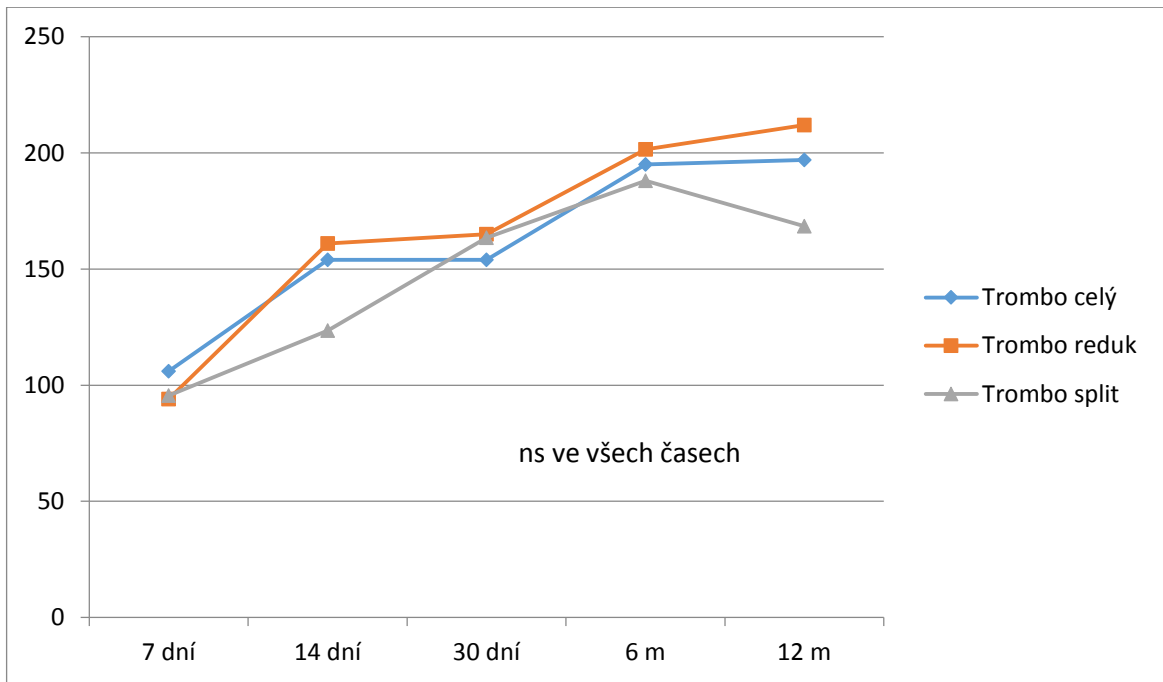


Obrázek 48: hodnoty hematokritu

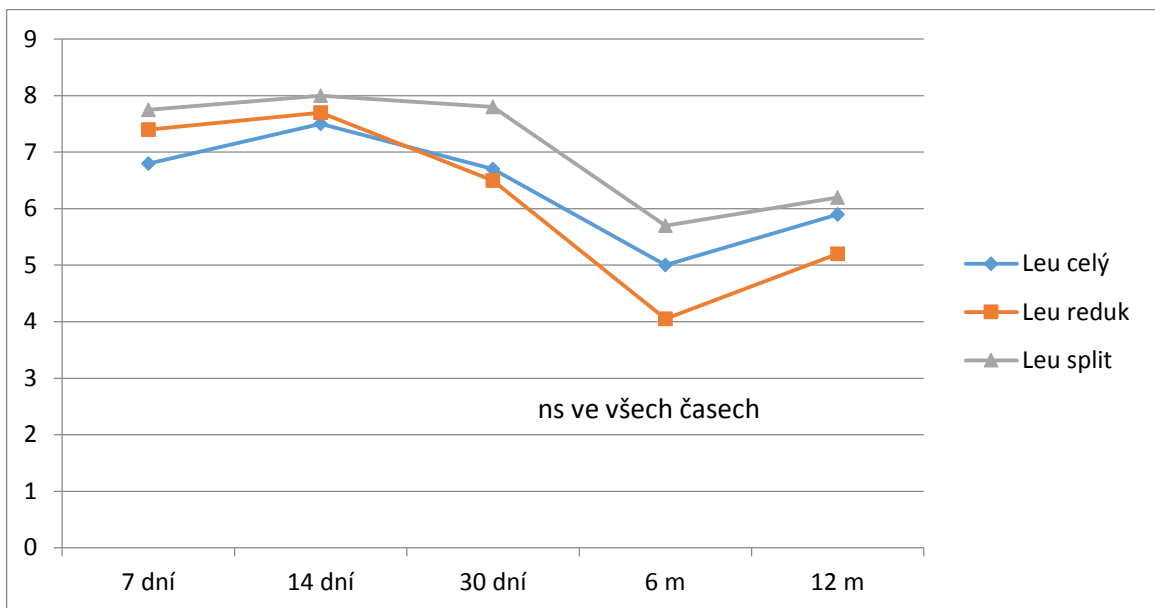


Tento statistický rozdíl mezi celými a splitovanými játry v laboratorních hodnotách hemoglobinu a hematokritu v časném pooperačním období (Obr. 47,48) může být způsobený častějším krvácením splitovaného štěpu. Výsledek ale může být také zkreslený snahou o hemodiluci u našich nejmenších příjemců, kdy se snažíme v rámci prevence trombotického uzávěru cév štěpu přiblížit hladinám hemoglobinu 80g/litr.

Obrázek 49: hodnoty trombocytů



Obrázek 50: hodnoty leukocytů



Počet rejekcí, které se vyskytly u jednotlivých typů transplantovaných jaterních štěpů byl následující. Podle Chi-kvadrát testu byl statistický rozdíl nevýznamný. Při hodnocení podle Cochran Armitage Trend Testu je zde nicméně významný trend poklesu výskytu rejekce směrem od celého štěpu ke splitovanému

($p \leq 0,0339$). Trend lze vysvětlit starším imunosupresivním protokolem použitým u celých jater a delším CIT u těchto štěpů Tab. 17.

Tabulka 17: Trend poklesu výskytu akutní rejekce

Počet %	ne	ano	celkem
celý	38 79,17%	10 20,83%	48
redukovaný	20 86,96%	3 13,04%	23
split	30 93,75%	2 6,25%	32
	88	15	103

Minimálně jedna chirurgická nebo interní komplikace se vyskytla ve skupině pacientů transplantovaných celými játry u 37 (75,51%) nemocných. Ve skupině pacientů s redukovanými štěpy jater u 18 (62,07%) pacientů. Ve skupině transplantovaných splitovanými štěpy u 24 (66,67%). Rozdělení podle typu komplikací a četnost jejich výskytu je uvedené v následujících tabulkách.

Tabulka 17: Relaparotomie, perkutánní drenáž ložiska ($p \leq 0,001$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	8 16,67%	40 83,33%	48
redukovaný	8 33,33%	16 66,67%	24
split	19 55,88%	15 44,12%	34
	35	71	106

Statistický rozdíl mezi příjemci transplantovanými celými a splitovanými játry je daný rizikovostí operace pomocí parciálního štěpu. 15 relaparotomií bylo u splitu indikovaných pro krvácení nebo únik žluči. Ve zbývajících případech se jednalo o perforace gastrointestinálního traktu, absces nebo trombozu a. hepatica.

Tabulka 18: Biliární komplikace- leak, stenoza ($p \leq 0,0013$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	7 14,58%	41 85,42%	48
redukovaný	5 20,83%	19 79,17%	24
split	11 32,00%	23 67,60%	34
	23	83	106

Ve skupině pacientů se splitovaným štěpem 9 pacientů mělo biliární leak. 6 pacientů bylo indikovaných k relaparotomii a zbytek byl vyřešený perkutánně. Únik žluči se většinou vyskytoval z resekční plochy. U celých štěpů byl únik většinou z místa žlučové anastomozy a příčinou byla nekroza žlučovodu.

Tabulka 19: Jiné komplikace- hygrom CNS, PRES syndrom, epilepsie, ADHD, krvácení do GIT, CMP ($p \leq 0,0099$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	5 10,42%	43 89,58%	48
redukovaný	8 33,33%	16 66,67%	24
split	13 37,14%	22 62,86%	35
	26	81	107

Tabulka 20: Komplikace arteria hepatica, stenoza, tromboza (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	10 21,28%	37 78,72%	47
redukovaný	7 29,17%	17 70,83%	24
split	7 20,59%	27 79,41%	34
	24	81	105

U celých a redukovaných štěpů se vyjma 3 případů jednalo o trombozu a. hepatica. Příčinou byla nejspíše technická chyba v místě anastomozy. U splitovaných štěpů došlo ke trombotizaci ve 2 případech a zbývajících 5 pacientů mělo detekovanou stenoza a. hepatica. Tromboza a . hepatica patří k nejrizikovějším faktorům selhání štěpu. V našem souboru vedla ve 43% případů k selhání štěpu a retransplantaci.

Tabulka 21: Komplikace VCI- stenoza (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	1 2,08%	47 97,92%	48
redukovaný	0 0,00%	23 100,00%	23
split	4 11,43%	31 88,57%	35
	5	101	106

Tabulka 22: Komplikace v. portae- stenoza, tromboza (p≤0,0009)

Počet	ano	ne	celkem
celý	1 2,08	47 97,92	48
redukovaný	5 20,00	20 80,00	25
split	11 32,35	23 67,65	34
	17	90	107

Téměř všechny komplikace v. portae byly způsobené trombozou vzniklou rotací nebo zalomením v místě anastomozy. Platí, že téměř všechny se podařilo vyřešit ihned na operačním sále cévní reanastomozou. K retransplantaci dospělo 12% pacientů u kterých došlo k časné retromboze.

Tabulka 23: Hypertenze, DM de novo po transplantaci (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	7 14,58%	41 85,42%	48
redukovaný	2 8,70%	21 91,30%	23
split	6 17,65%	28 82,35%	34
	15	90	105

2.2.9. Výsledky transplantací podle skupin a typu štěpu

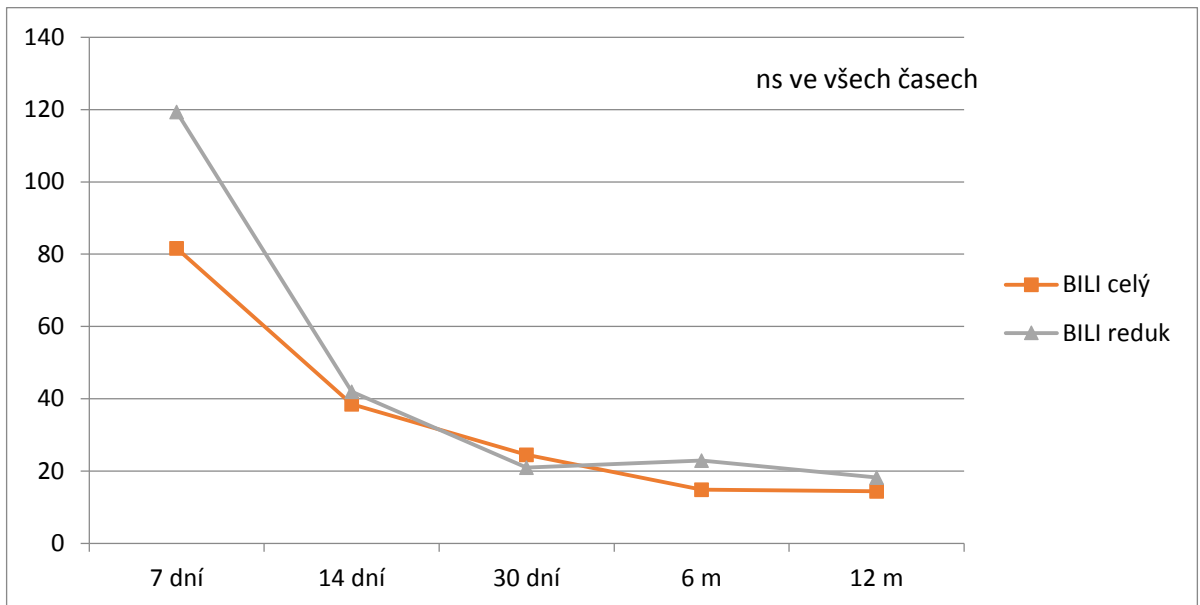
Cílem tohoto srovnání je porovnat výsledky transplantací v jednotlivých skupinách, zohlednit typ použitého štěpu a alespoň částečně vyloučit faktory, které by mohly zkreslit některé výsledky. Mezi tyto faktory patří počátek programu, typ ochranného roztoku, CIT a imunosupresivní protokol.

2.2.9.1. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle typu štěpu, skupina A

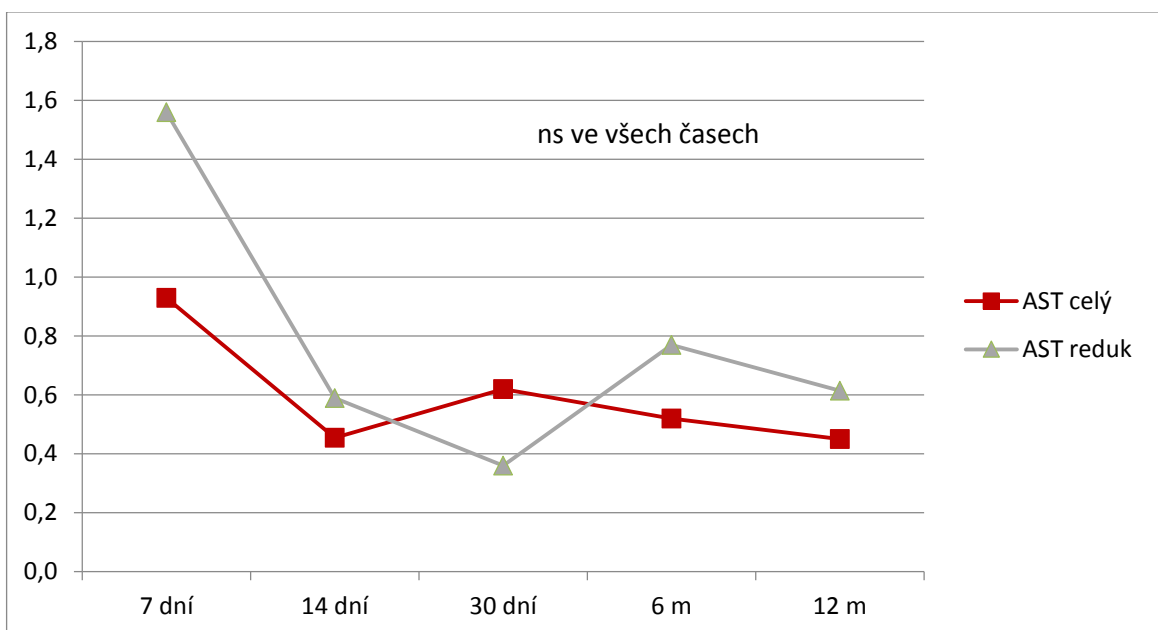
Ve skupině první (A) byli pacienti transplantováni celým nebo redukovaným štěpem. Rozvoj funkce štěpu byl podle laboratorních výsledků, které vyšly podobně

v obou podskupinách, bez statistického rozdílu. Vyšší průměrné hodnoty bilirubinu a jaterních enzymů měli pacienti transplantovaní redukováným štěpem. To by ukazovalo na větší ischemickoreperfuzní poškození během odběru Obr. 51-55. Poškození nemělo vliv na rozvoj syntetické funkce štěpu, protože hodnoty INR byly v pooperačním období vyšší ve skupině pacientů s redukovánými štěpy Obr. 51-56.

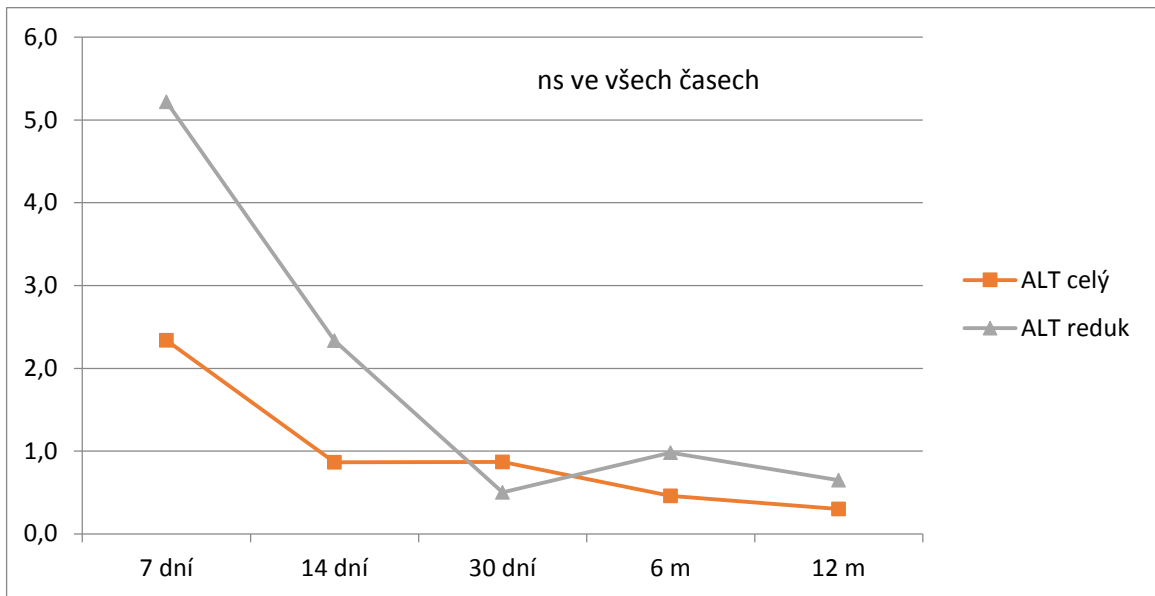
Obrázek 51: hodnoty bilirubinu



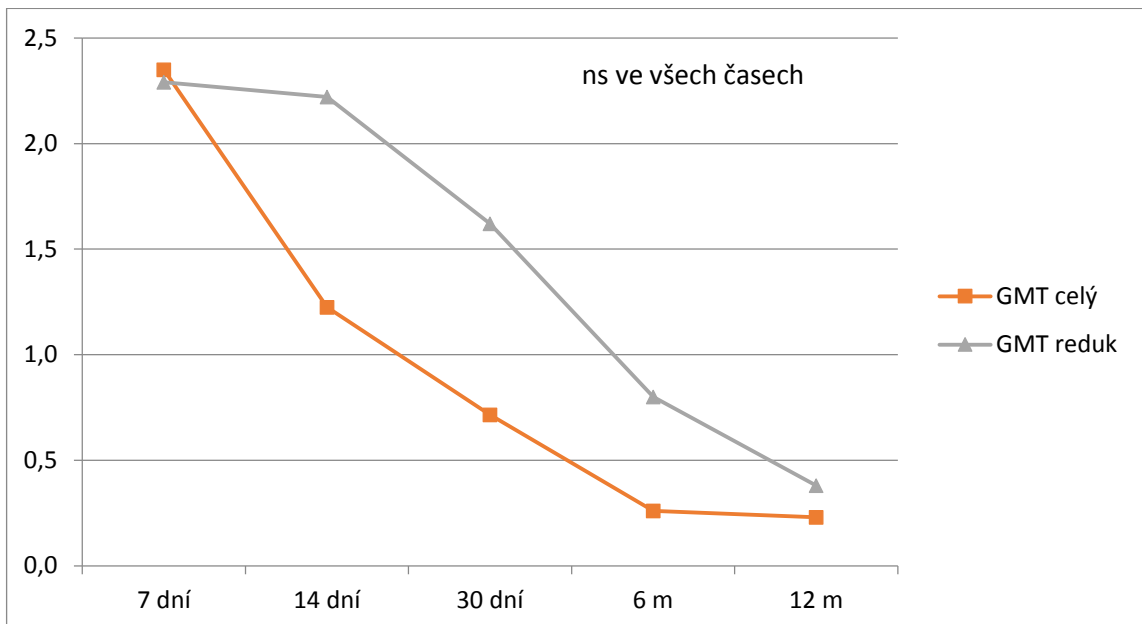
Obrázek 52: hodnoty AST



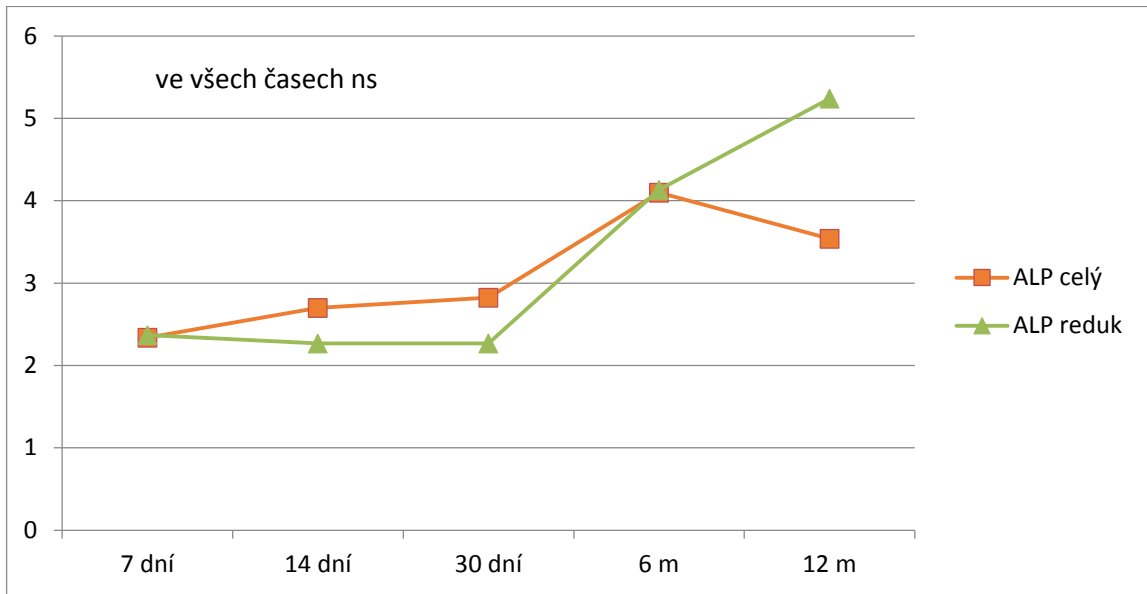
Obrázek 53: hodnoty ALT



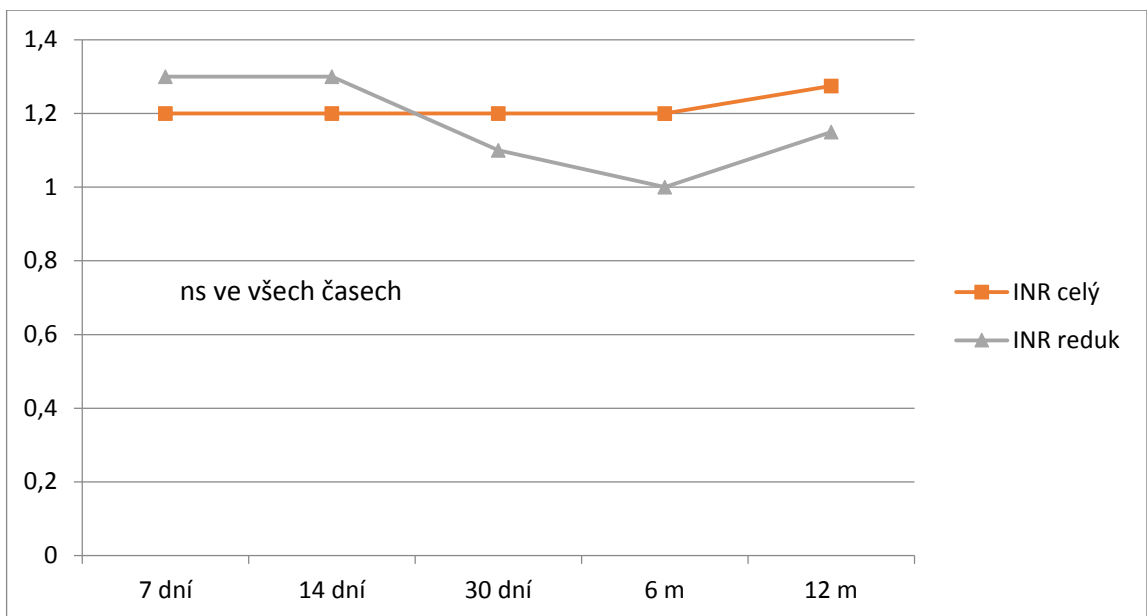
Obrázek 54: hodnoty GMT



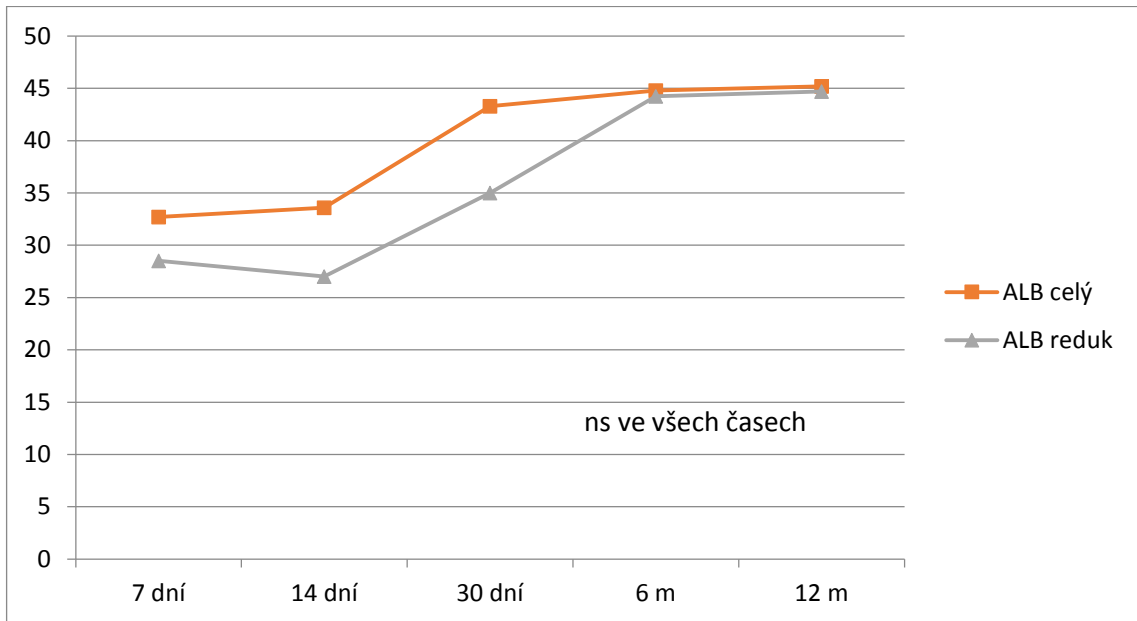
Obrázek 55: hodnoty ALP



Obrázek 56: hodnoty INR

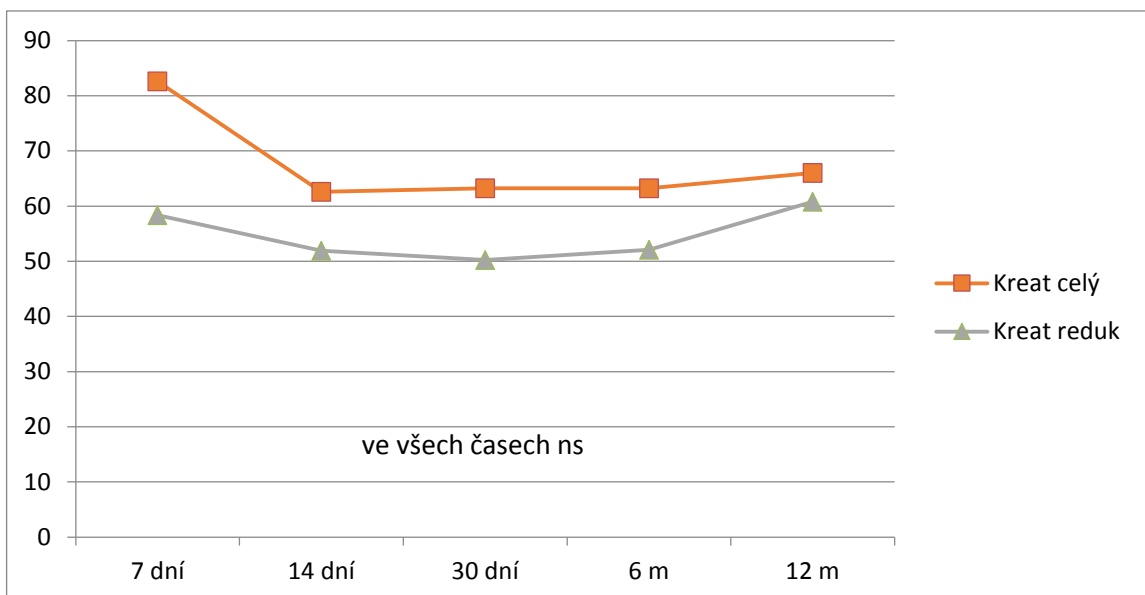


Obrázek 57: hodnoty albuminu

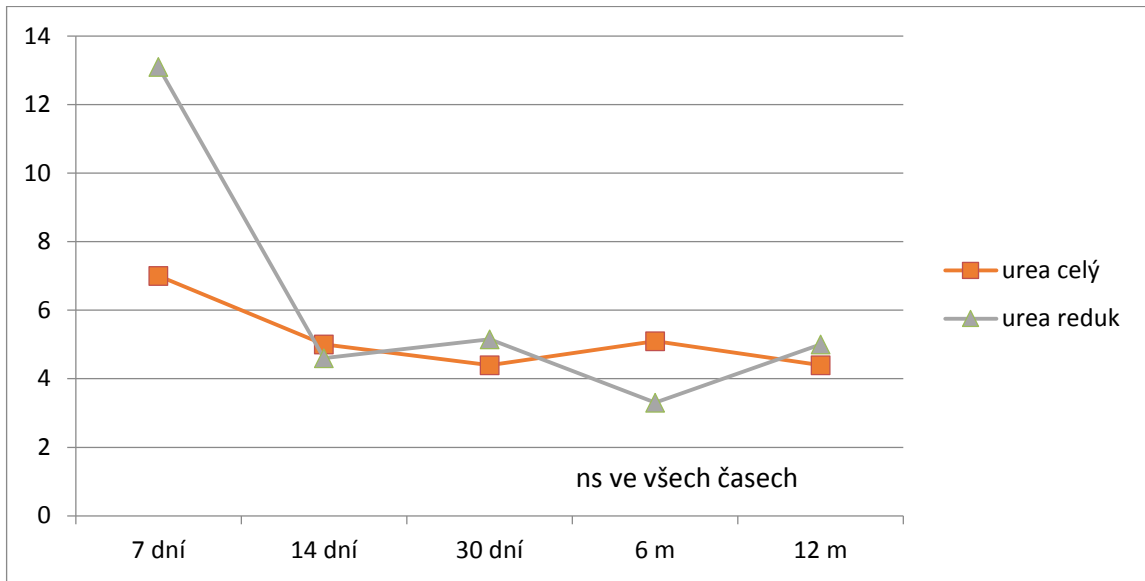


Vyšší hodnota kreatininu je ovlivněná větší svalovou hmotou transplantovaných pacientů s celými štěpy jater. K rozvoji akutního renálního selhání nedošlo u žádného z pacientů Obr. 58-60.

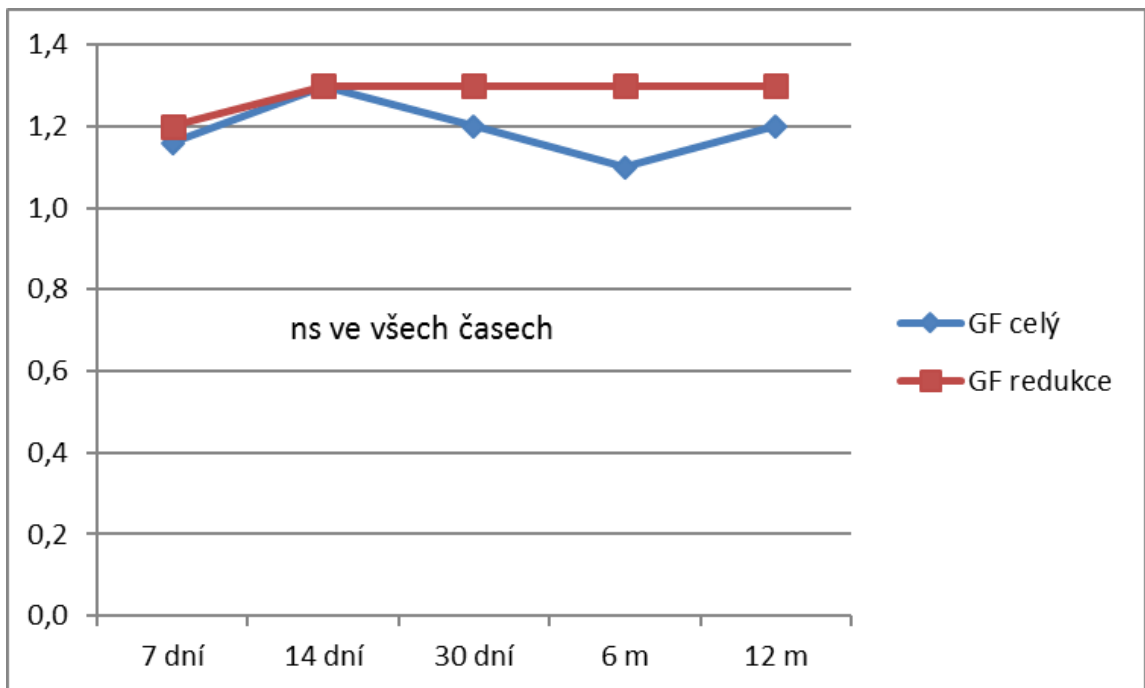
Obrázek 58: hodnoty kreatininu



Obrázek 59: hodnoty urey

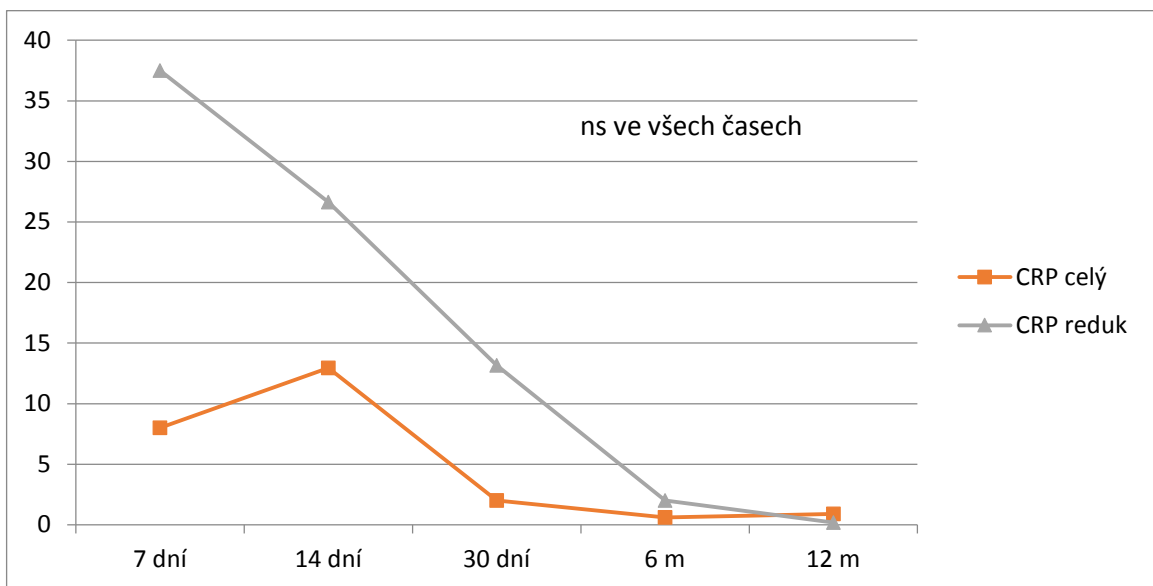


Obrázek 60: hodnoty glomerulární filtrace



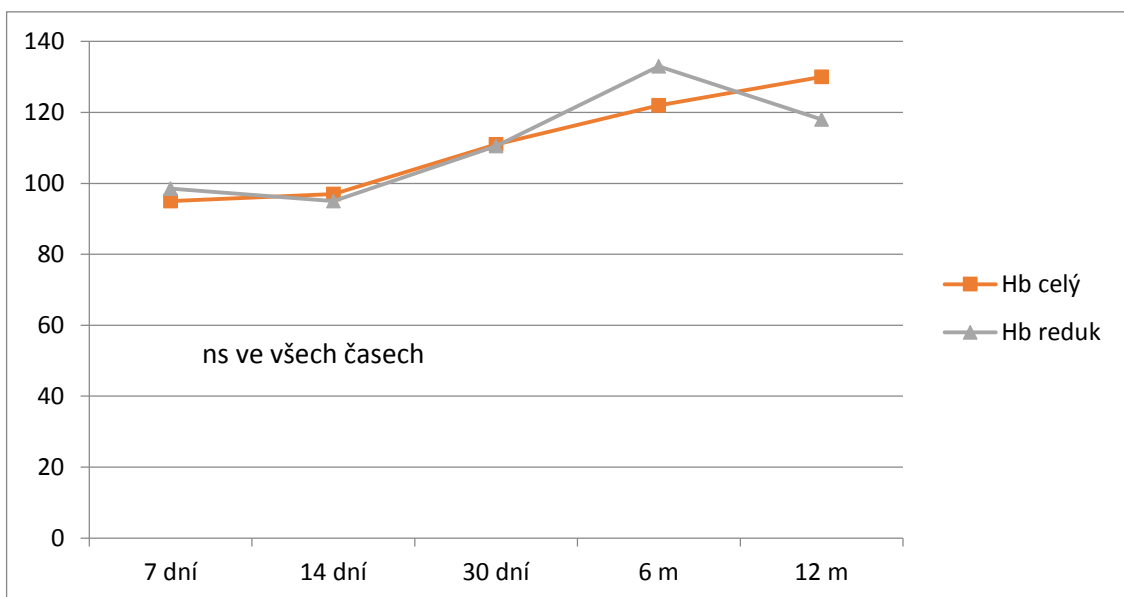
Hodnoty CRP a leukocytů ve skupině pacientů s redukovanými štěpy dokumentuje vyšší riziko infekční komplikace nebo systémové zánětlivé reakce po reperfuzi štěpu jater s větším ischemicko reperfuzním poškozením Obr. 61,65.

Obrázek 61: hodnoty CRP

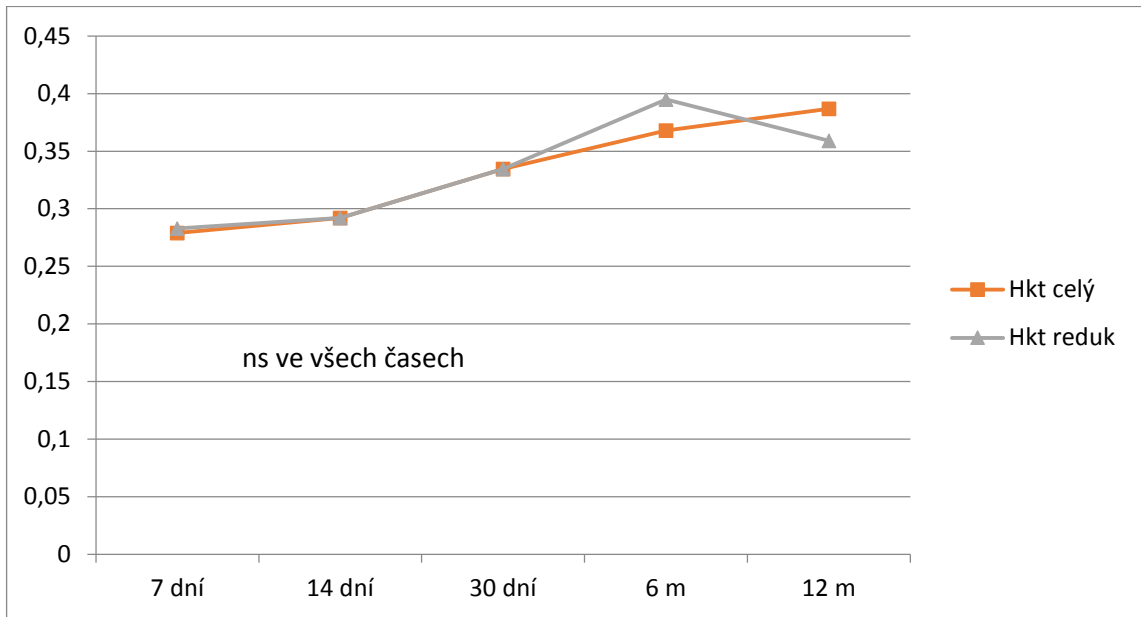


Průměrné hodnoty hemoglobinu, hematokritu a trombocytů jsou podobné v obou podskupinách. V celé skupině A bylo málo relaparotomií pro krvácení a oba typy štěpů se zdají být z tohoto pohledu málo rizikové Obr. 62-64.

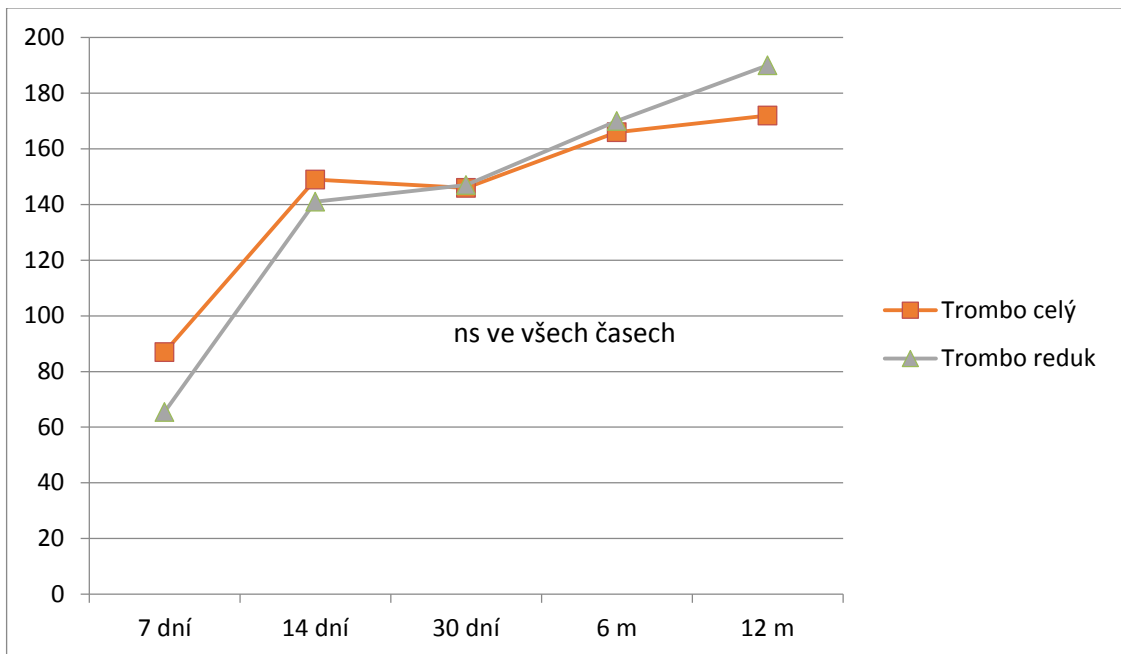
Obrázek 62: hodnoty hemoglobinu



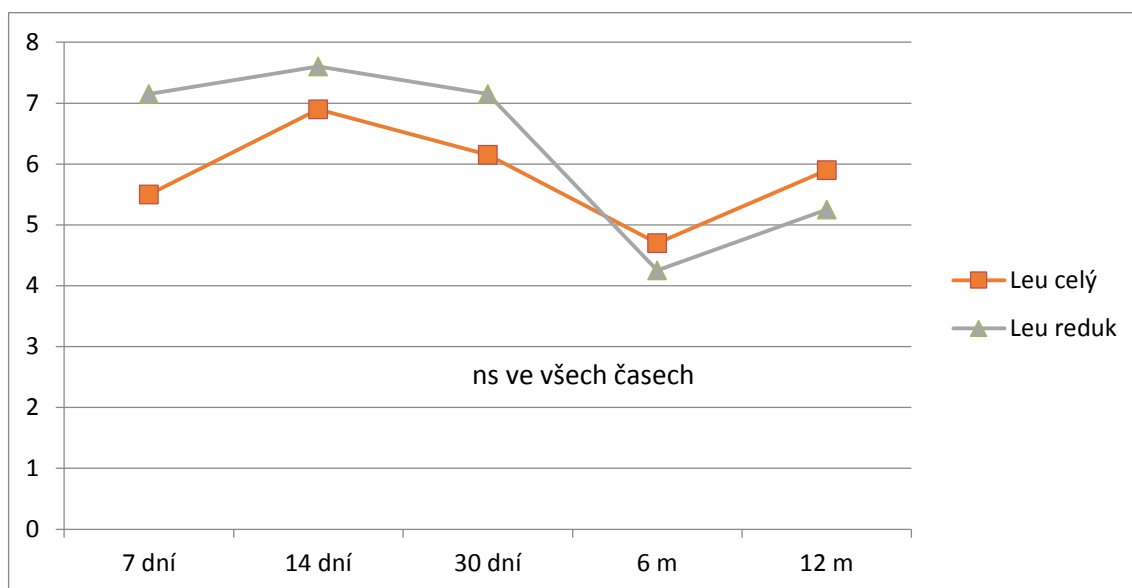
Obrázek 63: hodnoty hematokritu



Obrázek 64: hodnoty trombocytů



Obrázek 65: hodnoty leukocytů



Ve skupině A nebyl statisticky významný rozdíl ve výskytu rejekce u celých a redukovaných štěpů. Při stejném imunopresivním protokolu nezvyšuje ischemicko reperfuční poškození štěpu během odběru redukovaného štěpu riziko vzniku rejekce Tab. 24.

Tabulka 24: akutní rejekce (NS)

Počet %	ne	ano	celkem
celý	20 80,00%	5 20,00%	25
redukovaný	7 87,50%	1 12,50%	8
	27	6	33

Celkový výskyt alespoň jedné chirurgické nebo interní komplikace ve skupině A a rozložení ve vztahu k typu transplantovaného štěpu byly statisticky nevýznamné. V podskupině pacientů s celým štěpem se nejčastěji vyskytly biliární a cévní komplikace. Z pozdních komplikací to byla de novo hypertenze u dospívajících pacientů. U 2 pacientů došlo k rozvoji potransplantační lymfoproliferace a u 2 pacientů byla diagnostikována aspergilová infekce. V podskupině pacientů s redukovaným štěpem z komplikací dominovaly biliární a cévní Tab. 25.

Tabulka 25: Celkový počet komplikací, skupina A

Počet %	ano	ne	celkem
celý	19 73,08%	7 26,92%	26
redukovaný	4 44,44%	5 55,56%	9
	23	12	35

Důvodem relaparotomie v podskupině celých štěpů byly cévní komplikace a. hepatica a hemoperitoneum. V podskupině pacientů s redukovanými štěpy to byla relaparotomie pro hemoperitoneum a biliární leak Tab. 26.

Tabulka 26: Relaparotomie, perkutánní drenáž ložiska (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	3 12,00%	22 88,00%	25
redukovaný	1 14,29%	6 85,71%	7
	4	28	32

Biliární komplikace u celých štěpů byly lokalizované v choledochocholedochooanastomoze. Příčinou byla nekroza dárcovského žlučového při tromboze a. hepatica. U redukovaného štěpu byl únik žluči lokalizovaný na resekcí plochu jater Tab. 27.

Tabulka 27: Biliární komplikace (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	5 20,00%	20 80,00%	25
redukovaný	1 14,29%	6 85,71%	7
	6	26	32

Z dalších nezařazených komplikací se vyskytly virové infekce (CMV,EBV) ve 3 případech u celých štěpů a v 1 případě u redukovaných štěpů. Dále byly diagnostikovány 2 aspergilové infekce v podskupině celých štěpů. Potransplantační lymfoproliferace se vyskytla po 1 případě v obou podskupinách. PRES syndrom byl diagnostikován u 1 pacienta se štěpem celých jater.

Tabulka 28: Jiné komplikace- hygrom CNS, PRES syndrom, epilepsie, ADHD, krvácení do GIT, CMP (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	5 20,00%	20 80,00%	25
redukovaný	3 42,86%	4 57,14%	7
	8	24	32

Z komplikací a. hepatica v podskupině celých jater šlo ve 2 případech o trombozu a v 1 případě o stenozu tepny. Trombotické uzávěry byly indikovány k trombektomii a oba vedly k selhání štěpu. U redukovaných štěpů se jednalo o stenotické postižení vyřešené radiologicky Tab. 29.

Tabulka 29: Komplikace arteria hepatica- tromboza, stenozza (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	3 12,50%	21 87,50%	24
redukovaný	2 28,57%	5 71,43%	7
	5	26	31

Tabulka 30: Komplikace VCI (NS)

Počet %	ne	celkem
celý	25 100,00%	25
redukovaný	7 100,00%	7
	32	32

V obou případech postižení v. portae se jednalo o asymptomatickou stenozu v anastomoze Tab. 31.

Tabulka 31: Komplikace v. portae (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	1 4,00%	24 96,00%	25
redukovaný	1 12,50%	7 87,50%	8
	2	31	33

De novo hypertenze se vyskytla hlavně u starších pacientů a antihypertenzní léčba byla nutná u většiny pouze přechodně. Také de novo diabetes mellitus u 1 pacienta v podskupině celých štěpů byl dočasným nálezem Tab. 32.

Tabulka 32: Hypertenze, DM de novo po transplantaci (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	7 28,00%	18 72,00%	25
redukovaný	1 14,29%	6 85,71%	7
	8	24	32

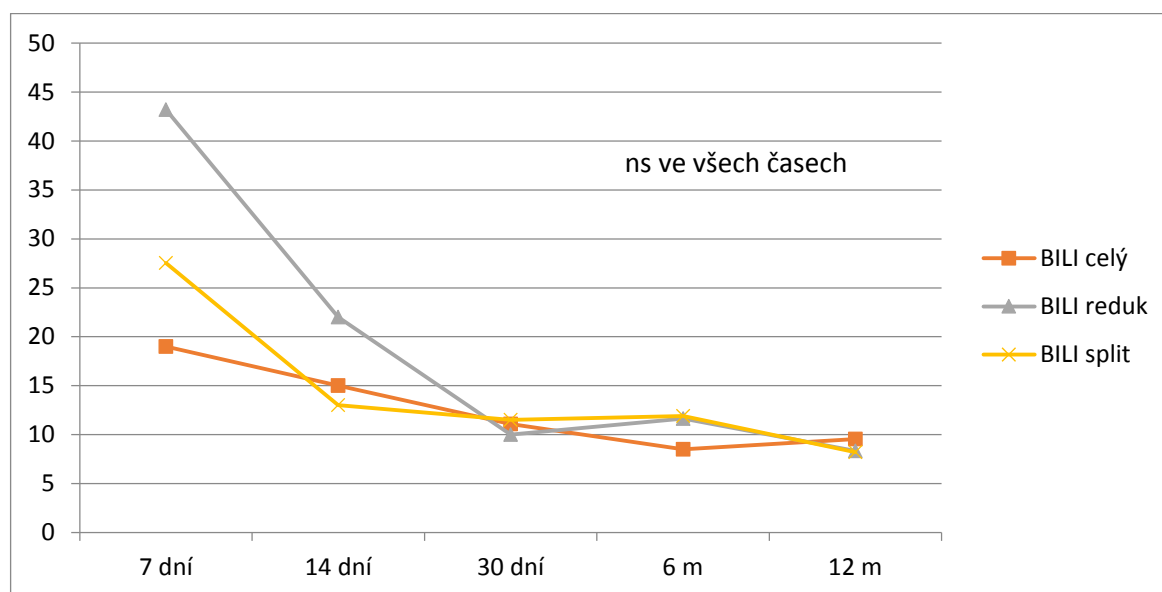
Ve skupině A jsem nenalezl statisticky signifikantní rozdíl v rozvoji funkce štěpu a výskytu pooperačních komplikací mezi podskupinami pacientů transplantovaných celým a redukovaným štěpem. Po vyhodnocení výsledků je redukovaný štěp jater stejně rizikový jako celý.

2.2.9.2. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle typu štěpu, skupina B

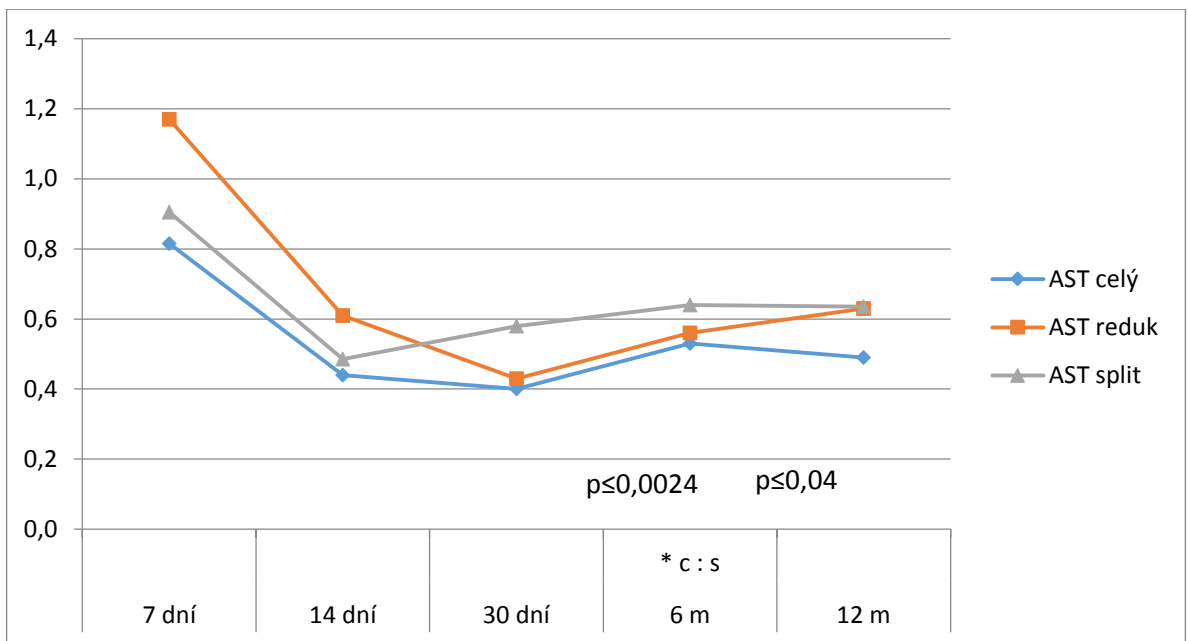
Ve skupině B je statistické vyhodnocení sledovaných laboratorních parametrů zobrazené v následujících grafech.

Sérové koncentrace bilirubinu jsou nesignifikantně rozdílné ve vztahu k typu štěpu. Mírně vyšší koncentrace u redukovaných štěpů jsou způsobené operací "marginálních" jater nevhodných ke splitu Obr. 66. Podle jaterních testů není žádný z různých druhů štěpu rizikovější k vzniku dysfunkce Obr. 66-72. Podle výsledků INR došlo k pomalejšímu rozvoji funkce u parciálních štěpů jater ve srovnání s celými Obr. 71.

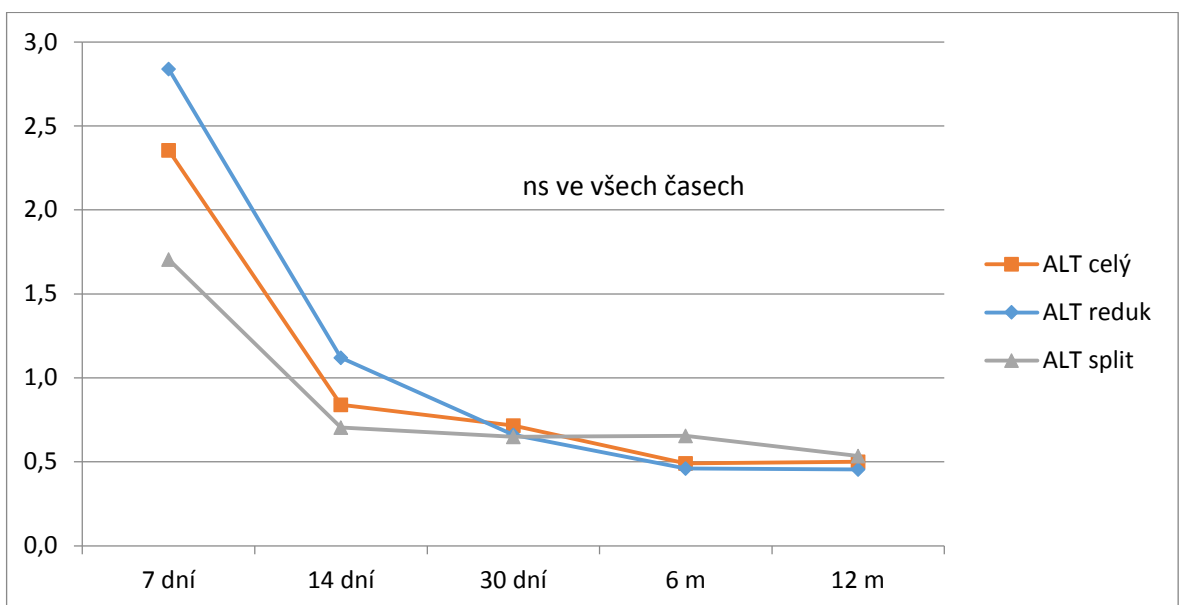
Obrázek 66: hodnoty bilirubinu



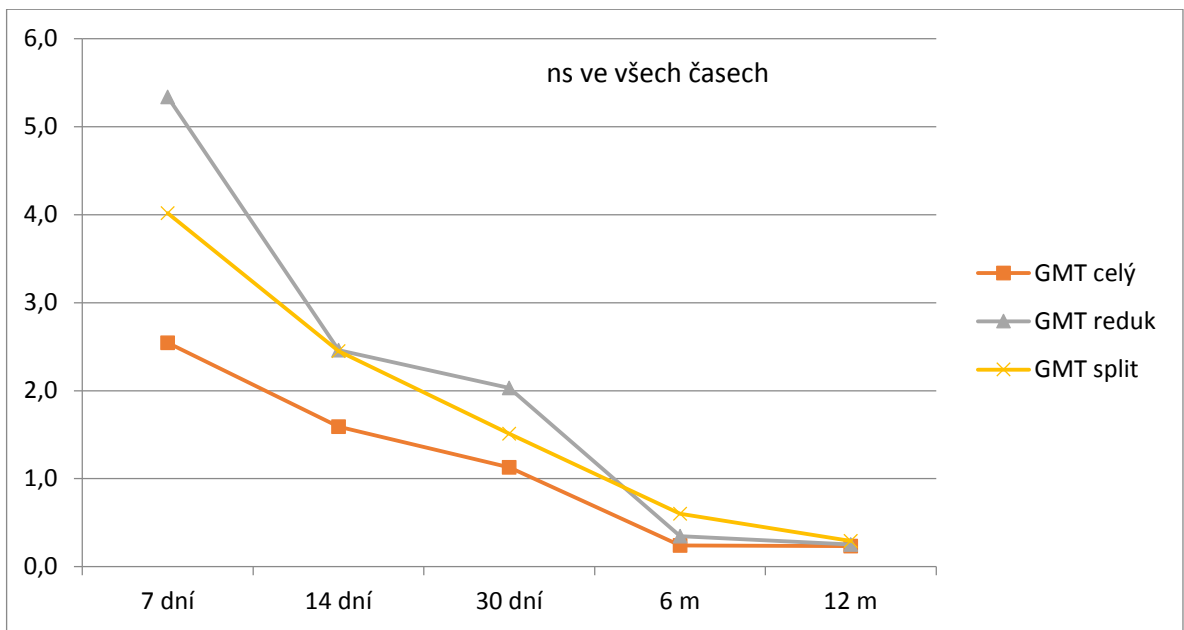
Obrázek 67: hodnoty AST



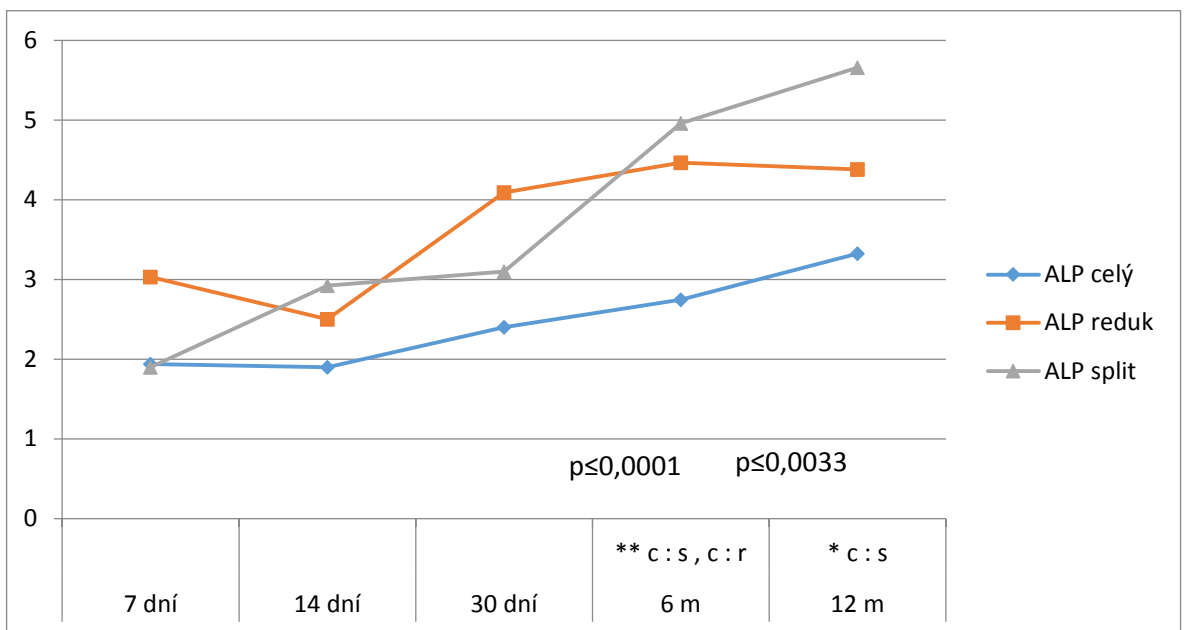
Obrázek 68: hodnoty ALT



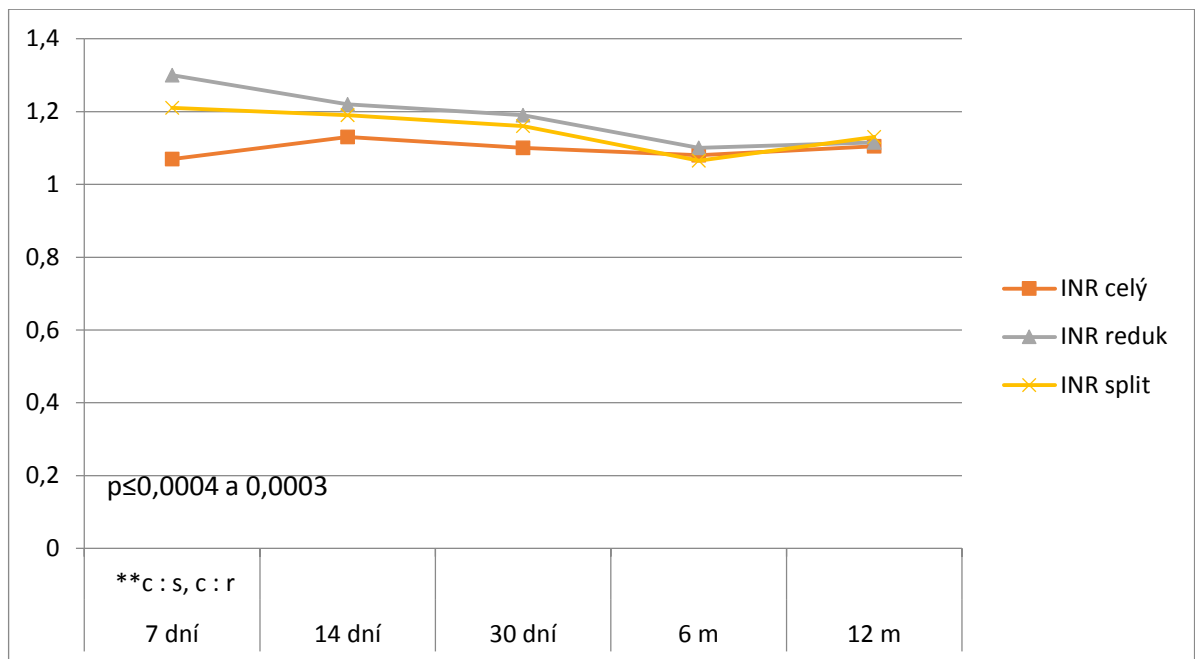
Obrázek 69: hodnoty GMT



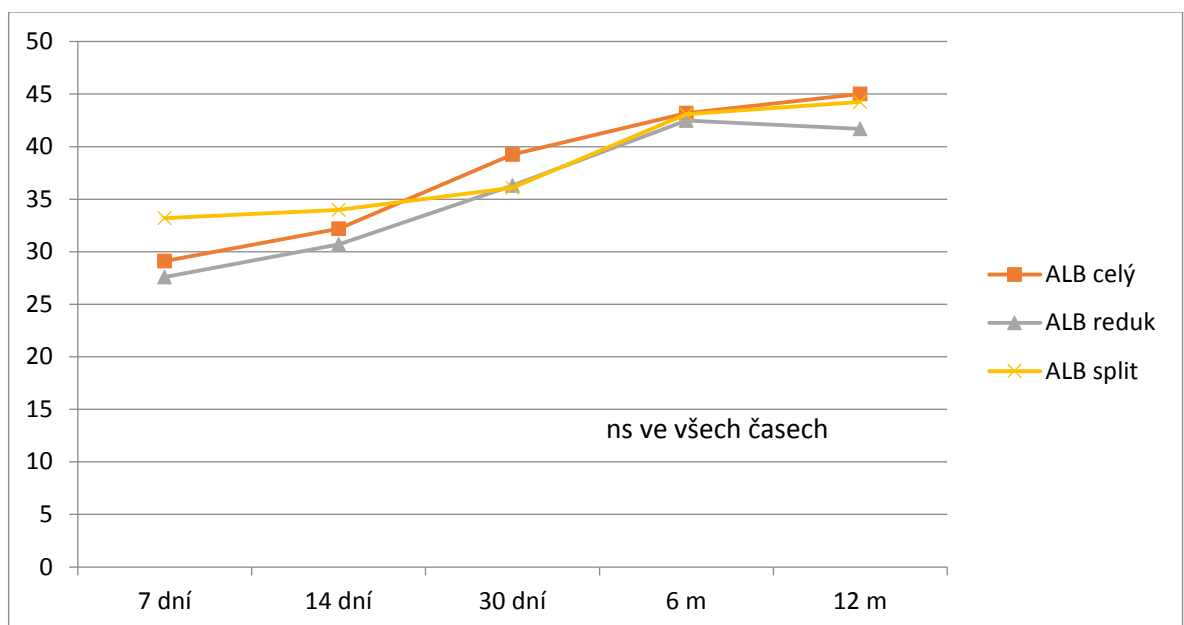
Obrázek 70: hodnoty ALP



Obrázek 71: hodnoty INR

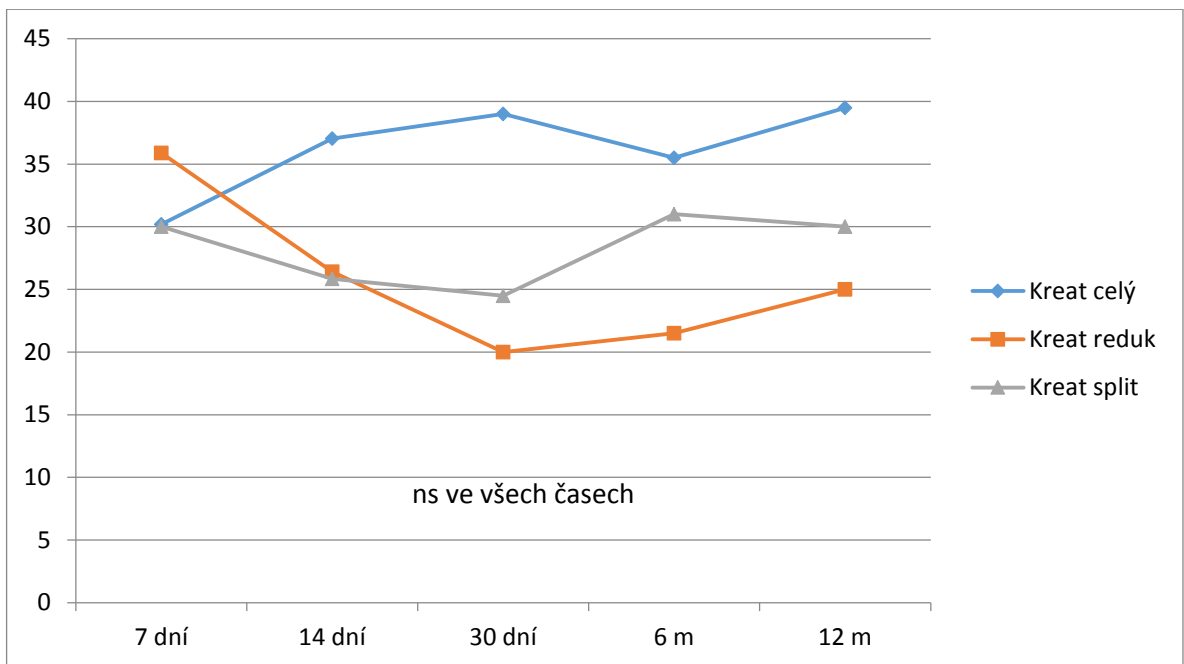


Obrázek 72: hodnoty albuminu

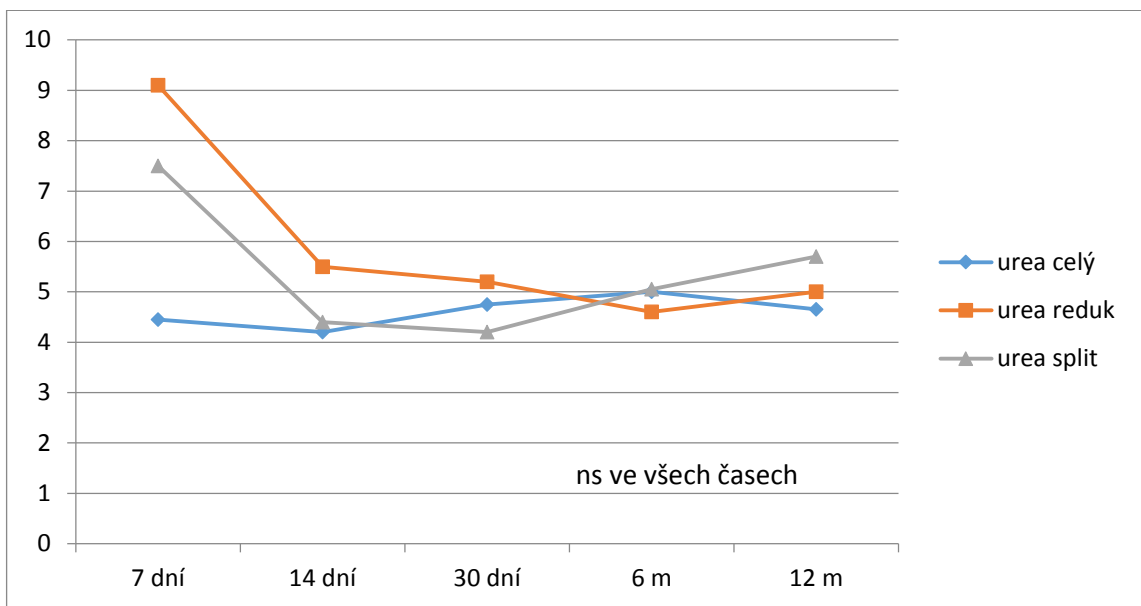


Kreatinin i glomerulární filtrace odpovídají pacientů vyšší váhy a s větší svalovou hmotou transplantovaných celými štěpy Obr. 73-75.

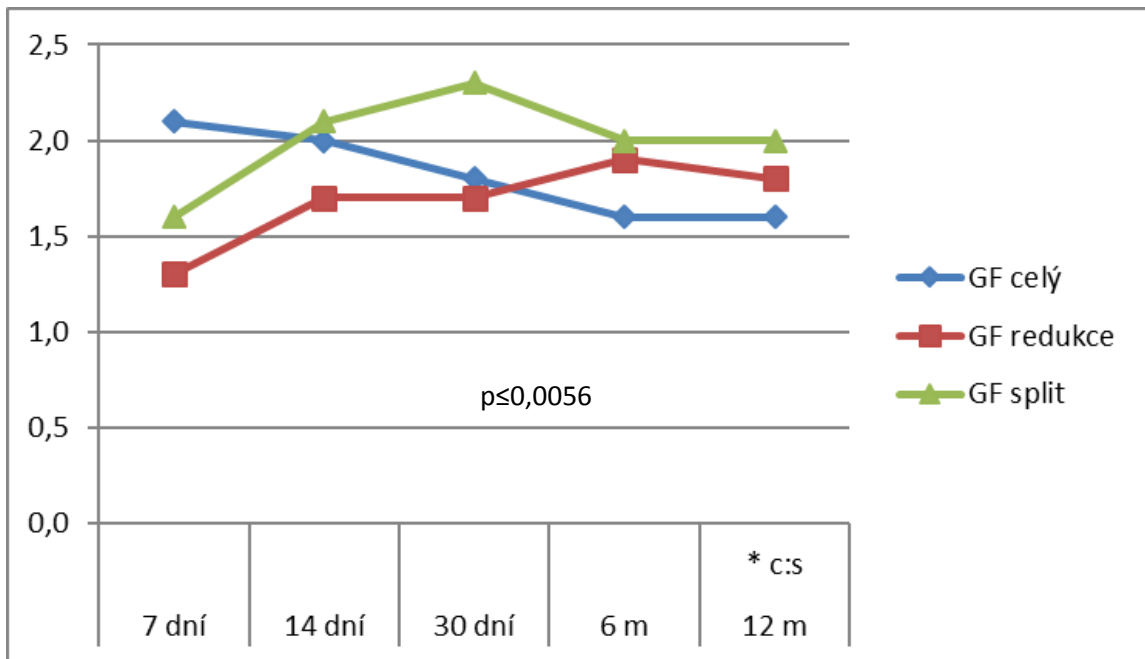
Obrázek 73: hodnoty kreatininu



Obrázek 74: hodnoty urey

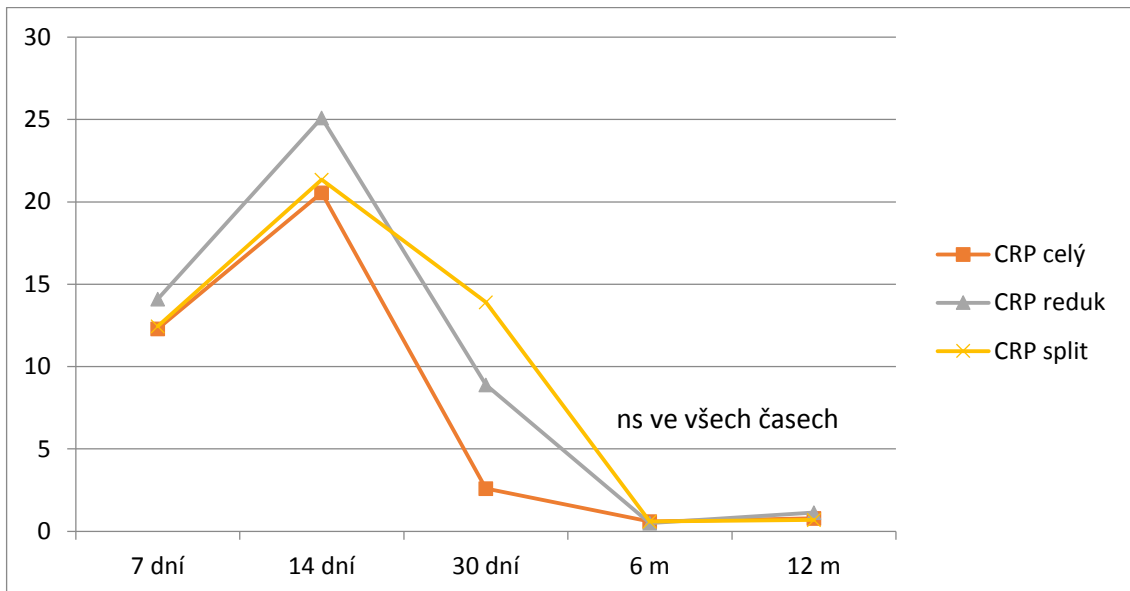


Obrázek 75: hodnoty glomerulární filtrace



Vyšší hodnoty CRP jsou nevýznamně vyšší u parciálních štěpů. Důvodem je větší riziko a počet relaparotomií a jiných intervencí pro pooperační komplikace Obr. 76.

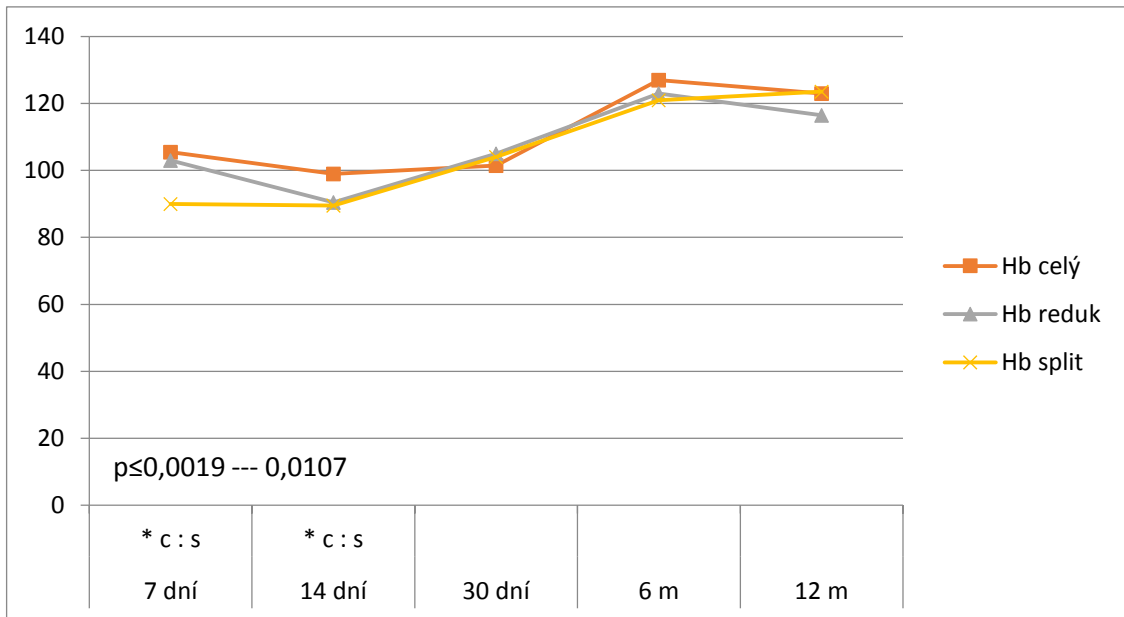
Obrázek 76: hodnoty CRP



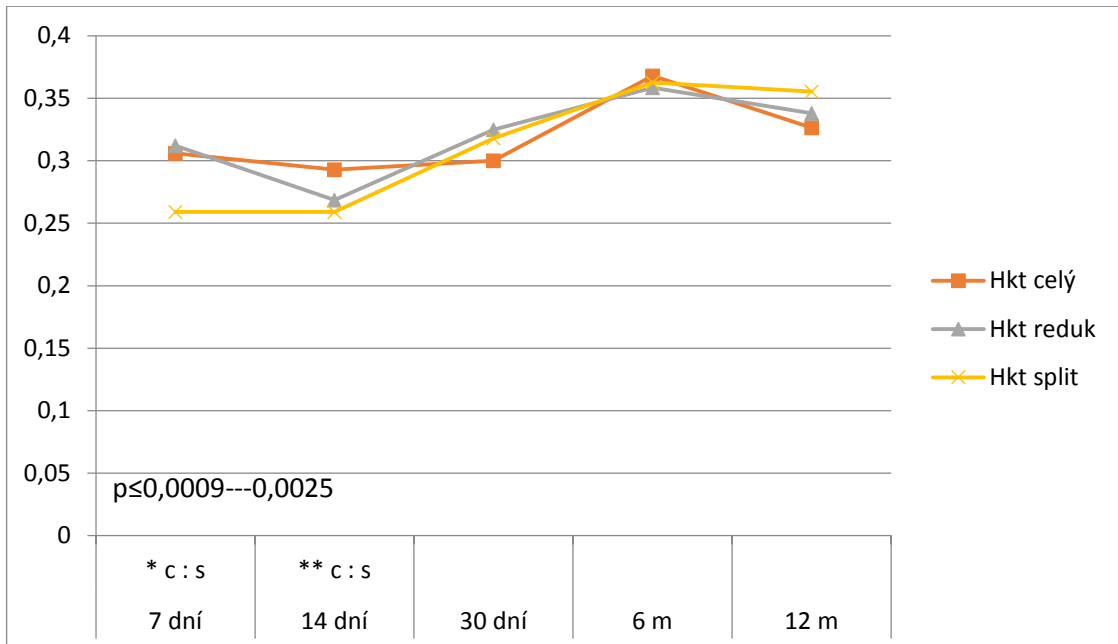
Opět bych tento statistický nález rozdílů v hodnotách hemoglobinu a hematokritu mezi celými a splitovanými štěpy přikládal jednak možné anemizaci pacientů po transplantaci parciálním štěpem, ale i snahou o hemodiluci našich nejmenších pacientů. Hodnoty leukocytů jsou nevýznamně zvýšené u parciálních štěpů, ale i

tento výsledek by mohl potvrzovat vyšší riziko infekce nebo zánětlivé reakce u těchto typů jaterních štěpů Obr. 77-80.

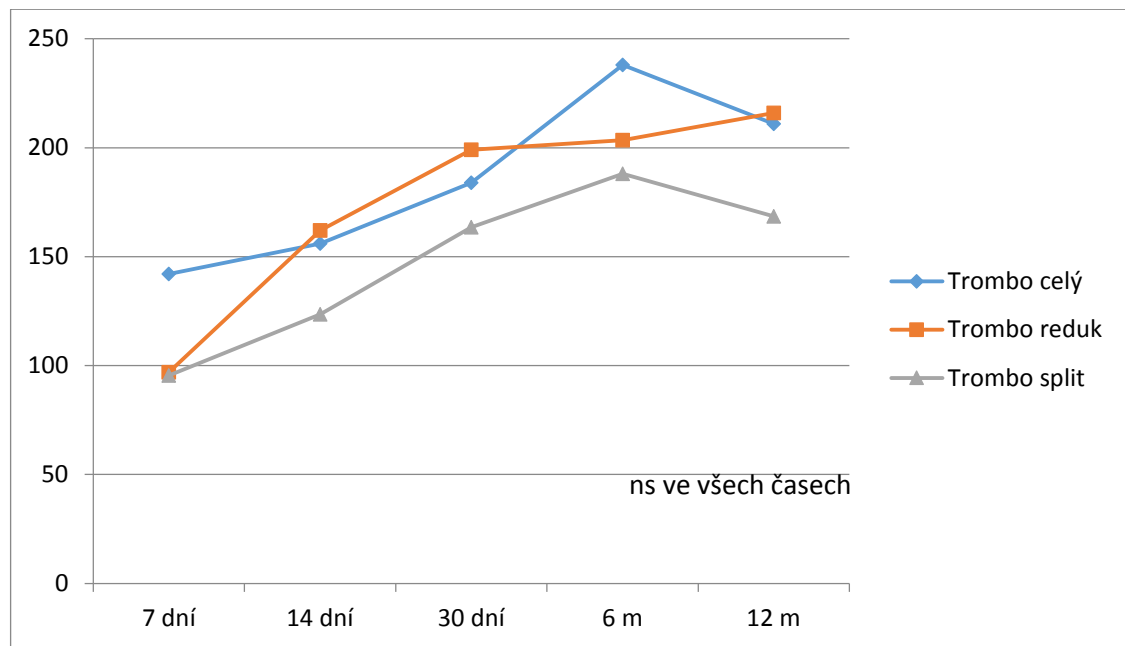
Obrázek 77: hodnoty hemoglobinu



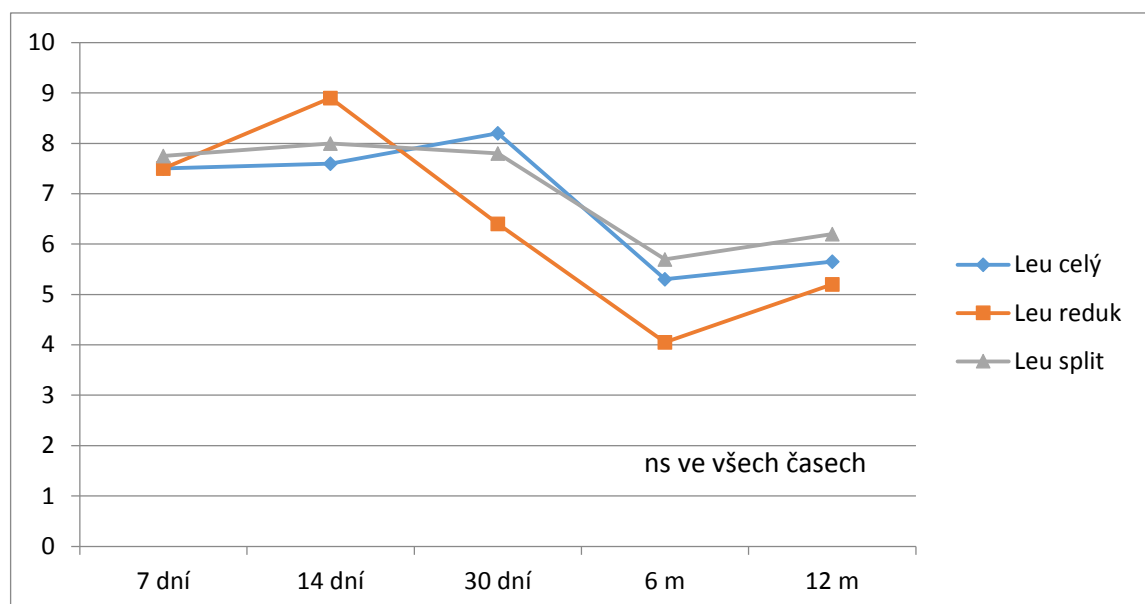
Obrázek 78: hodnoty hematokritu



Obrázek 79: hodnoty trombocytů



Obrázek 80: hodnoty leukocytů



Ve skupině B je výskyt rejekcí mezi štěpy opět statisticky nesignifikantní, ale opět je zde vidět významný trend poklesu směrem k splitovaným štěpům ($p \leq 0,0453$). Tento trend trvá i po vyloučení možného ovlivnění imunopresivním protokolem. Zůstal rizikový faktor delšího CIT, který by mohl způsobit větší ischemicko-reperfuční poškození celých štěpů jater. Rozdíl v CIT byl statisticky významný mezi celými a splitovanými štěpy Tab. 33.

Tabulka 33: akutní rejekce, trend poklesu

Počet %	0	1	celkem
celý	18 78,26%	5 21,74%	23
redukovaný	13 86,67%	2 13,33%	15
split	30 93,75%	2 6,25%	32
	61	9	70

Celkový výskyt komplikací byl při zhodnocení jejich rozložení s ohledem na typ použitého jaterního štěpu statisticky nevýznamný. Po výčtu interních i chirurgických komplikací jsou všechny typy štěpů jater ve skupině B stejně rizikové Tab. 34.

Tabulka 34: počet všech komplikací

Počet %	ano	ne	celkem
celý	18 78,26%	5 21,74%	23
redukovaný	14 70,00%	6 30,00%	20
split	24 66,67%	12 33,33%	36
	56	23	79

Statistický rozdíl je způsobený větším počtem intervencí pro krvácení nebo biliární komplikace u parciálních štěpů. U transplantací celým štěpem byly 2 komplikace

způsobené iatrogenním poškozením jícnu během explantace vlastních jater. 2 perforace tenké kličky se vyskytly i ve skupině pacientů se splitovanými štěpy Tab. 35.

Tabulka 35: Relaparotomie, perkutánní drenáž ložiska ($p \leq 0,0374$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	5 21,74%	18 78,26%	23
redukovaný	7 41,18%	10 58,82%	17
split	19 55,88%	15 44,12%	34
	31	43	74

Většina úniků žluči byla lokalizovaná u parciálních štěpů na resekční plochu. U splitovaných štěpů jater se 30% úniků žluči podařilo sanovat jednorázovou punkcí bilomu či se postupovalo konzervativně. U redukovaných štěpů jater jsme 2x museli udělat re-hepatikojejunoanastomozu. V jednom případě pro biliární leak a v jednom případě pro jinak neřešitelnou stenozu žlučové anastomozy. Transplantace jater celým štěpem je méně riziková pro vznik biliárních komplikací a biliární komplikace jsou lokalizované na oblast žlučové anastomozy Tab. 36.

Tabulka 36: Biliární komplikace ($p \leq 0,0322$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	2 8,70%	21 91,30%	23
redukovaný	4 23,53%	13 76,47%	17
split	11 32,3%	23 67,6%	34
	17	57	74

Z jiných komplikací se PRES syndrom vyskytl u 1 pacienta se splitovaným štěpem. Neurologickou komplikaci měli také 3 pacienti s redukovaným štěpem jater (epilepsie, ADHD, CMP). PTLD byla diagnostikována u 2 pacientů s celými játry. Ve skupině pacientů se splitovanými játry se dále vyskytly: hygrom CNS, eventrace kliček otvorem po drénu, tromboza segmentární větve v. portae při infekci, hepaticoportální a-v fistule, podpora extrakorporální membránové oxygenace. Akutní Budd-Chiariho syndrom vznikl u 1 pacienta s celými játry Tab. 37.

Tabulka 37: Jiné komplikace- hygrom CNS, PRES syndrom, epilepsie, ADHD, krvácení do GIT, CMP (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	4 17,39%	19 82,61%	23
redukovaný	5 29,41%	12 70,59%	17
split	8 22,8%	27 77,2%	35
	22	53	75

I když je rozdíl statisticky nevýznamný, splitovaný štěp má o 1/3 menší riziko vzniku trombozy a. hepatica. U nejmenších pacientů se snažíme o hemodiluci a důslednou heparinizaci, což nejspíše příznivě ovlivňuje rizikovost tepenné anastomozy. Dalším vysvětlením je, že u většiny splitovaných štěpů a příjemců ponecháváme operační ránu dehiscenční a odloženou suturu provádíme až po nástupu funkce štěpu jater. Tím minimalizujeme možnost útlaku štěpu a cévních struktur Tab. 38

Tabulka 38: Komplikace arteria hepatica (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	7 30,43%	16 69,57%	23
redukovaný	5 29,41%	12 70,59%	17
split	7 20,59%	27 79,41%	34
	19	55	74

Tabulka 39: Komplikace VCI (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	1 4,35%	22 95,65%	23
redukovaný	0 0,00%	16 100,00%	16
split	4 11,43%	31 88,57%	35
	5	69	74

Zde platí, že důvody rozdílných výsledků komplikací v. portae mezi celými a splitovanými štěpy jsou shodné s uvedenými v předchozích kapitolách. Také období výskytu i řešení je stejné. Určitě platí, že celý štěp leží více anatomicky než splitovaný štěp a riziko rotace v anastomoze v. portae je minimální Tab. 40.

Tabulka 40: Komplikace v. portae ($p \leq 0,0109$)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	0 0,00%	23 100,00%	23
redukovaný	4 23,53%	13 76,47%	17
split	11 32,35%	23 67,65%	34
	15	59	74

Také ve skupině B platí, že obě níže uvedené interní komplikace jsou dočasné a ve většině případů nevyžadují dlouhodobou léčbu Tab. 41.

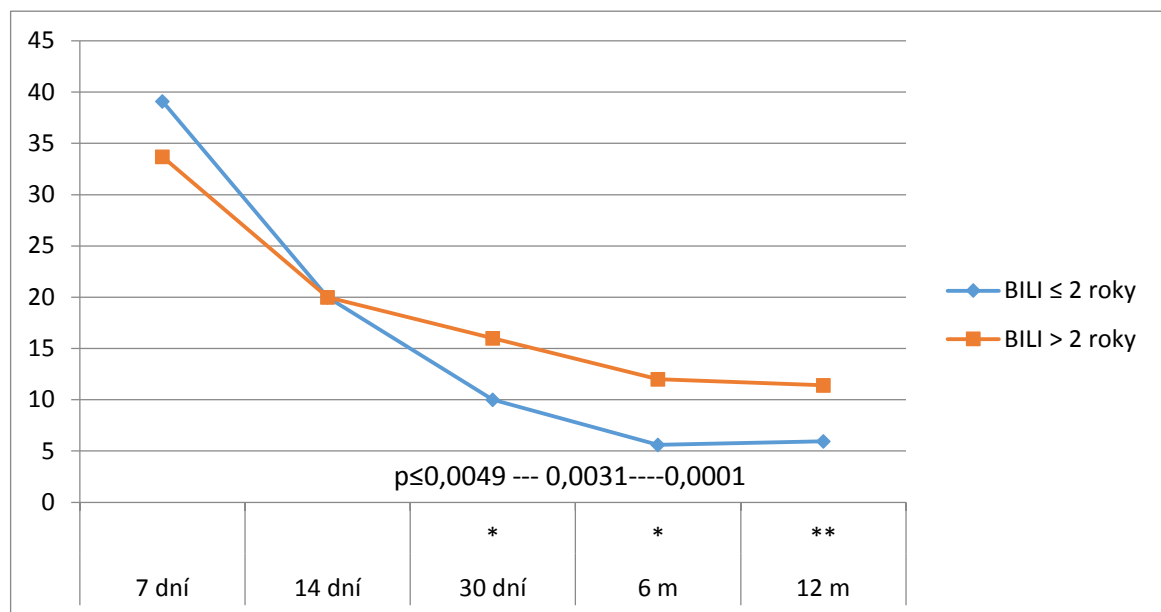
Tabulka 41: Hypertenze, DM de novo po transplantaci (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
celý	0 0,00%	23 100,00%	23
redukovaný	1 6,25%	15 93,75%	16
split	6 17,65%	28 82,35%	34
	7	66	73

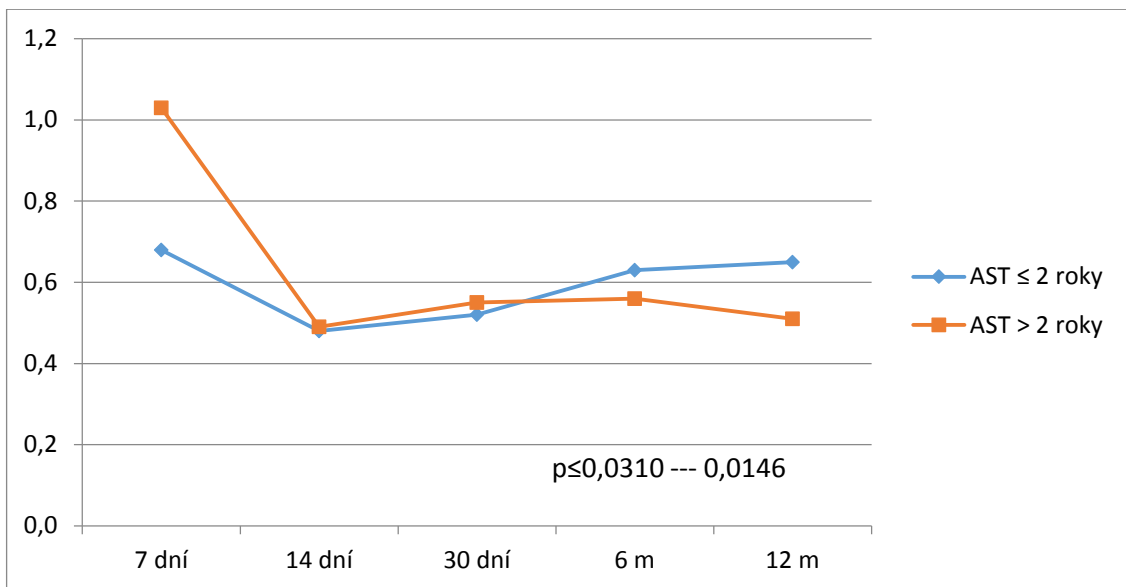
2.2.10. Srovnání laboratorních parametrů a komplikací podle věku příjemce

Příjemci jater nejmenších váhových kategorií patří z mnoha důvodů mezi nejrizikovější pacienty. Proto mne zajímaly výsledky našeho pracoviště v léčbě takto malých pacientů. Statistické porovnání laboratorních parametrů mezi nejmladšími pacienty (do 2 let věku) a staršími je následující. Podle laboratorních výsledků bilirubinu a jaterních enzymů není funkce štěpu jater ovlivněna větší obtížností operační techniky během odběru a transplantace jater. 90% našich nejmenších příjemců je transplantovaných parciálními štěpy a 15% musí mít parciální štěp dále redukován aby vyhovoval svou velikostí. Ani takto riziková procedura díky vyvinuté operační technice a kvalitě jaterních štěpů negativně neovlivnila výsledek potransplantačního průběhu. Rozvoj funkce štěpu jater a regenerace parenchymu byla podobná, možná podle některých laboratorních výsledků i lepší u příjemců do 2 let věku Obr. 81-87.

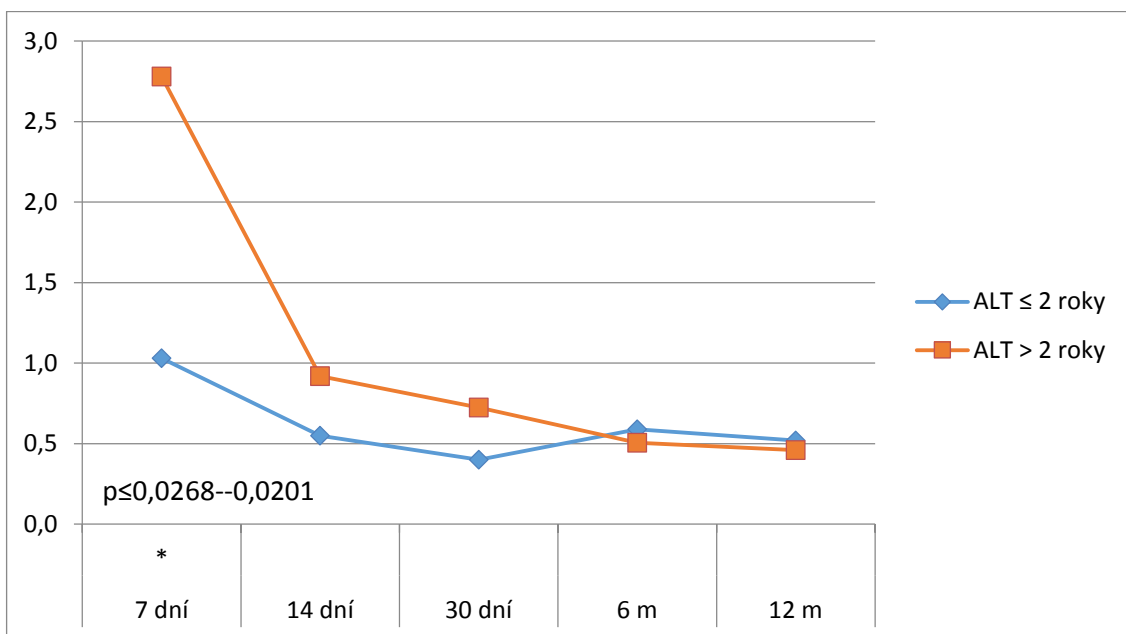
Obrázek 81: hodnoty bilirubinu



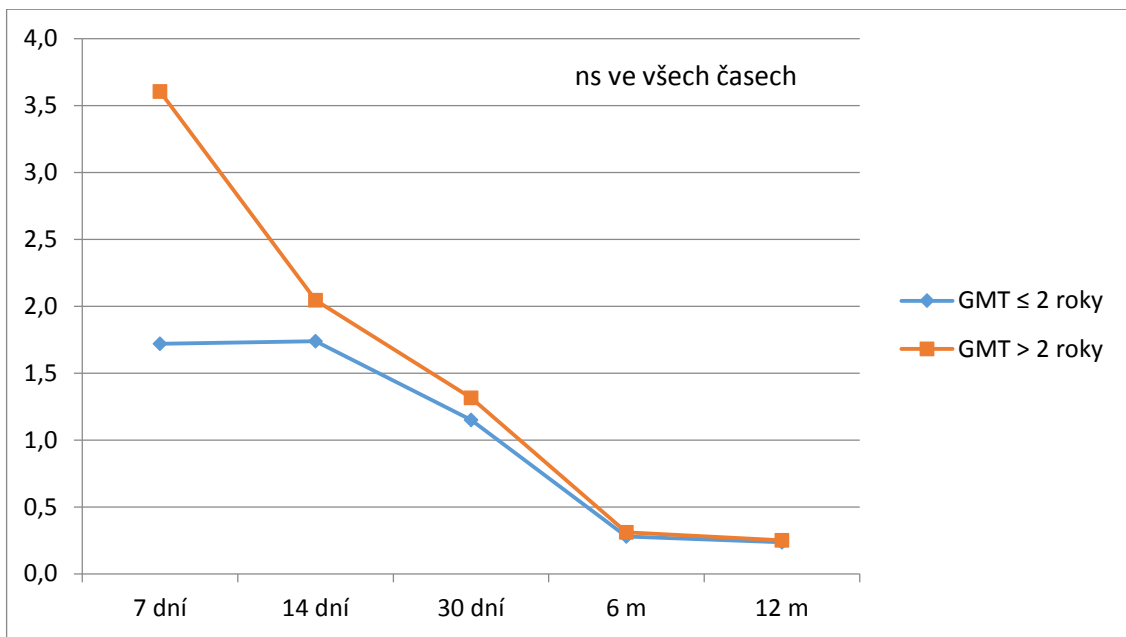
Obrázek 82: hodnoty AST



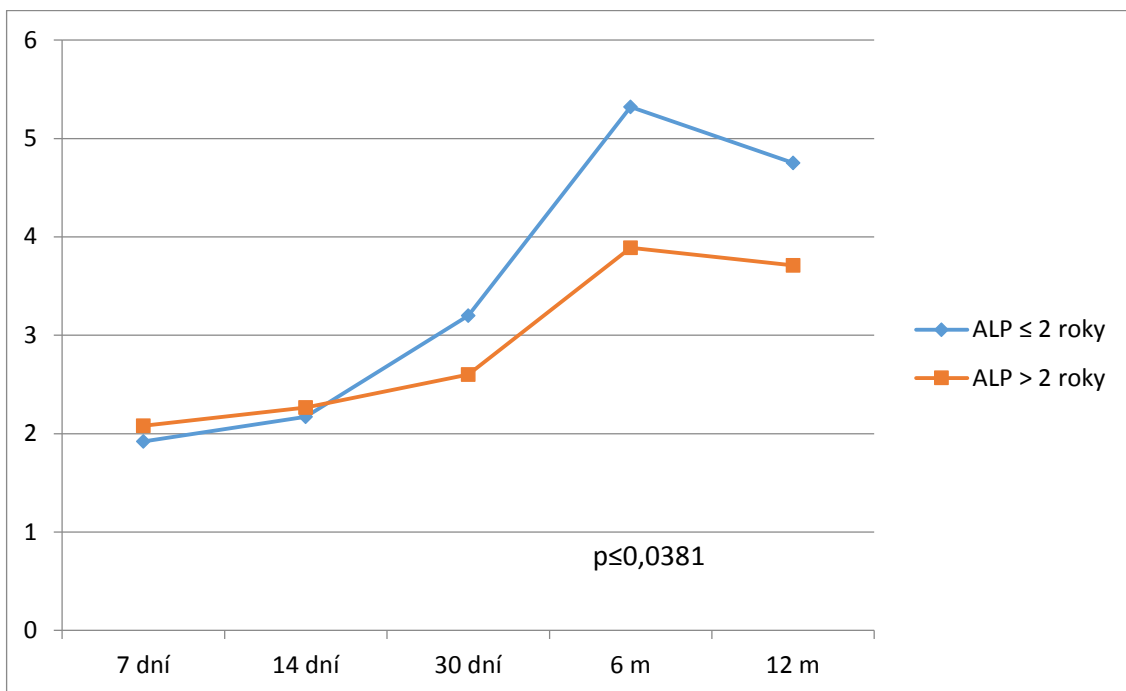
Obrázek 83: hodnoty ALT



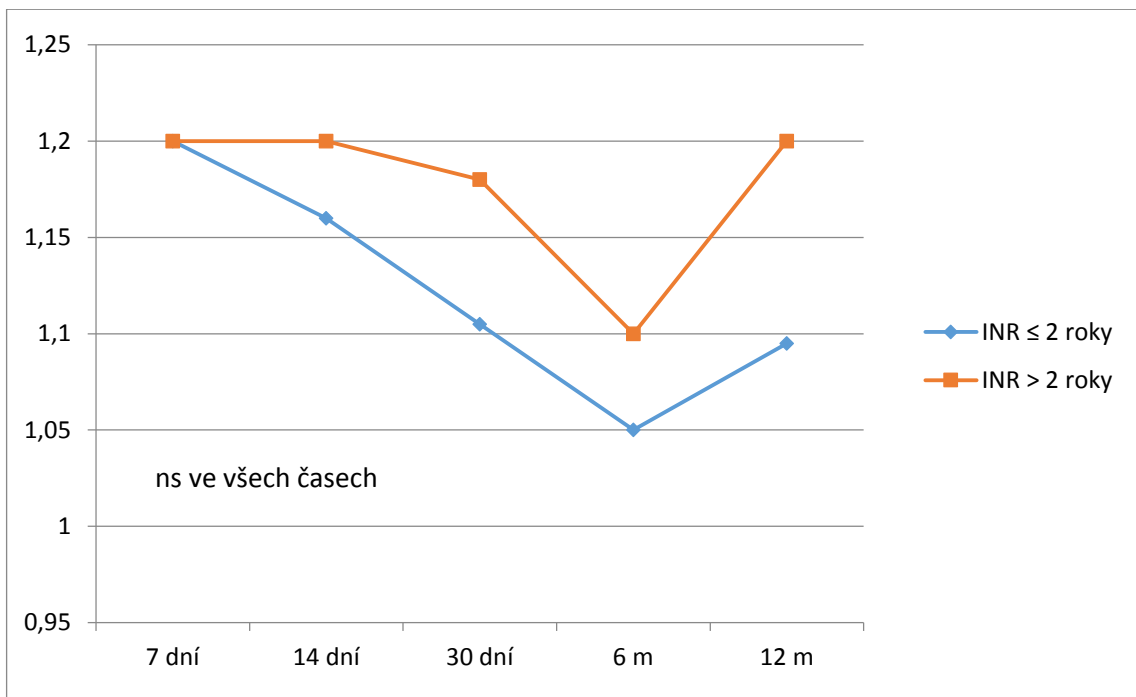
Obrázek 84: hodnoty GMT



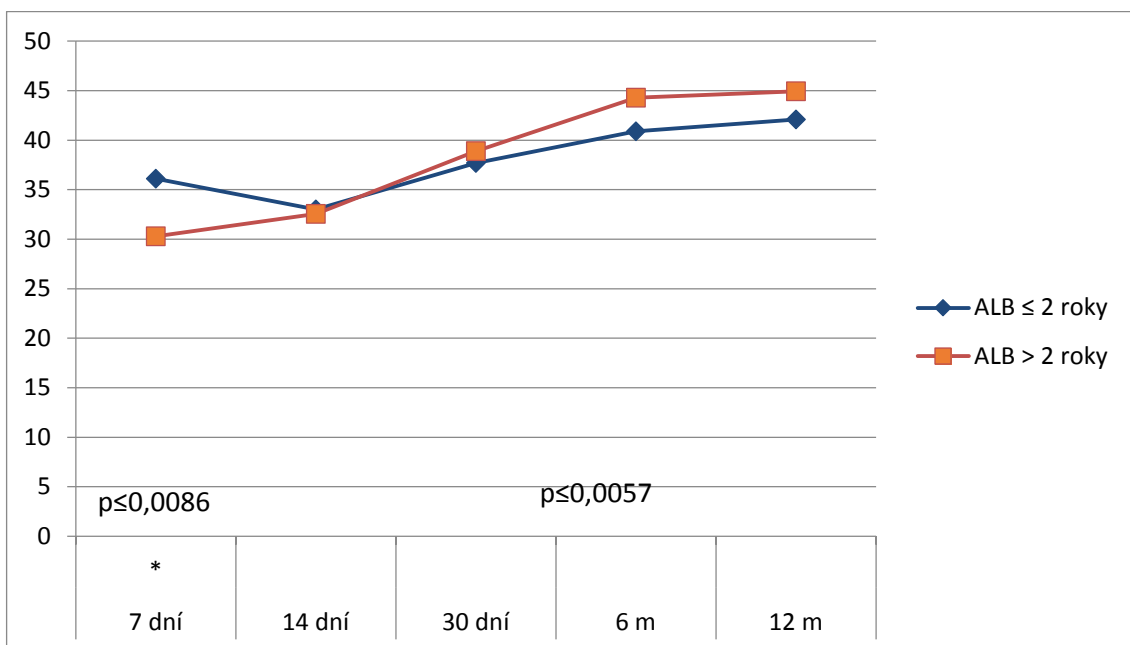
Obrázek 85: hodnoty ALP



Obrázek 86: hodnoty INR

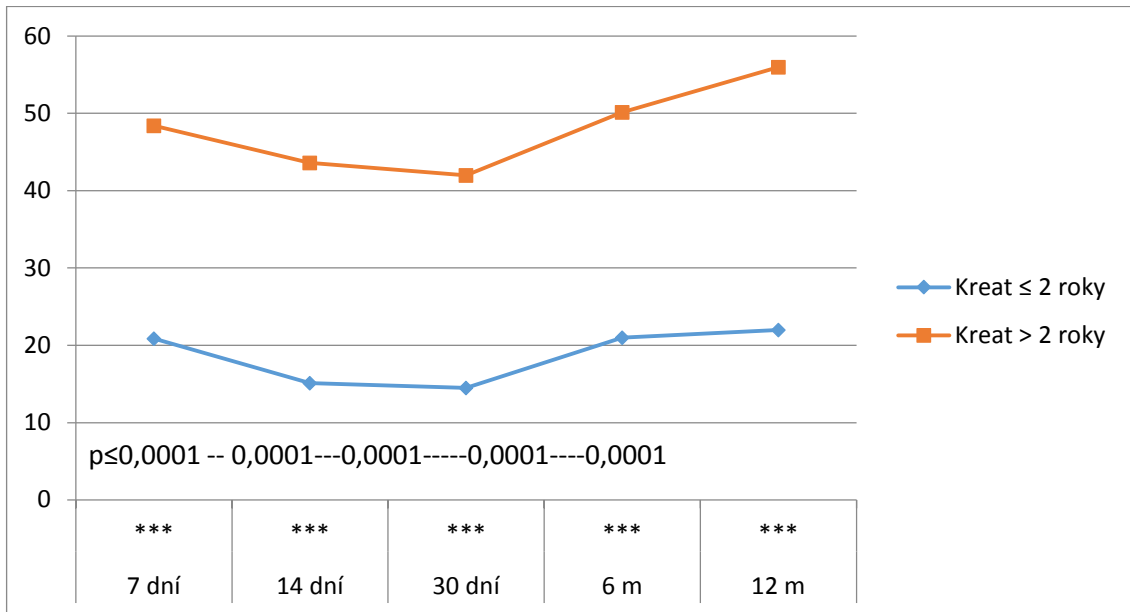


Obrázek 87: hodnoty albuminu

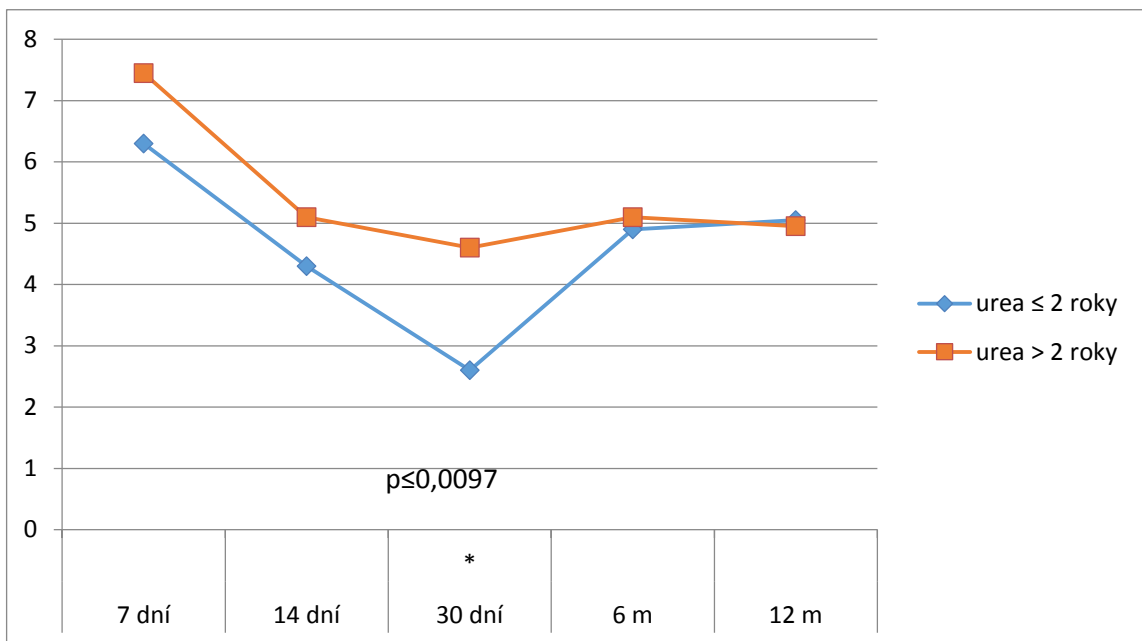


Hodnoty kreatininu opět demonstrují rozdílnou svalovou hmotu a fyziologické funkce ledviny mezi nejmenšími pacienty a ostatními. Žádný z našich pacientů nepotřeboval hemodialyzační léčbu Obr. 88-90.

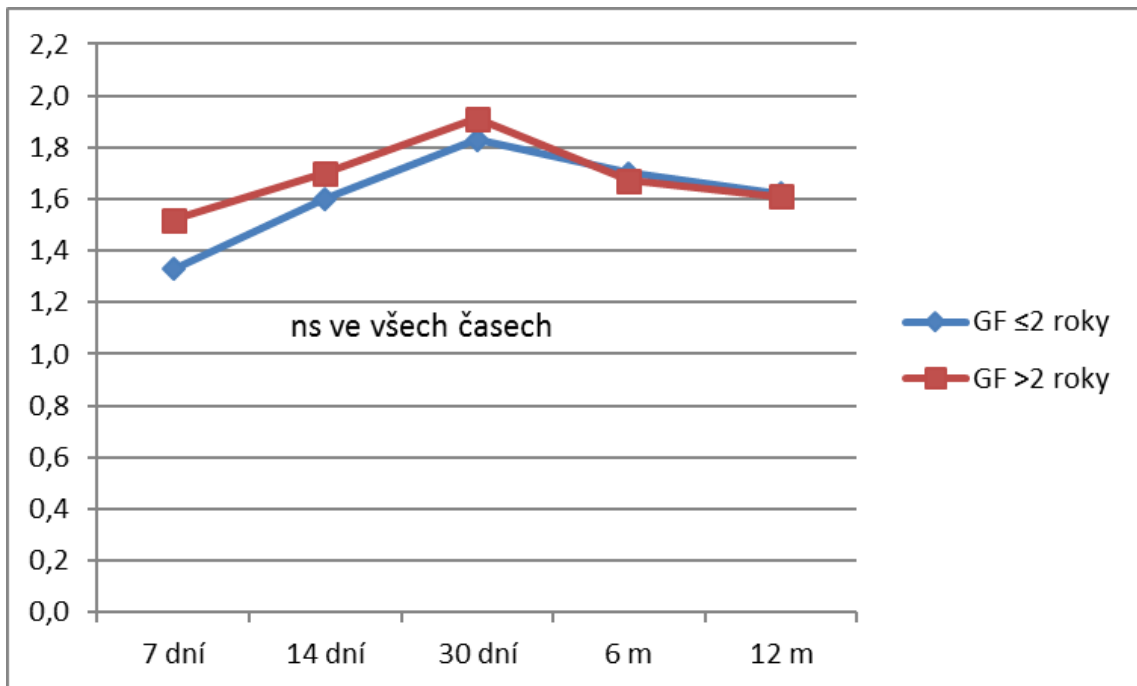
Obrázek 88: hodnoty kreatininu



Obrázek 89: hodnoty urey

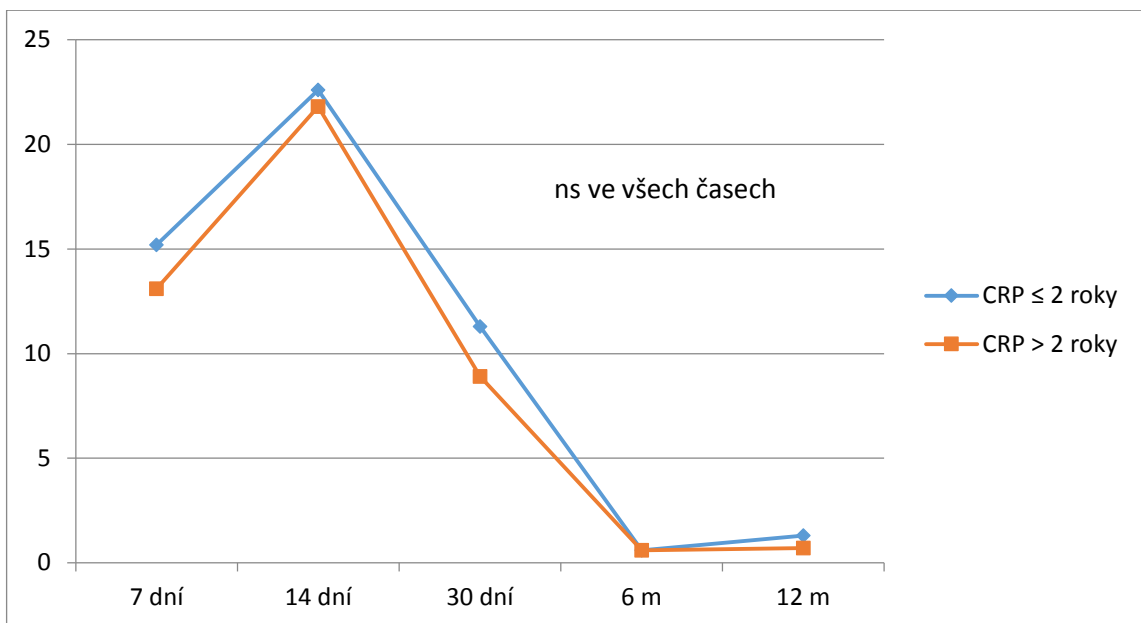


Obrázek 90: hodnoty glomerulární filtrace



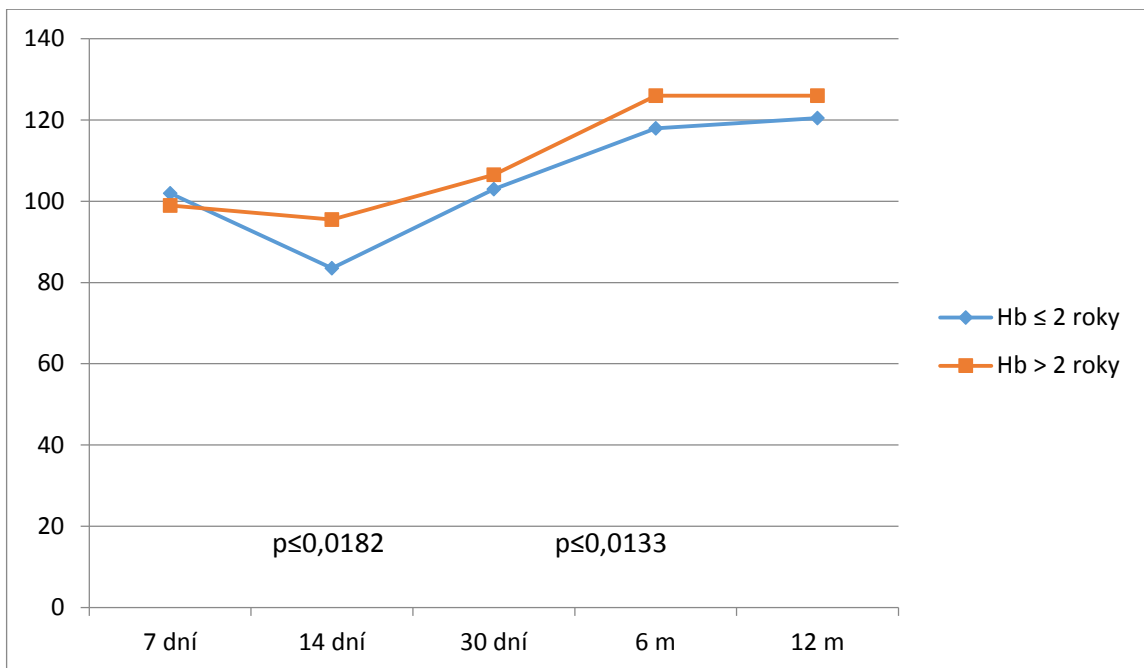
Zánětlivé parametry jsou podobné v obou srovnávaných skupinách pacientů. Podle těchto výsledků jsou obě věkové kategorie příjemců stejně rizikové Obr. 91,95.

Obrázek 91: hodnoty CRP

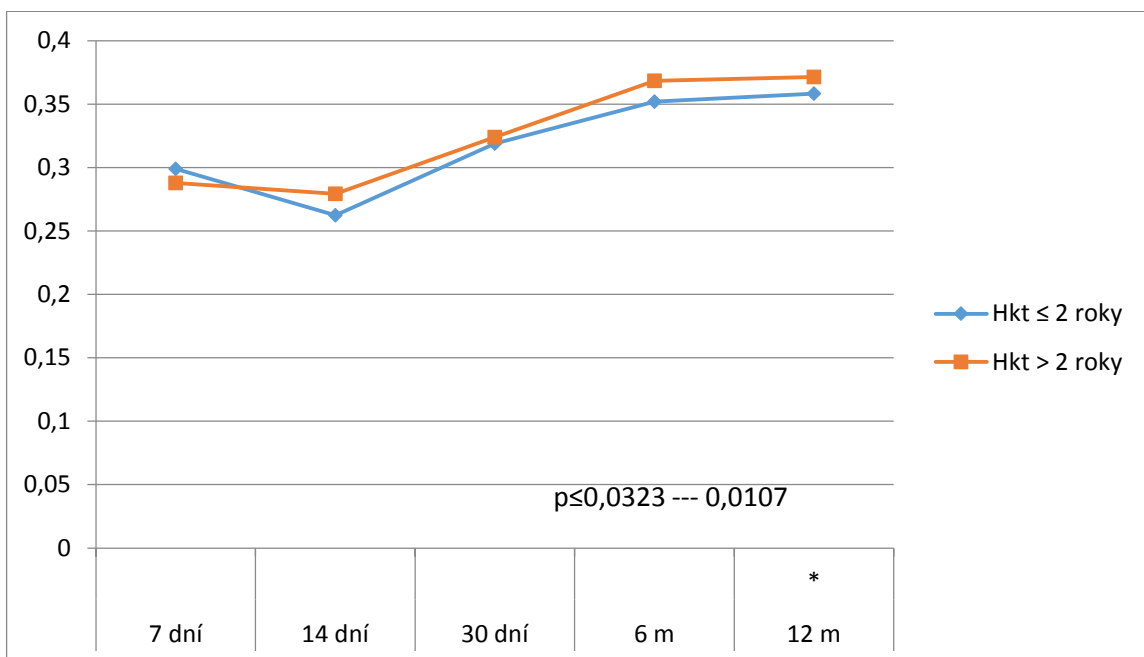


Výsledky krevních testů jsou zde spíše ovlivněné opět snahou o hemodiluci příjemce než že by odrážely větší riziko anemizace z krevních pooperačních ztrát Obr. 92-94.

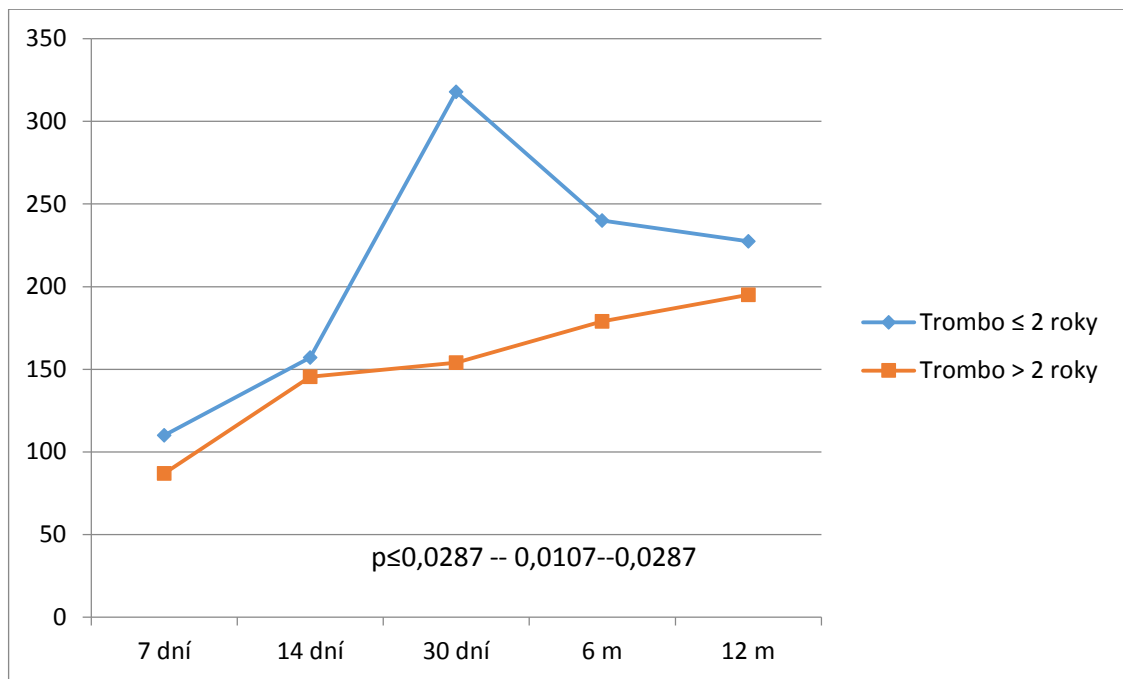
Obrázek 92: hodnoty hemoglobinu



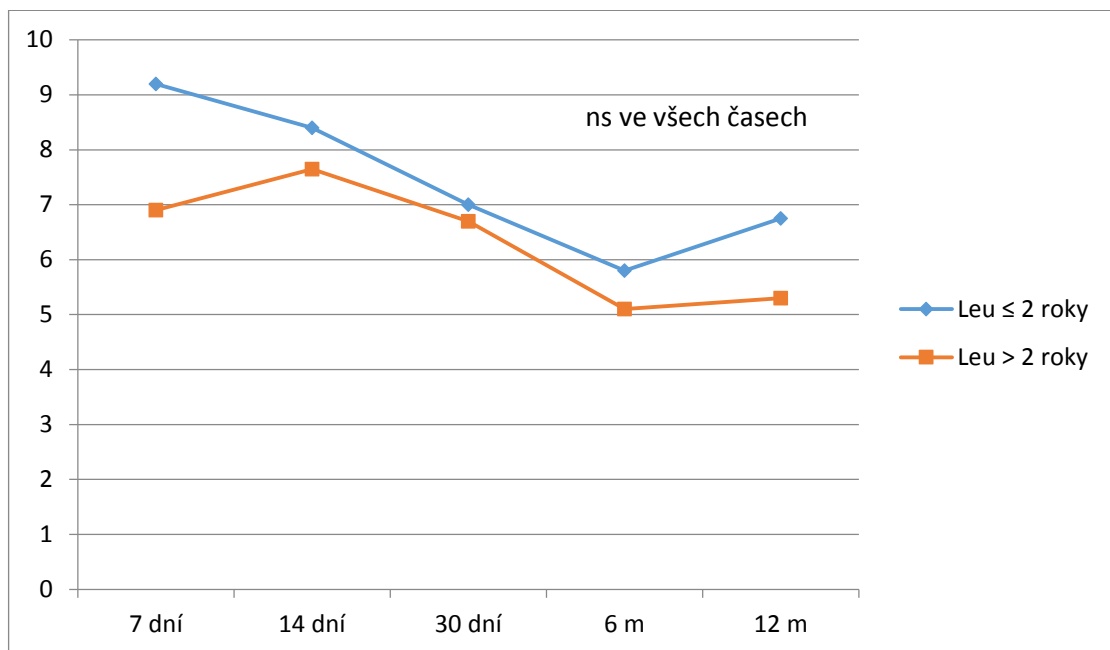
Obrázek 93: hodnoty hematokritu



Obrázek 94: hodnoty trombocytů



Obrázek 95: hodnoty leukocytů



Nejmenší pacienti mají malé riziko vzniku akutní rejekce Tab. 42. Na druhou stranu komplikovanost odběru jater a transplantační výkon významně zvyšují peroperační morbiditu Tab. 43.

Tabulka 42: akutní rejekce ($p \leq 0,0312$)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	2 6,45	29 93,55	31
ostatní	19 25,68	55 74,32	74
	21	84	105

Tabulka 43: Relaparotomie, perkutánní drenáž ložiska ($p \leq 0,0006$)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	16 55,17	13 44,83	29
ostatní	19 25,68	55 74,32	74
	35	68	103

Biliární komplikace jsou nesignifikantně vyšší u pacientů do dvou let věku. Příčinou jsou transplantace jater u těchto nejmenších pacientů parciálními štěpy. Většina biliární komplikací byla lokalizovaná na resekční plochu štěpu jater.

Tabulka 44: biliární komplikace (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	10 34,48	19 65,52	29
ostatní	18 24,32	56 75,68	74
	28	75	103

Tabulka 45: Jiné komplikace- hygrom CNS, PRES syndrom, epilepsie, ADHD, krvácení do GIT, CMP (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	9 30,00	21 70,00	30
ostatní	16 21,62	58 78,38	74
	25	79	104

Tabulka 46: Komplikace arteria hepatica (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	4 13,79	25 86,21	29
ostatní	18 24,32	56 75,68	74
	22	81	103

Tabulka 47: komplikace VCI (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	0 0,00	28 100,00	28
ostatní	5 6,67	70 93,33	75
	5	98	103

Tabulka 48: Hypertenze, DM de novo po transplantaci (NS)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	3 10,34	26 89,66	29
ostatní	12 16,44	61 83,56	73
	15	87	102

Komplikace v. portae jsou signifikantně vyšší ve skupině pacientů do 2 let věku. Ve všech případech se jednalo o trombozu v. portae způsobenou technickou chybou v anastomoze či zalomením portální anastomozy. Většina komplikací byla řešená trombektomií ihned na sále. U dvou pacientů byla trombektomie neúspěšná a tato komplikace vedla k selhání štěpu jater a retransplantaci Tab. 49.

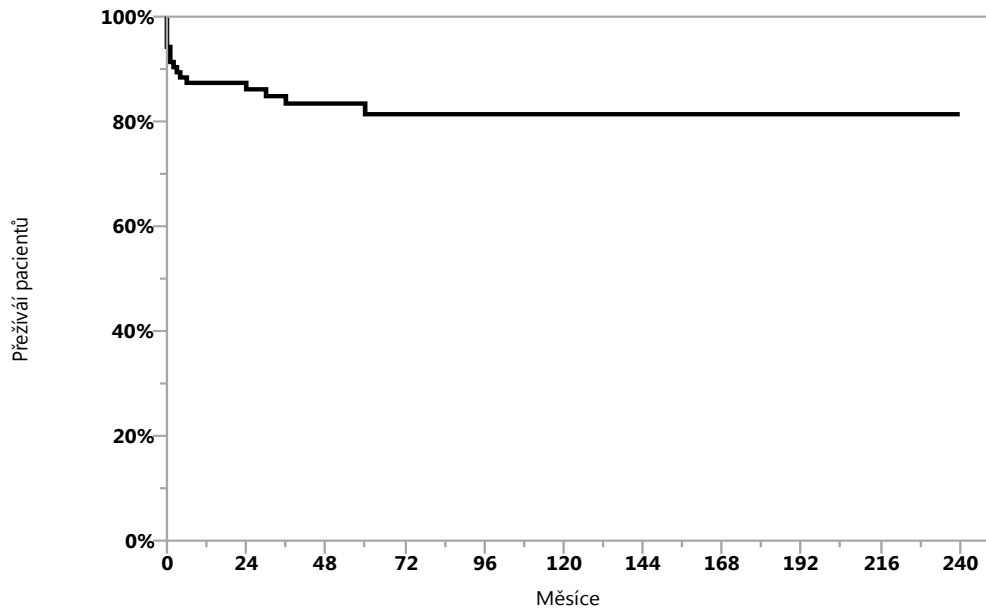
Tabulka 49: komplikace v. portae ($p \leq 0,0018$)

Počet %	ano	ne	celkem
do 2let	10 34,48	19 65,52	29
ostatní	6 8,00	69 92,00	75
	16	88	104

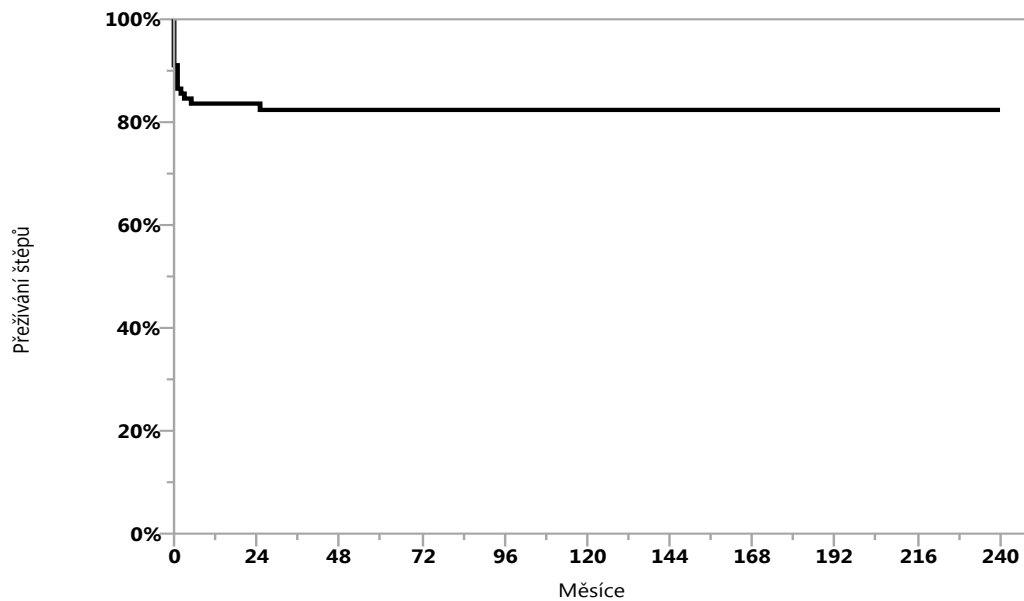
2.2.11. Křivky přežívání pacientů

V celém souboru bylo přežití pacientů v 6 měsících po transplantaci 86,7%, v 1 roce 85,75%, ve 3 letech 82,15%, v 5 letech a dále 82%. Nejčastější příčinou smrti bylo krvácení, edém nebo infekce CNS spolu s hemorhagickým nebo postreperfučním syndromem Obr. 96.

Obrázek 96: Přežití příjemců jater v celém souboru



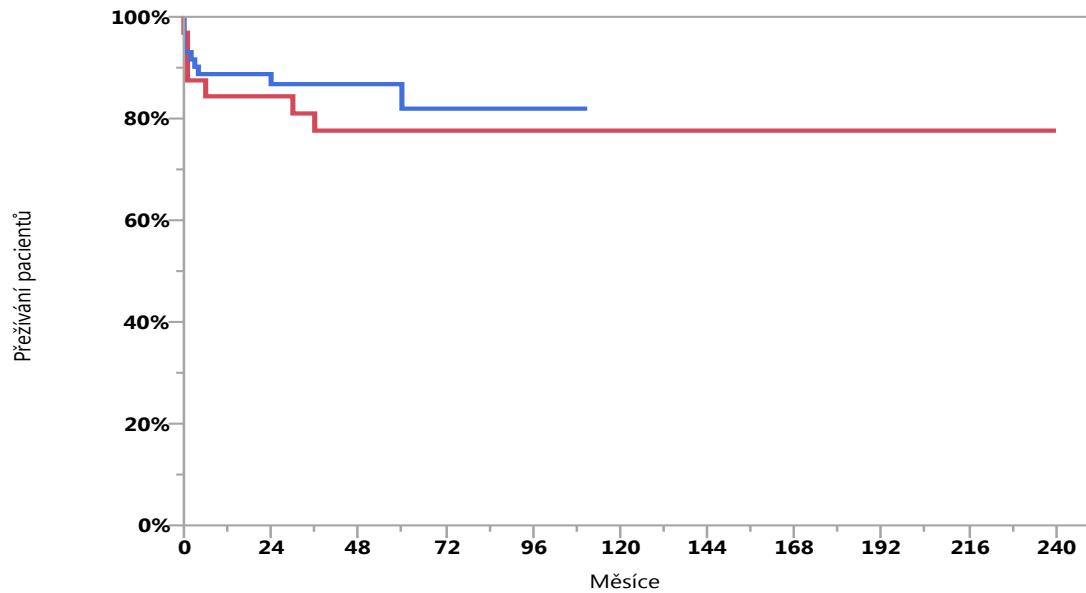
Obrázek 97: Přežití štěpů jater v celém souboru



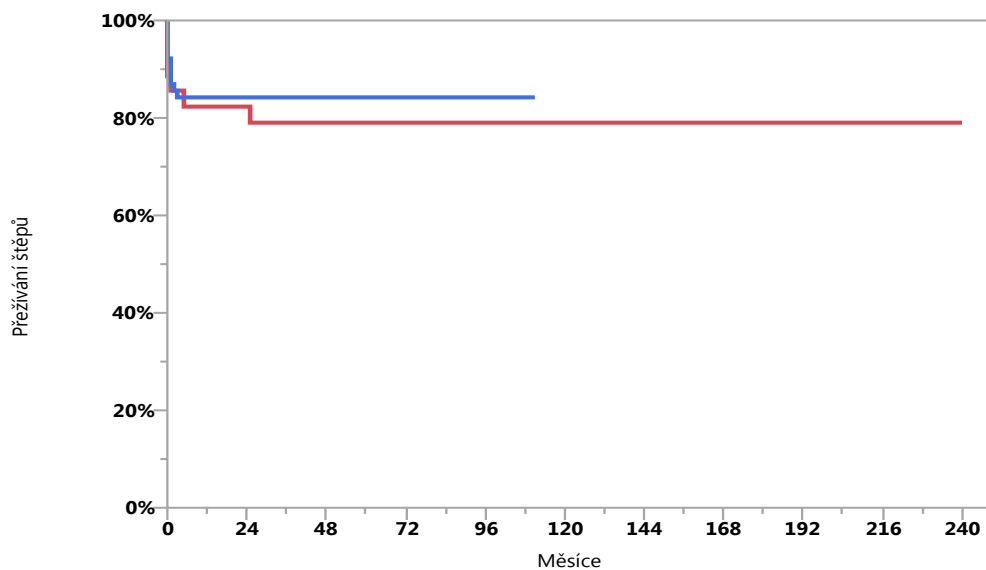
Přežití pacientů po transplantaci jater je lepší ve skupině B (druhá). Je to způsobené větší zkušeností lékařského týmu a standardizací operační techniky, pooperačního

sledování i imunosupresivního protokolu. V případě selhání štěpu jater se také díky technikám odběru parciálních štěpů podařilo ve skupině B dostatečně rychle alokovat nový. Ve skupině A většinou selhání štěpu jater vedlo k smrti pacienta Obr. 97.

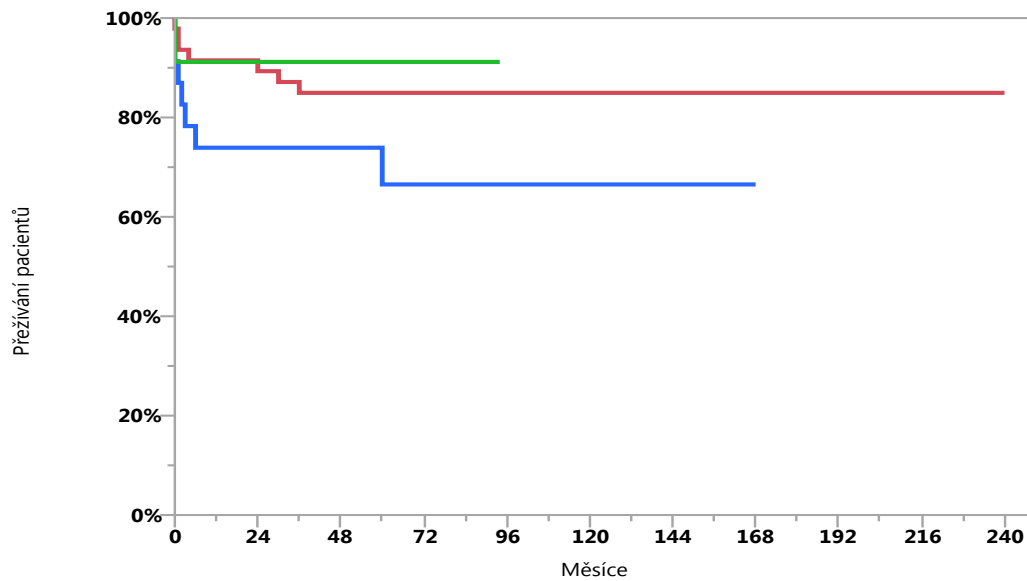
Obrázek 98: Přežití příjemců jater, srovnání mezi skupinou A- první, B- druhá, (NS)



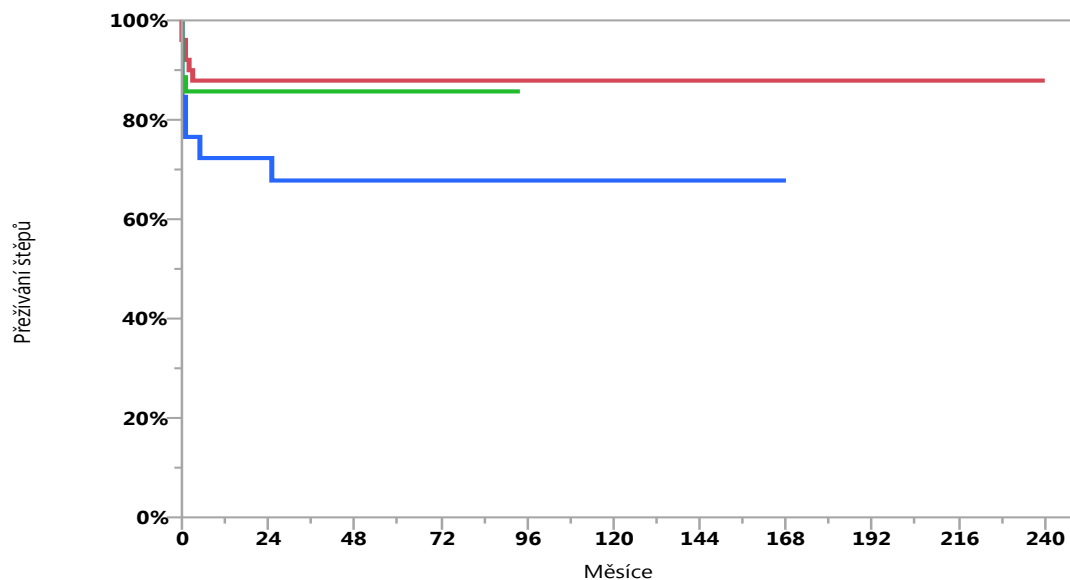
Obrázek 99: Přežití štěpů jater, srovnání mezi skupinou A- první, B- druhá, (NS)



Obrázek 100: Přežití příjemců podle typu transplantovaného štěpu jater, **splitovaný štěp**, **celý štěp**, **redukovaný štěp**, (NS)

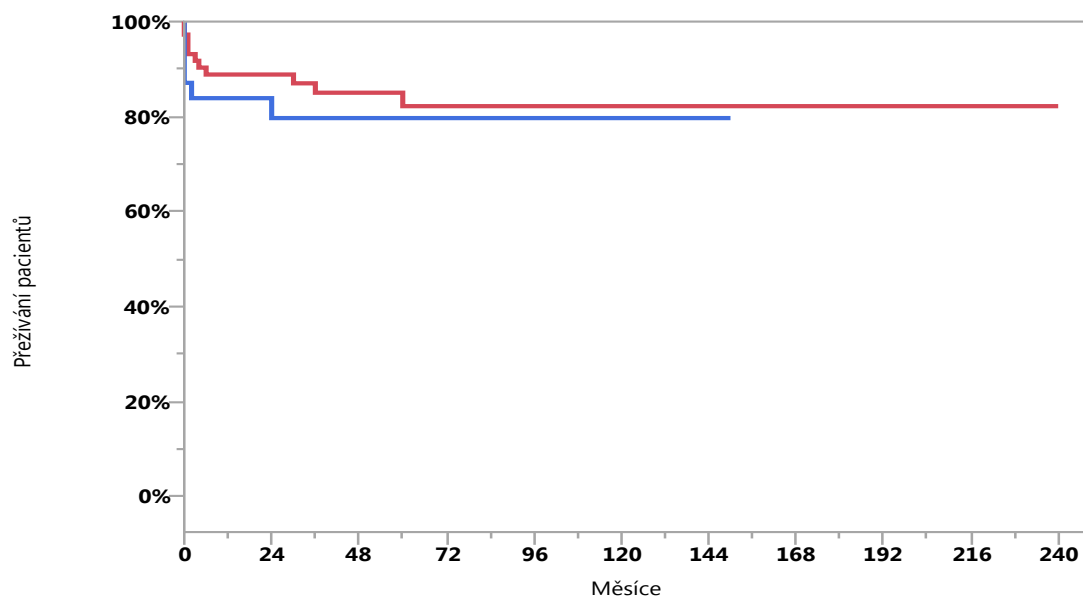


Obrázek 101: přežití štěpů jater podle jejich typu, **splitovaný štěp**, **celý štěp**, **redukovaný štěp**, (NS)

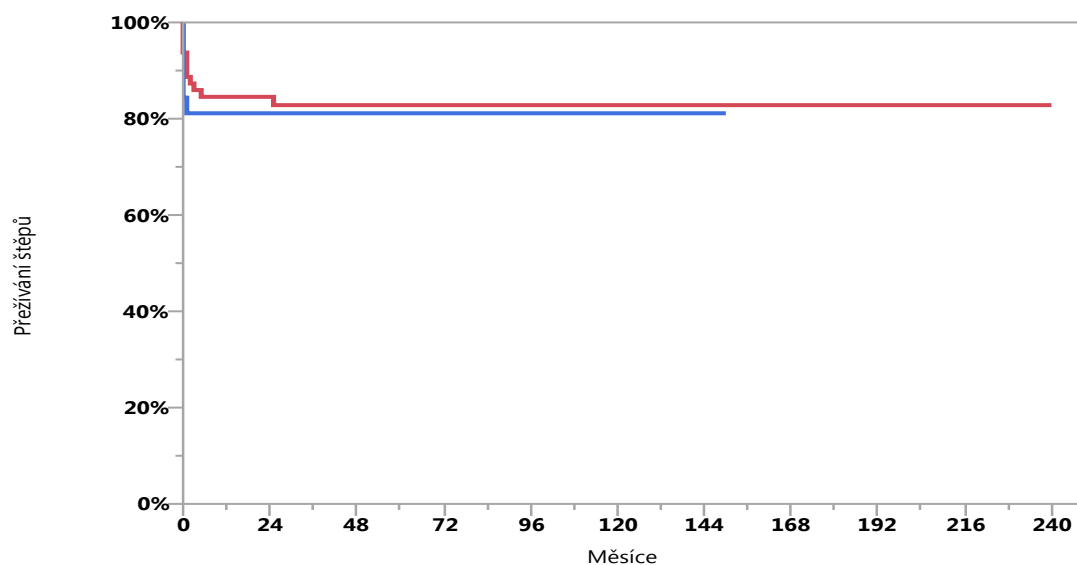


Redukovaný štěp má nejhorší výsledky z následujících důvodů: redukuje se většinou játra pro více pokročilé příjemce, redukované štěpy jsou nevhodné ke splitu a spíše hraniční kvality pro redukcii a utrpěly větší ischemickoreperfuzní poškození.

Obrázek 102: Přežití pacientů podle věku příjemce, **do 2 let věku, ostatní**, (NS)

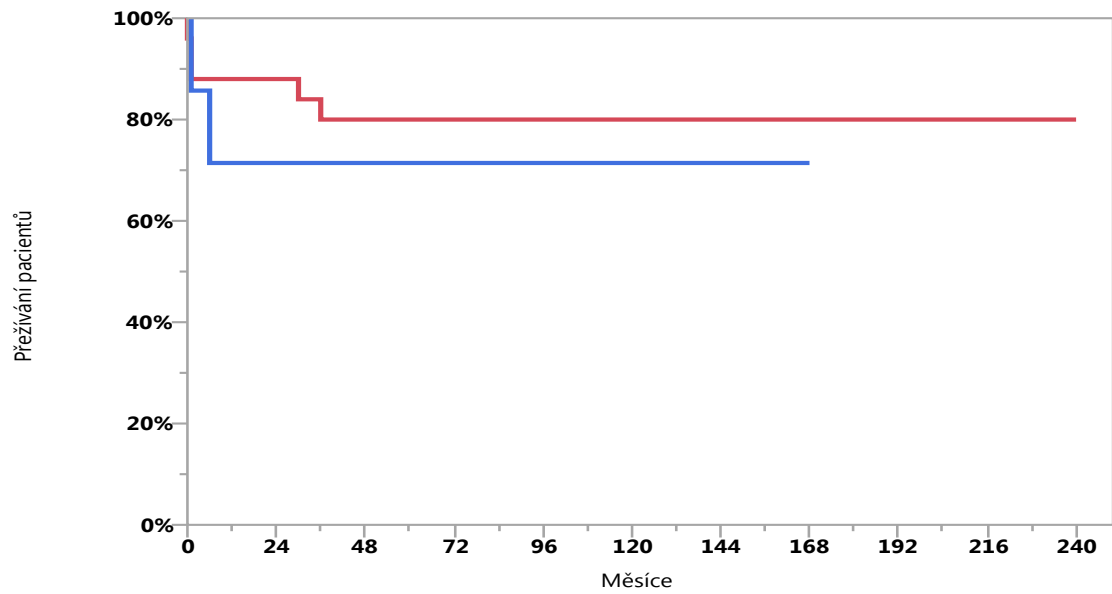


Obrázek 103: Přežití štěpů podle věku příjemce, **do 2 let věku, ostatní**, (NS)

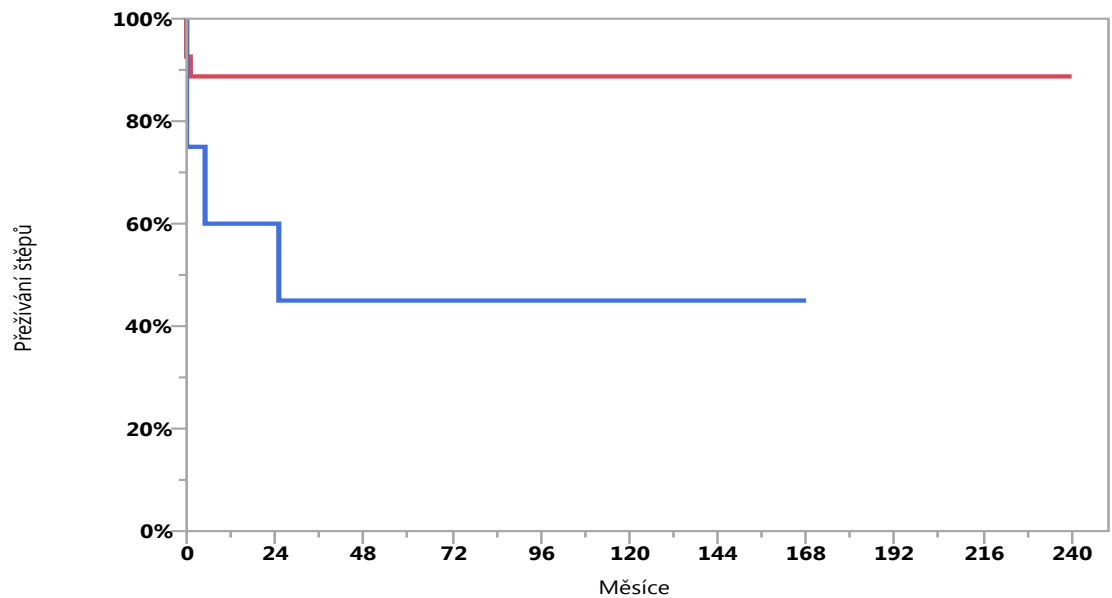


Transplantace jater u nejmenších pacientů není více riziková ve srovnání s ostatními.

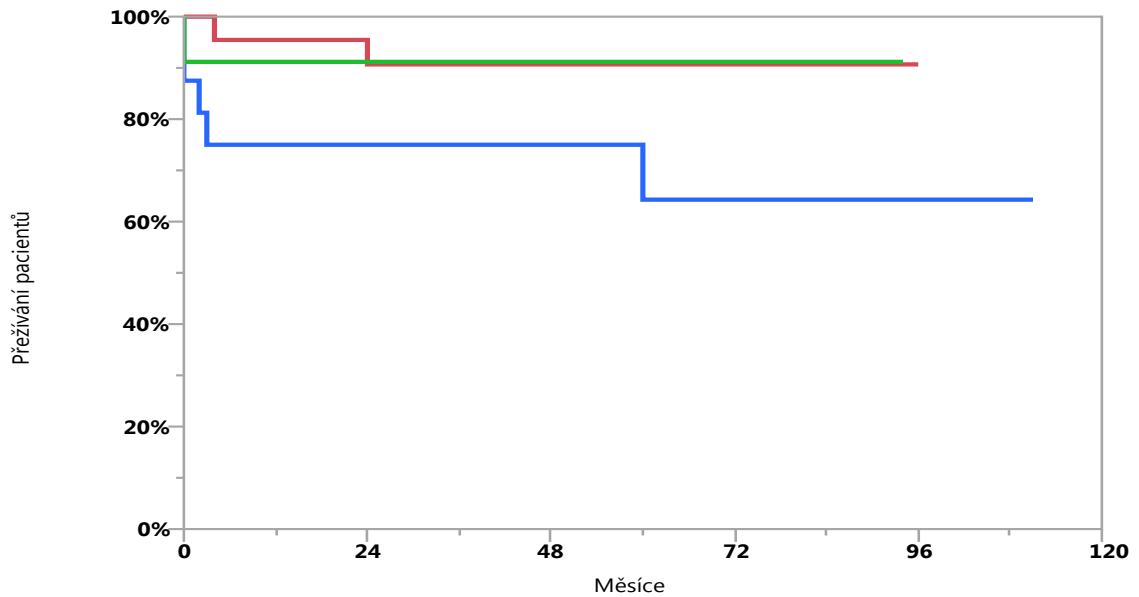
Obrázek 104: Přežití příjemců ve skupině A podle typu štěpu, celý štěp, redukovaný štěp, (NS)



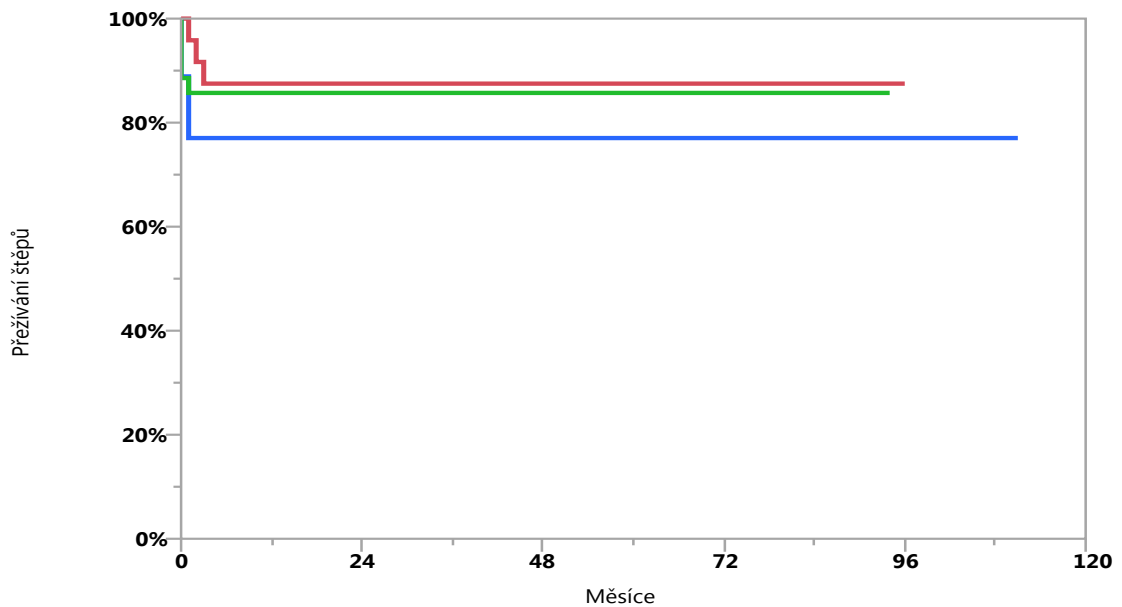
Obrázek 105: Přežití štěpů jater ve skupině A podle typu, celý štěp, redukovaný štěp, ($p \leq 0,0154$)



Obrázek 106: Přežití příjemců ve skupině B podle typu štěpu, **celý štěp**, **splitovaný štěp**, redukovaný štěp, (NS)



Obrázek 107: přežití štěpů jater ve skupině B podle jejich typu, **celý štěp**, **splitovaný štěp**, redukovaný štěp, (NS)



I tyto poslední křivky přežívání ukazují na větší rizikovost transplantace redukovaným štěpem.

3. Diskuze

Do 80tých let minulého století se transplantace jater stala standardní metodou léčby pro kojence a děti s jaterním onemocněním v konečném stádiu (1). Do konce 70tých let bylo jediným technickým řešením transplantovat celý štěp jater s poměrem hmotnosti co nejbližší váze příjemce. V tomto období více než 50% dětí na čekací listině zemřelo předtím než byly transplantované (2). Podobný trend nárůstu mortality jsem vysledoval při analýze čekací listiny našeho pracoviště. Čekací doba na transplantaci jater postupně narůstala s maximem mezi lety 2006-2012. Do roku 2012 se také mortalita našich dětských pacientů na čekací listině pro transplantace jater v některých letech pohybovala mezi 10-50%. Je nutné říci, že uvedená mortalita se nevyskytovala pravidelně v jednotlivých letech a její velikost v procentech je daná také malými čísly zařazených pacientů. Posun nárůstu čekací doby a mortality do tohoto období je daný zahájením programu dětských transplantací jater v roce 1995, tedy přibližně o 20 let později ve srovnání se západními zeměmi. Vývoj čekací listiny v podstatě kopíruje situaci v zahraničních transplantačních centrech. V začátcích programu transplantací jater byli dětští příjemci transplantováni celým štěpem a pouze ve výjimečném případě jsme použili parciální štěp. Pokud jsme transplantovali parciální štěp, tak ve většině případů se jednalo o redukovanou část jater. Ojedinele byly transplantace provedené pomocí štěpu od žijícího dárce. Jednalo se o jednotky případů. Analýzou charakteristik dárců jater je vidět, že postupně téměř mizí dárči nejmladší věkové kategorie do 10 let. Je to dané nejspíše poklesem fatálních úrazů díky postupnému zavedení ochranných sportovních pomůcek, zlepšení bezpečnosti automobilů a v neposlední řadě díky preventivním programům i osvětě. Nicméně by stálo za analýzu údajů, kolik potenciálních dětských dárců jater mohlo být indikovaných. Podle statistiky Evropského registru transplantací jater tvoří dárči do 20 let věku 5-7%. Z tohoto počtu tvoří dětští dárči přibližně polovinu, tedy 2,5-3% (3). V regionu České republiky je počet nabízených dětských dárců ještě nižší. Tito dárči v posledních letech tvoří 0,5-1,5% všech nabízených dárců. Naším prvním řešením vznikající nepříznivé situace bylo zvýšení priority dětským pacientům na čekací listině. Toto opatření díky trvajícím nedostatku dárců malé hmotnosti přineslo pouze částečné zkrácení čekací doby. Tak jako v zahraničí jsme proto přistoupili k zahájení programu transplantací jater parciálními štěpy (4,5).

Od roku 2012 jsme začali používat více techniku redukce štěpu jater a v roce 2013 jsme zahájili program splitování jater. Tím se nám podařilo redukovat čekací dobu na 1/3 až 1/4 a hlavně poklesla mortalita na čekací listině pro dětské pacienty na nulu v posledních třech letech. Díky splitu jater a saturaci dvou příjemců jater také nedošlo k diskriminaci dospělých pacientů na čekací listině. Zavedením programu parciálních štěpů jater se nám tedy podařilo vyřešit postupně narůstající problém mortality na čekací listině. Některé faktory ovlivňující počáteční míru přežití příjemce a štěpu jater jsou jasně stanovené. Patří sem věk, typ primárního onemocnění a jeho závažnost. Avšak vliv typu štěpu (celých, redukových,

splitovaných nebo od žijících dárců) na výsledky potransplantačního průběhu je méně jasný (6,7).

Proto se v další části práce se soustředím na zhodnocení, jak tyto techniky transplantace parciálních štěpů ovlivnily morbiditu a mortalitu příjemců jater. Recentní zahraniční práce ukazují jasný benefit použití parciálních štěpů jater pro dětské příjemce a výsledky srovnatelné s transplantacemi celých štěpů (8).

Podle hodnot PELD byli více pokročilí pacienti transplantovaní ve skupině A a ve skupinách s redukovanými a celými štěpy. Díky použití parciálních štěpů se nám podařilo v posledních letech pacienty transplantovat časně a bez přílišné progresy jejich onemocnění. Srovnání rozvoje funkce štěpu mezi skupinami A a B porovnáním laboratorních hodnot jaterních testů ukazuje, že i když ve skupině B bylo použito více parciálních štěpů, rozvoj jejich funkce i přežití jsou podobné ve srovnání se skupinou A. Ve skupině A jsem našel statisticky významný rozdíl v hodnotách kreatininu v pooperačním průběhu. Rozdíl si vysvětluji větším počtem starších pacientů ve skupině, jejich větší pokročilostí základního onemocnění a větší svalovou hmotou. Našel jsem mírný statistický rozdíl mezi skupinami v počtu gastrointestinálních komplikací. Mezi tyto komplikace jsem zařadil perforace trávicího traktu, peritonitidy případně intraabdominální abscesy. Jejich vyšší počet ve skupině B lze vysvětlit vyšším počtem pacientů nízkého věku a hmotnosti a zejména významně vyšším počtem pacientů po předchozí Kasaiově operaci pro biliární atrezii. U takto malých pacientů s anamnézou předchozích operací je riziko iatrogenního poškození střevního traktu v okolí jater určitě větší. Dalším důvodem je statisticky vyšší počet biliárních komplikací ve skupině B, kdy únik žluči vedl k vzniku infikovaného bilomu a nutnosti perkutánní drenáže nebo operační revize.

Srovnání rozvoje funkce štěpu s ohledem na jeho typ vychází statisticky nevýznamně v obou skupinách A,B i mezi štěpy v celém souboru. Pokud jsem našel statistický rozdíl v hodnotách jaterních testů, byl to ojedinělý výkyv po transplantaci a nebyl následovaný ani potvrzený trendem. Mírně vyšší hodnoty jaterních enzymů bez statistického potvrzení lze vyzorovat u redukovaných štěpů jater v prvním týdnu po transplantaci. Redukci jater indikujeme u štěpů, kdy si většinou nejsme jistí jeho kvalitou a zároveň je transplantace relativně urgentní. To by mohlo být vysvětlení elevace jaterních testů, které je u redukovaných štěpů způsobené větším ischemicko reperfučním poškozením. Rozdíl v hodnotách kreatininu při srovnání celých a parciálních štěpů lze opět vysvětlit použitím celých jater u starších pacientů s vyšší svalovou hmotou a pokročilostí onemocnění. Statistický rozdíl je také u srovnání hemoglobinu a hematokritu mezi celými a parciálními štěpy. Nižší hodnoty u parciálních štěpů jsou dané vyšším počtem reoperací u nejmenších pacientů po Kasaiově operaci a větším krvácením z resekcí plochy zejména v začátcích programu. Hodnoty ovlivňuje i plánovaná hemodiluce po transplantaci v rámci prevence cévních tromboz štěpu. Zajímavý je trend poklesu výskytu rejekce v posloupnosti celý štěp, redukovaný a splitovaný. Celkový počet akutní celulární rejekce se v literatuře udává až u 50-60% pacientů s maximem výskytu v prvním roce po transplantaci (9,10).

Počet rejekcí v našem souboru je tedy podobný. Játra jsou ve srovnání s ostatními imunotolerantní orgán. Jsou schopná navodit toleranci a v případě kombinovaných transplantací snížit počet rejekcí ostatních orgánů (11). Nicméně toto vysvětlení pro nižší výskyt rejekcí u splitovaných štěpů úplně neobstojí, protože hlavní rizikové faktory pro vznik rejekce ve štěpu jater jsou následující: nižší věk příjemce, trvání studené ischemie delší než 15 hodin, vyšší věk dárce a menší shoda lidského leukocytového antigenu HLA-DR (12).

Dále jsou splitované štěpy i přes maximální šetrnost během operace díky manipulaci více poškozené ischemicko reperfučním poškozením. Porucha prokrvení jater a následná reperfuze je spojená se zánětlivou odezvou, která vede k poškození jaterní tkáně, uvolnění volných kyslíkových radikálů, aktivaci adhezních molekul, sekreci cytokinů a následné aktivaci leukocytů (13). V takto poškozeném jaterním parenchymu se do imunitní odpovědi zapojují v kaskádě další imunokompetentní buňky jako jsou T, B lymfocyty, NK, NKT lymfocyty a Kupfferovy buňky, které poškozují endoteliální buňky sinusoidů a hepatocyty (14). Apoptóza buněk jater a obnažení antigenních struktur vede k další aktivaci a eskalaci imunitní odpovědi. Na rozdíl od transplantací ostatních solidních orgánů se před transplantací jater rutinně nevykonává křížová zkouška v HLA mezi dárce a příjemce, přestože nedávné studie naznačují, že HLA antigeny podobné receptorům imunoglobulinů NK lymfocytů, ovlivňují výsledek transplantací jater (15,16,17).

Pro nižší výskyt rejekcí splitovaného štěpu tedy hovoří nízký věk dárce a příjemce, krátká studená ischemie štěpu jater a použitý imunosupresivní protokol. Proti je větší ischemicko reperfuční poškození štěpu jater a možná další faktory v imunitní odpovědi, které nejsou ještě úplně prozkoumané. Tento nálezn by si zasluhoval určitě další rozbor se zohledněním výše zmiňovaných faktorů, použité imunosuprese a jejich účinných hladin. Nicméně dohledat validní údaje o účinných hladinách imunosuprese je zejména u nejstarších pacientů transplantovaných začátkem nového milénia nemožné. Jednoznačně identifikované rizikové faktory v literatuře nebyly identifikované a údaje jsou kontroverzní (18,19).

Další statisticky významné rozdíly většího výskytu relaparotomií, biliárních a cévních komplikací u splitovaného štěpu ve srovnání s ostatními typy ukazují na technickou náročnost tohoto typu transplantace jater. Na obtížnosti se podílí hlavně technická náročnost odběru parciálního štěpu jater a velikost anatomických struktur v hilu jater u malého příjemce. K našití cévních a žlučových anastomoz musíme používat mikroskopickou techniku. Komplikace také přináší často ne úplně anatomické uložení štěpu jater a nepoměr ve velikosti anatomických struktur štěpu dospělého dárce a malého příjemce. Počet vaskulárních komplikací máme srovnatelný se zahraničními pracovišti. Tromboza hepatické arterie se udává mezi 0-48%, na našem pracovišti je to 22,8%. Statisticky jsou více rizikové redukované štěpy (29,1%). Rozdíl ale nebyl po statistickém hodnocení významný. Tromboza vena portae se vyskytuje mezi 0-15%. Na našem pracovišti je to 15,8%. Větší riziko vzniku trombozy v anastomoze v. portae je u splitovaných štěpů (32,3%). Většina tromboz v anastomoze v. portae vznikla již na operačním sále a byla způsobená

dislokací jaterního štěpu a rotací v místě cévní anastomozy. Po trombektomii a derotaci byl tento problém vyřešený. Na jaterní štěp a jeho přežití to většinou nemělo vliv, protože během reanastomozy byla perfuze zajištěná z arteriálního řečiště. Platí, že pokud se vzniklou cévní komplikaci nepodaří dostatečně rychle a úspěšně vyřešit, stává se ve většině případů fatální pro osud štěpu jater. V našem souboru byly cévní komplikace hlavním důvodem k retransplantaci. Řešením u nejmenších pacientů bude možná jiné uložení štěpu jater, které nabídne anatomicky příznivější průběh cévních struktur a stabilnější pozici štěpu jater.

Na výskytu biliárních komplikací se podílí zejména úniky žluči z resekční plochy jater nebo zúžení v místě žlučové anastomozy. Vysoký počet komplikací je daný hlavně přísností hodnocení. V případě biliárních komplikací statistiku zhoršují dočasné biliární leaky vzniklé a lokalizované pravděpodobně na resekční ploše. V průběhu několika dnů došlo ve většině případů k úpravě biliárních koncentrací z drénu bez nutnosti terapeutického zásahu. V několika případech jsme zachytili únik žluči z perforace Y-roux kličky. Tato perforace vznikla pravděpodobně na podkladě předchozí deserozace nebo koagulační nekrozy. Incidence biliárních komplikací u splitovaných štěpů je v literatuře udávaná mezi 5-32%. V našem souboru je to souhrnně 27,3%, ale u splitovaných štěpů 50%. Větší výskyt komplikací připadá do začátku programu splitů jater, s větší rutinou se v posledních letech dostáváme na údaje dostupné ze zahraničí (20).

Opačné výsledky než jsou udávané v zahraniční literatuře nám vyšly ve srovnání komplikací mezi celými a parciálními štěpy. V zahraničí jsou výsledky transplantací parciálních štěpů jater srovnatelné nebo lepší v porovnání s celými štěpy. Nicméně k vyrovnání rizikovosti obou typů štěpů jater došlo až v poslední dekádě, kdy vysvětlením jsou zlepšená alokační kritéria, chirurgické techniky odběru parciálních štěpů, lepší pooperační péče a řešení časných komplikací a použití nových imunosupresivních protokolů. Z tohoto pohledu se dá říci, že jsme na počátku programu transplantací parciálních štěpů jater. Tento program byl zahájený v letech 2012-2013. Nejvíce markantní rozdíl je v incidenci biliárních komplikací. U celých štěpů jater je výskyt 8,7% vs. 41,1% u parciálních štěpů. Naštěstí trend je optimistický a postupně dochází k poklesu četnosti biliárních komplikací (21,22,23).

Velkým úspěchem je redukce mortality na čekací listině na nulu. V zahraničních registrech je tato mortalita udávaná dvojnásobná ve srovnání s dospělými pacienty (24).

I když je v některých aspektech morbidita parciálních štěpů větší ve srovnání s celými, na přežití našich pacientů to nemá vliv. Přežití našich dětských příjemců je srovnatelné nebo lepší ve srovnání se zahraničními registry (25,26,27).

Nejhorší přežití mají pacienti transplantovaní redukováným štěpem jater. Jejich šance na přežití je asi o 20% menší ve srovnání s ostatními. Tento statistický údaj je podle mne výsledkem použití redukováného štěpu jater v začátcích programu dětských transplantací u příjemců s vyšším PELD skóre. Později se nabízí se nabízí také vysvětlení, že jsme redukovali štěpy makroskopicky nebo jinak "méně" kvalitní a nevhodné ke splitu. K redukci jsme přistoupili u pacientů s velkou

progresí základního onemocnění na čekací listině. Na tento argument ukazuje i křivka přežití štěpů jater podle typu odběru. Některé studie naznačují, že transplantace celých jater má v současnosti lepší výsledky než nabízí parciální štěpy. Nicméně rozdíl mezi celými a parciálními štěpy je zejména v morbiditě v časném pooperačním průběhu. Proto je velmi důležité zvážit rizika a přínosy časně transplantace parciálním štěpem od žijícího dárce, dárce se smrtí mozku nebo čekání na celý štěp s rizikem úmrtí na čekací listině. Průběžné vyhodnocování stavu čekací listiny a přežívání pacientů po transplantaci je nezbytné (20).

Zcela atypická je situace našeho pracoviště ve srovnání se zahraničím co se týče transplantací jater u nejmenších příjemců, do 2 let věku. Právě u těchto nejmenších příjemců se v zahraniční literatuře popisuje největší benefit transplantací jater od žijícího dárce (28).

Na našem pracovišti se nám díky relativně dobře organizovanému dárcovskému programu jater, malému regionu a možnosti překládat dárce na naše pracoviště daří saturovat i nejmenší příjemce. Jejich čekací doba a dlouhodobé přežití je srovnatelné s ostatními. Jinou odlišností, a v tomto případě nevýhodou našeho transplantačního regionu, je omezená časná dostupnost nového štěpu jater pokud dojde k primární afunkci nebo těžké dysfunkci po první transplantaci.

Tak jako v zahraniční literatuře, i na našem pracovišti mají nejlepší výhled přežití pacienti s biliární atérií. Na opačném konci statistiky jsou pacienti transplantovaní pro malignitu. Ti tvořili 6,5% pacientů našeho souboru. Transplantovali jsme 3 pacienty s hepatoblastomem a 4 pacienty s hepatocelulárním karcinomem. Všichni pacienti s hepatoblastomem byli dle PRETEXT kritérií s vyšším rizikem. Pokud lze z těchto malých čísel udělat závěr, tak pouze potvrzení, že pacienti s hepatocelulárním karcinomem mají horší přežití než pacienti s hepatoblastomem. Jejich dvouleté přežití bylo 50% vs. 75%. Ve skupině s hepatocelulárním karcinomem mají lepší výhled na vyléčení pacienti s incidentálním výskytem karcinomu v terénu jiného jaterního onemocnění. V našem souboru byl takový pacient pouze jeden. Primárně byl transplantovaný na zahraničním pracovišti a bez recidivy onemocnění byl na našem pracovišti retransplantovaný pro trombozu a. hepatica. K určení nejlepšího postupu u dětských pacientů s malignitou jater se nám osvědčila mezioborová spolupráce s dětskými chirurgy a onkology. Pouze během společné indikace rozhodneme, zda je tumor jater primárně radikálně resekovatelný, nebo zda je lépe pacienta ihned indikovat k transplantaci jater. Bohužel, tato společná spolupráce funguje pouze s FN Motol. Z ostatních dětských onkochirurgických pracovišť se k nám pacienti dostávají příliš často s recidivou malignity po onkologické léčbě k "rescue" transplantaci. Tento typ transplantace nabízí jednoznačně nejhorší výsledky. Myslím si, že v tomto případě by byla řešením centralizace péče o tyto specifické pacienty (29,30,31,32).

V našem souboru zůstává dlouhodobě nezkoumaným a nedignostikovaným problémem de novo autoimunitní hepatitida. Tato diagnostická jednotka se skládá z histologického nálezu chronické hepatitidy spojené s tvorbou autoprotilátek a pozdní dysfunkcí štěpu jater. Poprvé byla v zahraniční literatuře popsána v roce 2006. Na základě protokolárních biopsií jater byla tato diagnóza stanovená u 55%

asymptomatických pacientů v průběhu pěti let po transplantaci (33). Závažnost nálezů progresivní de novo autoimunitní hepatitidy a progresivní fibrozy štěpu jater má vliv na jeho dlouhodobé přežití. Selhané štěpy vykazují větší postižení fibrozou v histologickém vyšetření. Větší riziko fibrotizace parenchymu mají štěpy odebrané od zemřelých dárců. Periportální fibroza byla pozorována v korelaci s prodlouženou dobou ischemie, štěpy od zemřelých dárců a lymfoproliferativním onemocněním. Sinusoidální fibroza byla korelována s výskytem biliárních komplikací. Centrilobulární fibroza byla spojena s vaskulárními komplikacemi, pozitivními autoprotilátkami a vysokými hladinami gama-globulinu. Ponechaná steroidní terapie nebyla spojena s nižším výskytem fibrozy. Dlouhodobé velmi dobré výsledky přežívání štěpů a pacientů v našem souboru ale spíše ukazují, že tato histologická jednotka bude marginálním problémem (34,35).

Relativně málo se v naší skupině vyskytla potransplantační lymfoproliferace (PTLD). Toto onemocnění se vyskytuje u pacientů po transplantaci solidních orgánů a je spojené až s 50% mortalitou (36). Rizikové faktory pro vznik potransplantační lymfoproliferace jsou infekce virem Epstein-Barr, nízký věk příjemce, vysoká hladina imunosuprese nebo léčba rejekce antithymocytárním globulinem. Riziko vzniku EBV infekce zvyšujeme seropozitivita dárce a seronegativita příjemce (37). Ve většině případů PTLD je úspěšně léčena redukcí imunosuprese nebo podáním anti CD20 monoklonální protilátky rituximabu, pokud jsou diagnostikovány B lymfocyty s příslušným antigenem. V nejtěžších případech je nutné zahájit onkologickou léčbu. Prevence PTLD je založena na pečlivé monitoraci účinné imunosuprese a sledování virémie EBV sérovým stanovením EBV-polymerázové řetězové reakce v periferní krvi (38). Incidence PTLD se udává v rozmezí 1-13% v závislosti na typu transplantovaného orgánu, věku příjemce a délce sledování po transplantaci (39,40).

V našem souboru jsem zachytil 2 pacienty s PTLD (1,9%). Tento údaj ukazuje na dobře nastavený imunosupresivní protokol a antivirotickou profylaxi. Díky pečlivé monitoraci hladin imunosuprese v pooperačním období zároveň nevzniká větší riziko rejekce štěpu, než je popisované v zahraniční literatuře.

4. Závěr

V současné době se transplantace jater u dětí stala jednou z nejúspěšnějších transplantací solidních orgánů, přičemž pět let přežití příjemců jater převyšuje 70%. Srovnání mezi podskupinami transplantovaných jater demonstruje, že i přes vyšší počáteční morbiditu u parciálních štěpů jater není statistický rozdíl v dlouhodobém přežití štěpů u našich pacientů. Primární afunkce nebo těžká dysfunkce vzniklé na podkladě cévní komplikace jsou nejčastějšími příčinami selhání jaterního štěpu. Druhou nejčastější příčinou, často v kombinaci s cévní komplikací, byl neošetřitelný biliární leak.

Úspěšná transplantace jater u dítěte je těžce vybojovaným vítězstvím, vyžadujícím maximální zapojení všech zúčastněných v pediatrickém transplantačním týmu. Nedostatek dárců lze vyřešit zvýšením počtu transplantací pomocí parciálních štěpů jater a v nezbytné míře rozumnou aplikací odběrů jater

od žijících dárců. Imunologické bariéry a riziko infekcí v případě xenotransplantací stále neumožňují a v dohledné budoucnosti asi ani neumožní získávat tento typ štěpů.

Současná imunosuprese je nespecifická, toxická a nemůže být individuálně přizpůsobena imunitní odpovědi pacienta. Cíl dosáhnout individuální imunitní tolerance příjemce bude vyžadovat nové zvážení indukčních protokolů postavených i na vyšetření genové exprese u příjemce. Vyvinutí klinicky použitelné metody pro měření imunoreaktivity příjemce má zásadní význam pro budoucí studie nových imunosupresivních strategií a pomůže snížit rizika dlouhodobé nadměrné imunosuprese. Otázkou bude, kolik budou taková vyšetření stát a zda bude k dispozici dostatek času na tato vyšetření před orgánovou transplantací. Tedy, zda větší benefit přinese krátká CIT nebo důkladnější imunologické a genetické vyšetření příjemce před vlastní transplantací.

Imunosupresivní léky při dlouhodobém užívání zvyšují svou toxicitou a nežádoucími účinky morbiditu a úmrtnost. Tyto dlouhodobé účinky je třeba mít zvláště na zřeteli u dětských transplantací, protože trvání imunosupresivní léčby se může počítat v desítkách let. Již nyní je známa jejich dlouhodobá nefro a neurotoxicita, riziko infekcí a vyšší riziko výskytu malignity. Současné léky a monitorace hladin během terapie mohou pouze snížit tato rizika. Ačkoli se dosáhne pokroku v prevenci a rozpoznávání zejména potransplantační lymfoproliferace, toto onemocnění zůstane problémem a jistou známkou příliš vysoko nastavené imunosupresivní léčby. Účinek dlouhodobé imunosuprese na růst dítěte, jeho vývoj a intelektuální potenciál není znám. Rovněž kvalita života po transplantaci je z pochopitelných důvodů velmi těžko hodnotitelná. Kvalitu života po transplantaci jater je u dětských transplantací nutné hodnotit i ve spolupráci s rodiči a na tuto otázku se zaměříme v dalších letech pooperačního sledování. Zatím máme k dispozici zhodnocení kvality života z potransplantační ambulance Obr. 108. Vyhodnocení bylo provedené na základě výskytu komplikací po transplantaci a po cílené otázce na rodiče pacienta. Je potřeba brát výsledek jako velmi orientační, nicméně potvrzující význam transplantace jater u dětí v dlouhodobém časovém horizontu.

Kvalita života 2008-2018



- subjektivní hodnocení ošetřujícím lékařem
- v budoucnu standardní dotazník pro děti i rodiče

V potransplantačním sledování musí být hlavní důraz kladen na hodnocení stavu jaterního štěpu a možnou recidivu základního onemocnění. Mohou se objevit také nové hepatopatie. Mezi ně patří nealkoholická steatohepatitida, recidiva autoimunitního onemocnění a kryptogenní cirhozy. Byla identifikovaná nová léze, nespecifická hepatitida, spojená někdy s pozitivními autoimunitními markery, která může způsobit cirhozu štěpu. Není známo, zda se jedná o specifickou formu chronické rejekce, nepoznanou virovou infekci nebo odpověď jaterní tkáně na samotné imunosupresivní léky.

V neposlední řadě je třeba sledovat u dětí po transplantaci jater jejich psychomotorický vývoj a sociální status rodiny. Po úspěšné operaci je ideální kombinované zapojení rodiny, lékařů, ale i učitelů nebo jiných osob podílejících se na dalším rozvoji pacientovy osobnosti. Omezeně chápeme, jak tento obrovský fyzický zásah v podobě transplantace jater ovlivňuje dětskou kognitivní a psychologickou funkci, a jak se mění vnímání této operace během dospívání. Kritickým obdobím je puberta a přechod do dospělosti, kdy diskomfort v podobě lékařských kontrol a užívání imunosuprese může vést k nespolupráci pacienta a přerušení léčby.

Naše pracoviště je jediné v České republice a zajišťuje transplantace jater i u nejmenších pediatrických pacientů. Naše výsledky obstojí ve srovnání se zahraničními pracovišti USA i Evropy.

5. Literatura:

1. Starzl TE. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders 1969.
2. Otte JB, Marchioro TL, Starzl TE. Progress and prospects in renal and hepatic transplantation. *Ann Chir* 1966; 20: 1423–1440
3. <http://www.eltr.org/Donor-data.html>
4. de Ville de Goyet J, Hausleithner V, Reding R, Lerut J, Janssen M, Otte JB. Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 1993 Nov;56(5):1130-6.
5. Otte JB1, de Ville de Goyet J, Reding R, Van Obbergh L, Veyckemans F, Carlier MA, De Kock M, Clement de Cleyt S, Clapuyt P, Sokal E, Lerut J, Delbeke I, Dierick V, Janssen M, Rosati R, Libert F. Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int*. 1998 Jul;13(5-6):308-18.
6. Becker NS, Barshes NR, Aloia TA, Nguyen T, Rojo J, Rodriguez JA, et al. Analysis of recent pediatric orthotopic liver transplantation outcomes indicates that allograft type is no longer a predictor of survivals. *Liver Transplantation*. 2008; 14:1125–1132.
7. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L. Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Posttransplantation survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl*. 2004; 10:1364–1371.
8. Battula NR1, Platto M, Anbarasan R, Perera MT, Ong E, Roll GR, Ferraz Neto BH, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, Sharif K, Mirza DF. Intention to Split Policy: A Successful Strategy in a Combined Pediatric and Adult Liver Transplant Center. *Ann Surg*. 2017 May;265(5):1009-1015.
9. Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, Magee J, Bucuvalas J, Alonso E, et al.; for Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a north american multicenter registry. *Pediatrics* 2008;122
10. Colombani PM, Cigarroa FG, Schwarz K, Wise B, Maley WE, Klein AS. Liver transplantation in infants younger than 1 year of age. *Ann Surg* 1996; 223: 658–662; discussion 662–654. *Transpl Int*. 2010 Oct;23(10):971-83.
11. Carambia A, Herkel JJ, Tiegs G, Lohse AW. CD4 T cells in hepatic immune tolerance. *J Autoimmun*. 2010 Feb; 34(1):23-8.
12. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, Everhart J, Detre KM. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998 Sep; 28(3):638-45.
13. Lappas CM, Day YJ, Marshall MA, Engelhard VH, Linden JJ. Adenosine A2A receptor activation reduces hepatic ischemia reperfusion injury by inhibiting

CD1d-dependent NKT cell activation. *Exp Med*. 2006 Nov 27; 203(12):2639-48. [43].

14. Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *A Liver Transpl*. 2010 Sep; 16(9):1016-32.52].

15. Hanvesakul R, Spencer N, Cook M, Gunson B, Hathaway M, Brown R, Nightingale P, Cockwell P, Hubscher SG, Adams DH, et al. Donor HLA-C genotype has a profound impact on the clinical outcome following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1931–1941.

16. René Fahrner, Felix Dondorf, Michael Ardelt, Utz Settmacher, and Falk Rauchfuss. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21; 22(27): 6135–6144.

17. Desley A. H. Neil, Stefan G. Hübscher. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int*. 2010 Oct;23(10):971-83

18. Dehghani SM, Shahramian I, Afshari M, Bahmanyar M, Ataollahi M, Sargazi A. Acute Hepatic Allograft Rejection in Pediatric Recipients: Independent Factors. *Int J Organ Transplant Med*. 2017;8(4):203-206.

19. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid SV, Anand R, Song C; SPLIT Research Group. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):396-403. Epub 2007 Dec 19.

20. Hui Ye, Qiang Zhao, Yufang Wang, Dongping Wang, Zhouying Zheng, Paul Michael Schroder, Yao Lu, Yuan Kong, Wenhua Liang, Yushu Shang, Zhiyong Guo, Xiaoshun He. Outcomes of Technical Variant Liver Transplantation versus Whole Liver Transplantation for Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138202. Published online 2015 Sep 14.

21. Roberts JP, Hulbert-Shearon TE, Merion RM, Wolfe RA, Port FK. Influence of graft type on outcomes after pediatric liver transplantation. *American journal of transplantation*. 2004;4(3):373–7.

22. Lee KW, Cameron AM, Maley WR, Segev DL, Montgomery RA. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: analysis of the UNOS/OPTN data base. *American journal of transplantation*. 2008;8(6):1186–96.

23. Cauley RP1, Vakili K, Potanos K, Fullington N, Graham DA, Finkelstein JA, Kim HB. Deceased donor liver transplantation in infants and small children: are partial grafts riskier than whole organs? *Liver Transpl*. 2013 Jul;19(7):721-9. doi: 10.1002/lt.23667.

24. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, Harper AM, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. *Am J Transplant*. 2013 Jan; 13 Suppl 1():73-102.

25. Nao Nishimura, corresponding author Mureo Kasahara, Kenji Ishikura, Satoshi Nakagawa. *J Intensive Care*. 2017; 5: 48. Published online 2017 Jul 20. doi: 10.1186/s40560-017-0241-0 Current status of pediatric transplantation in Japan, Japanese Liver Transplantation Society.

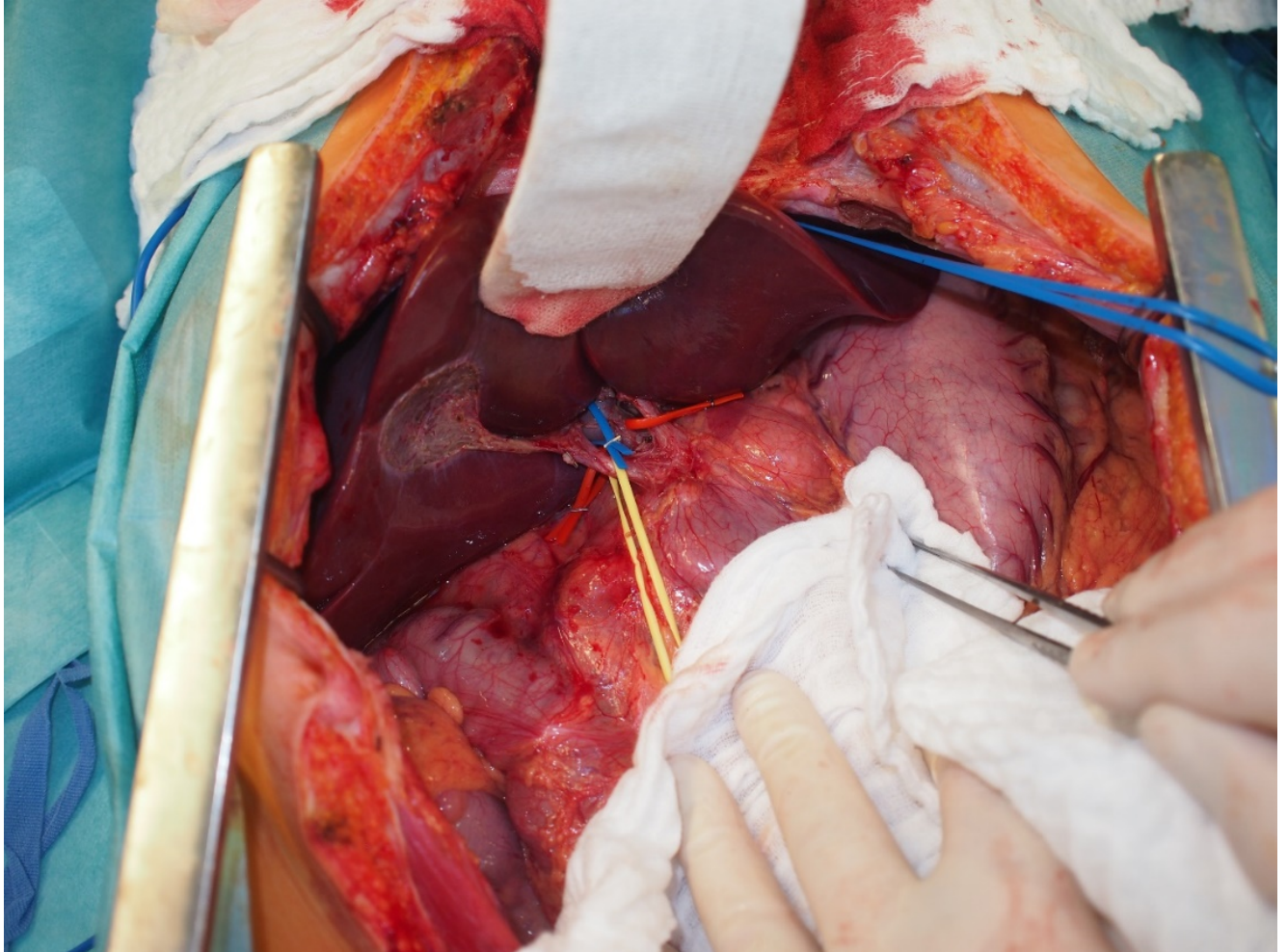
26. McDiarmid SV, Anand R, Martz K, Millis MJ, Mazariegos G. A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation. *Ann Surg*. 2011 Jul; 254(1):145-54.
27. Feng S, Si M, Taranto SE, McBride MA, Mudge C, Stritzel S, Roberts JP, Rosenthal P. Trends over a decade of pediatric liver transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2006 Apr; 12(4):578-84.
28. Otte JB1. Pediatric liver transplantation: Personal perspectives on historical achievements and future challenges. *Liver Transpl*. 2016 Sep;22(9):1284-94.
29. Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients. *Pediatr Surg Int*. 2017 Dec;33(12):1297-1304.
30. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2017 Dec;33(12):1289-1295.
31. Hamilton EC, Balogh J, Nguyen DT, Graviss EA, Heczey AA, Austin MT. Liver transplantation for primary hepatic malignancies of childhood: The UNOS experience. Review. *J Pediatr Surg*. 2017 Oct 12. pii: S0022-3468(17)30657-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.035. [Epub ahead of print]
32. Vinayak R, Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mohanka R, Mazariegos G, Soltys K, Bond G, Tadros S, Humar A, Marsh JW, Selby RR, Reyes J, Sun Q, Haberman K, Sindhi R. Pediatric liver transplantation for hepatocellular cancer and rare liver malignancies: US multicenter and single-center experience (1981-2015). *Liver Transpl*. 2017 Dec;23(12):1577-1588.
33. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109–1117.
34. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Abarca-Quinones J, et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant* 2012;12:2986–2996.
35. Venturi C, Sempoux C, Quinones JA, Bourdeaux C, Hoyos SP, Sokal E, Reding R. Dynamics of allograft fibrosis in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:1648–1656.
36. Mucha K, Foronczewicz B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M, Lerut J, Paczek L. Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul; 25(7):2089-98.
37. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttil RW, Ament ME. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000;70:94–99.
38. Smets F, Sokal EM. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. *Recent Results Cancer Res* 2014;193:173–190

39. Heo JS, Park JW, Lee KW, Lee SK, Joh JW, Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Choi SH, Seo JM, Choe YH Posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation *Transplant Proc.* 2004 Oct; 36(8):2307-8.
40. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry *Am J Transplant.* 2006 Nov; 6(11):2735-42

6. Obrazová příloha

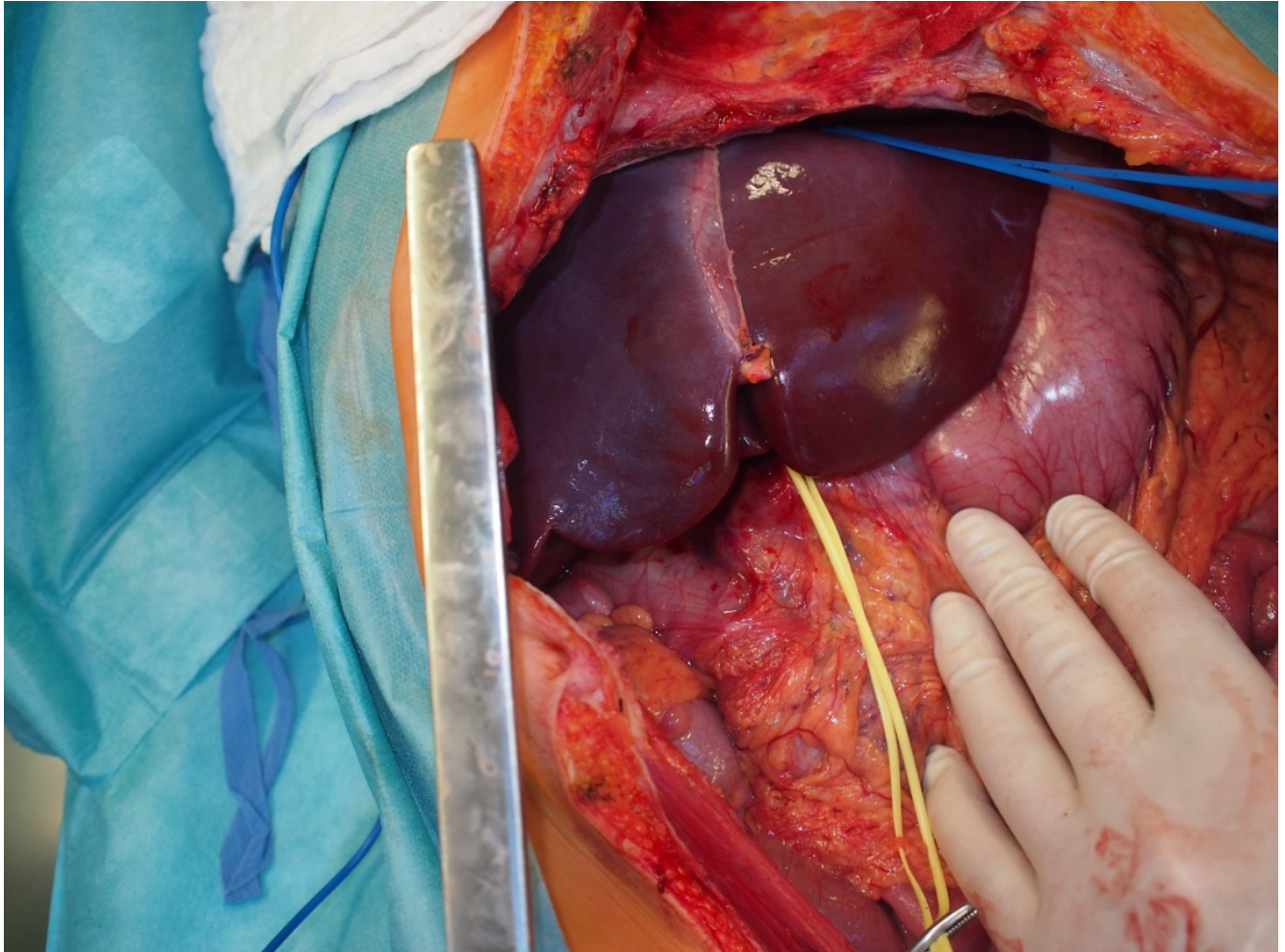
Obr. 1

Preparace hilu jater, červená a. hepatica, modrá v. portae l.dx, žlutá d. choledochus



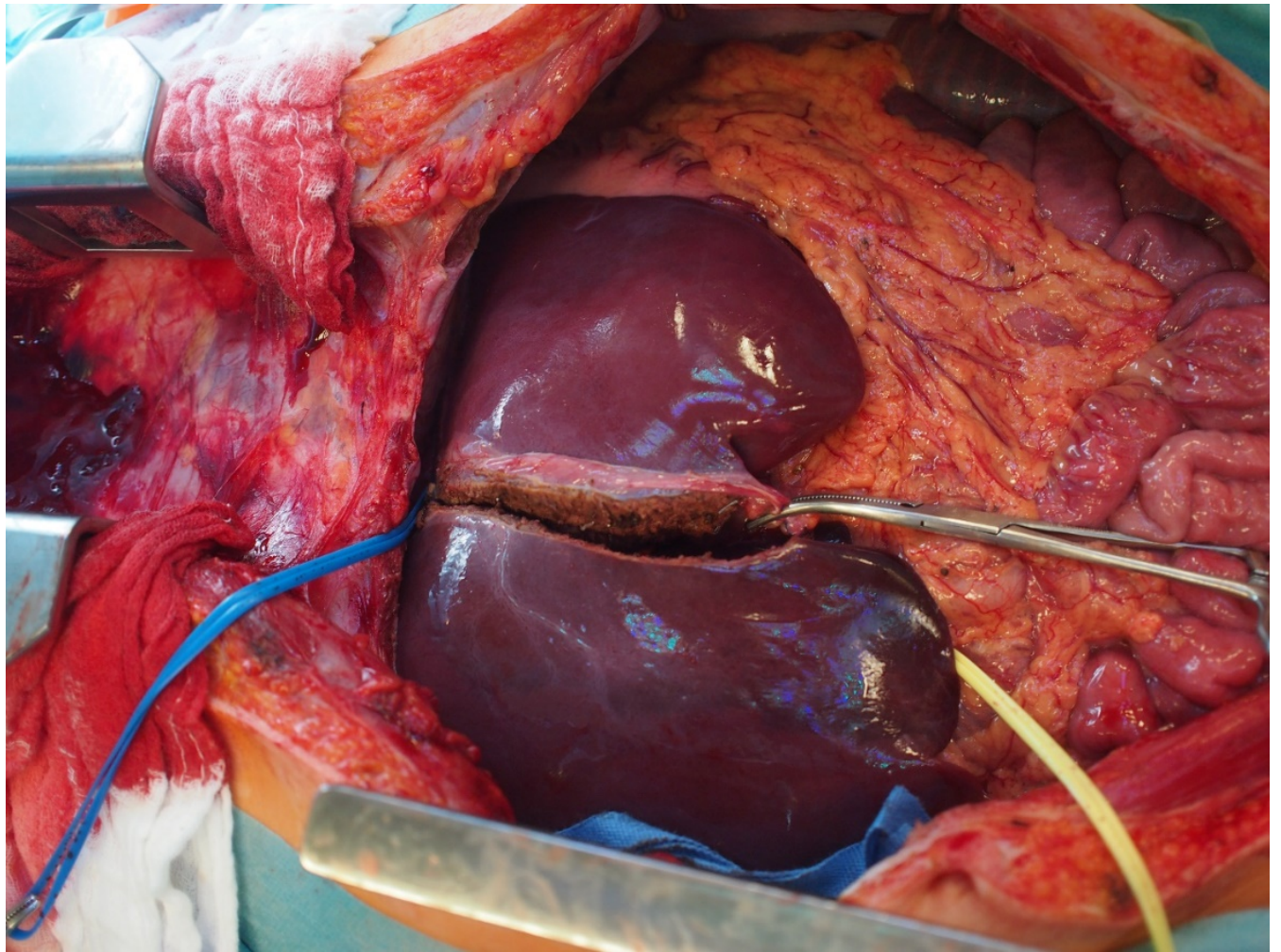
Obr. 2

Modrá gumička je naložená po obejítí v. hepatica l.sin, v hilu je ponechaná pouze žlutá gumička na d. choledochus, hilové cévy necháváme volné po dobu disekce parenchymu kvůli prevenci spazmu nebo zaškrcení



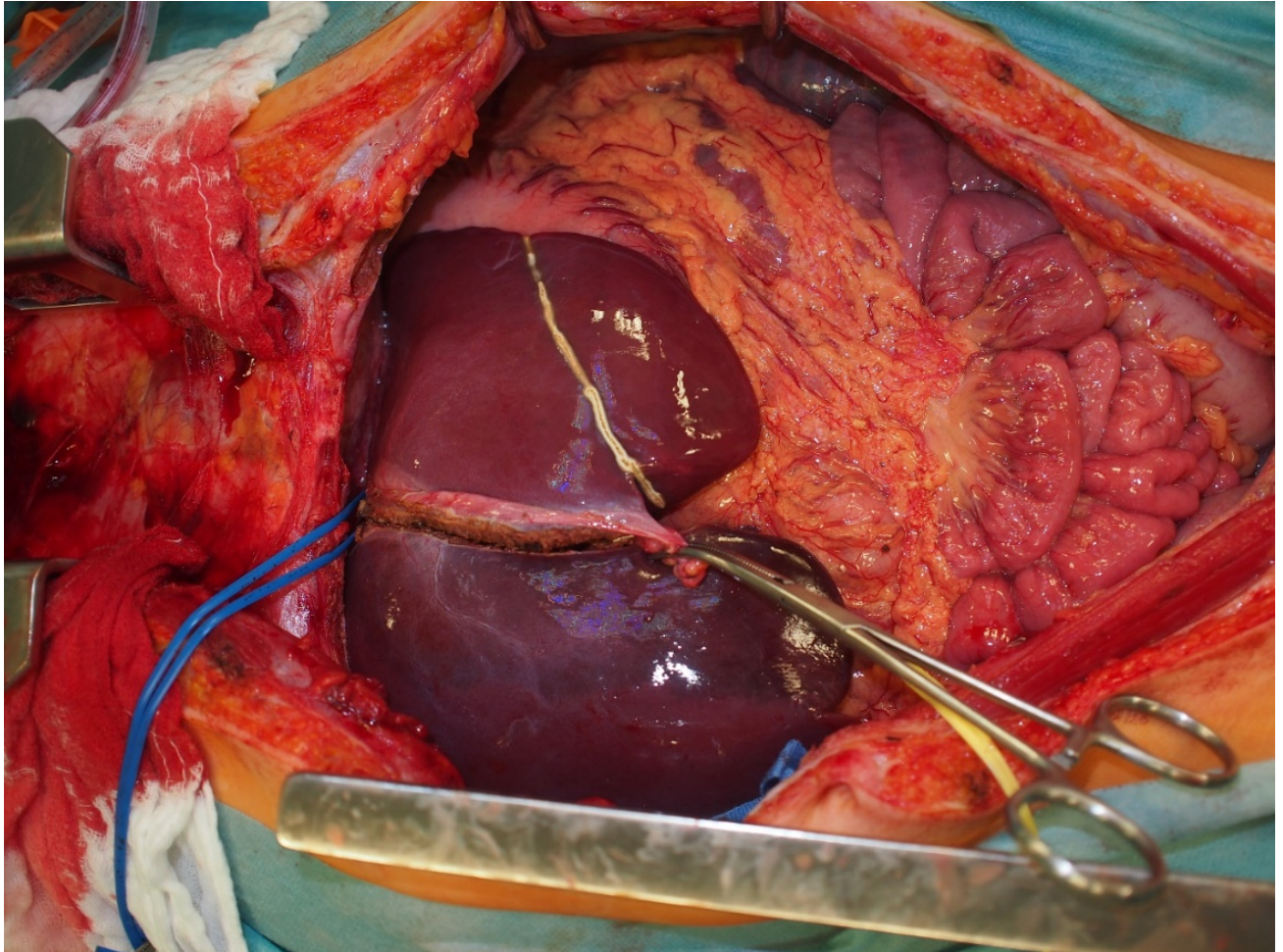
Obr. 3

Disekce parenchymu pro segment 2,3 a 4-8



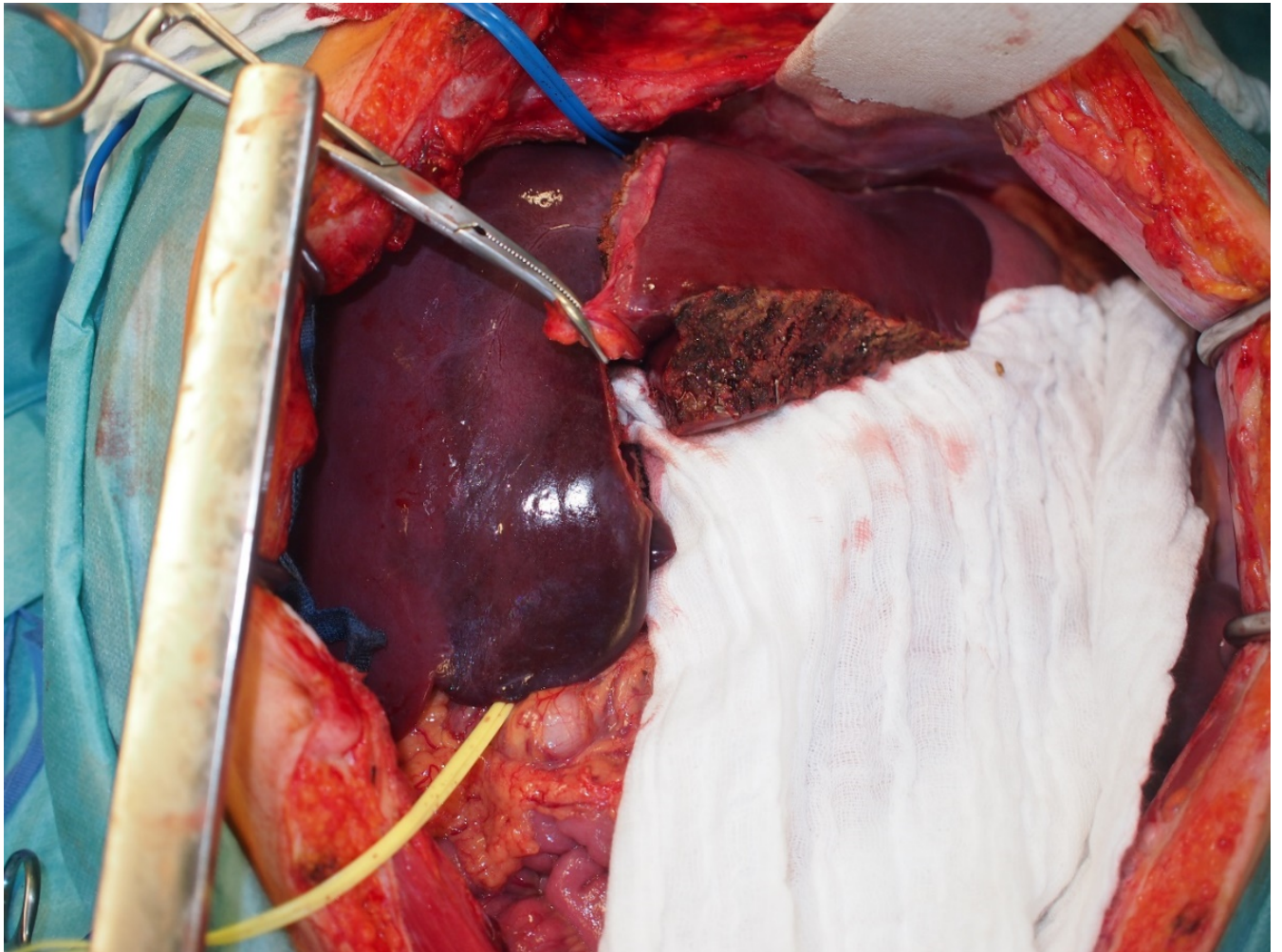
Obr. 4

Naznačená linie pro redukci segmentu 2,3 aby byl zachován poměr hmotnosti štěpu jater a příjemce mezi 0,008-3%



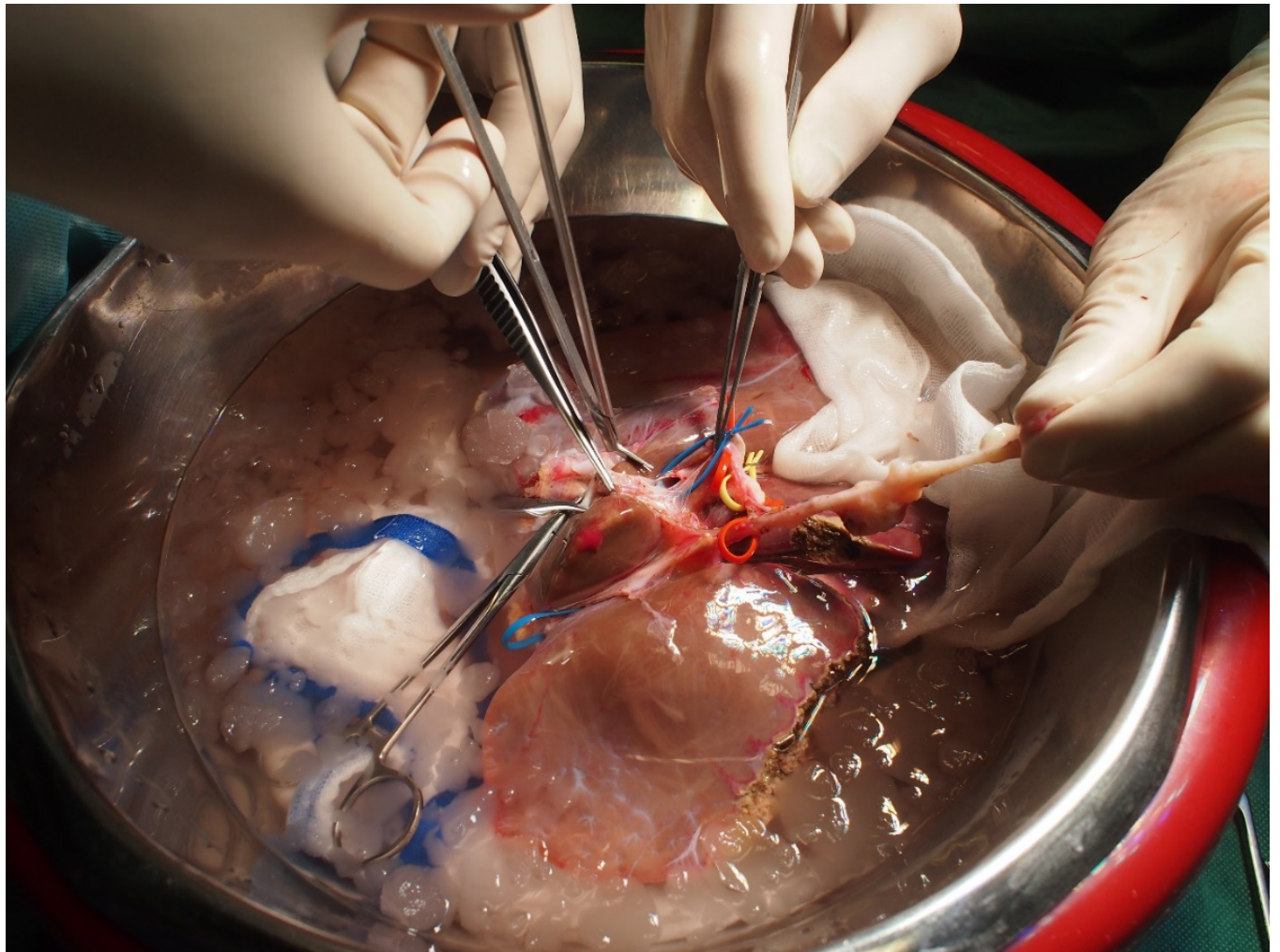
Obr. 5

Redukovaný segment 2,3. Na obrázku je také vidět hypoperfuzie segmentu 4 po podvazu segmentárních větví



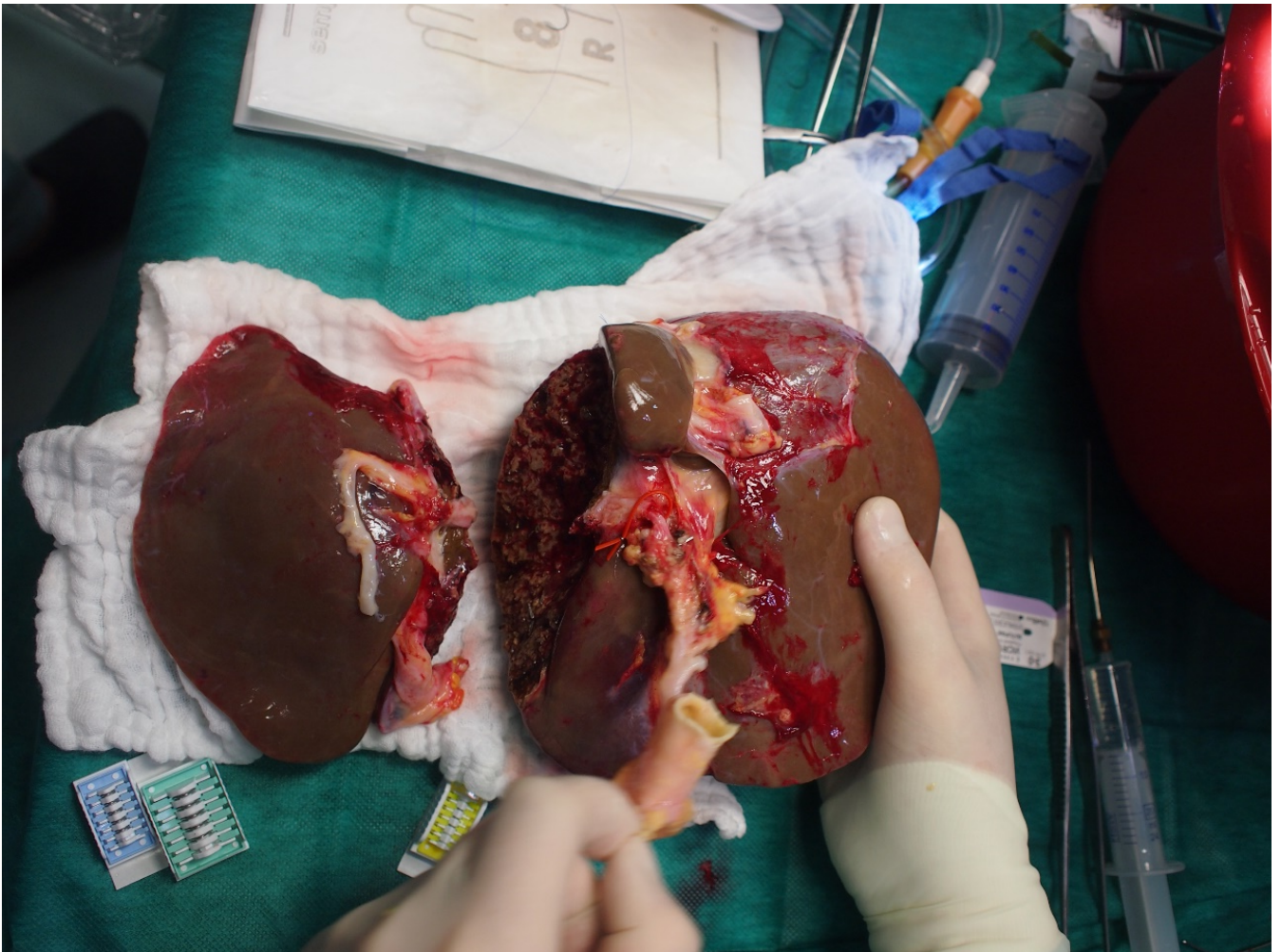
Obr. 6

Štěp jater perfundujeme a explantujeme celý, definitivní preparace cévních a žlučových struktur provádíme na “back table”



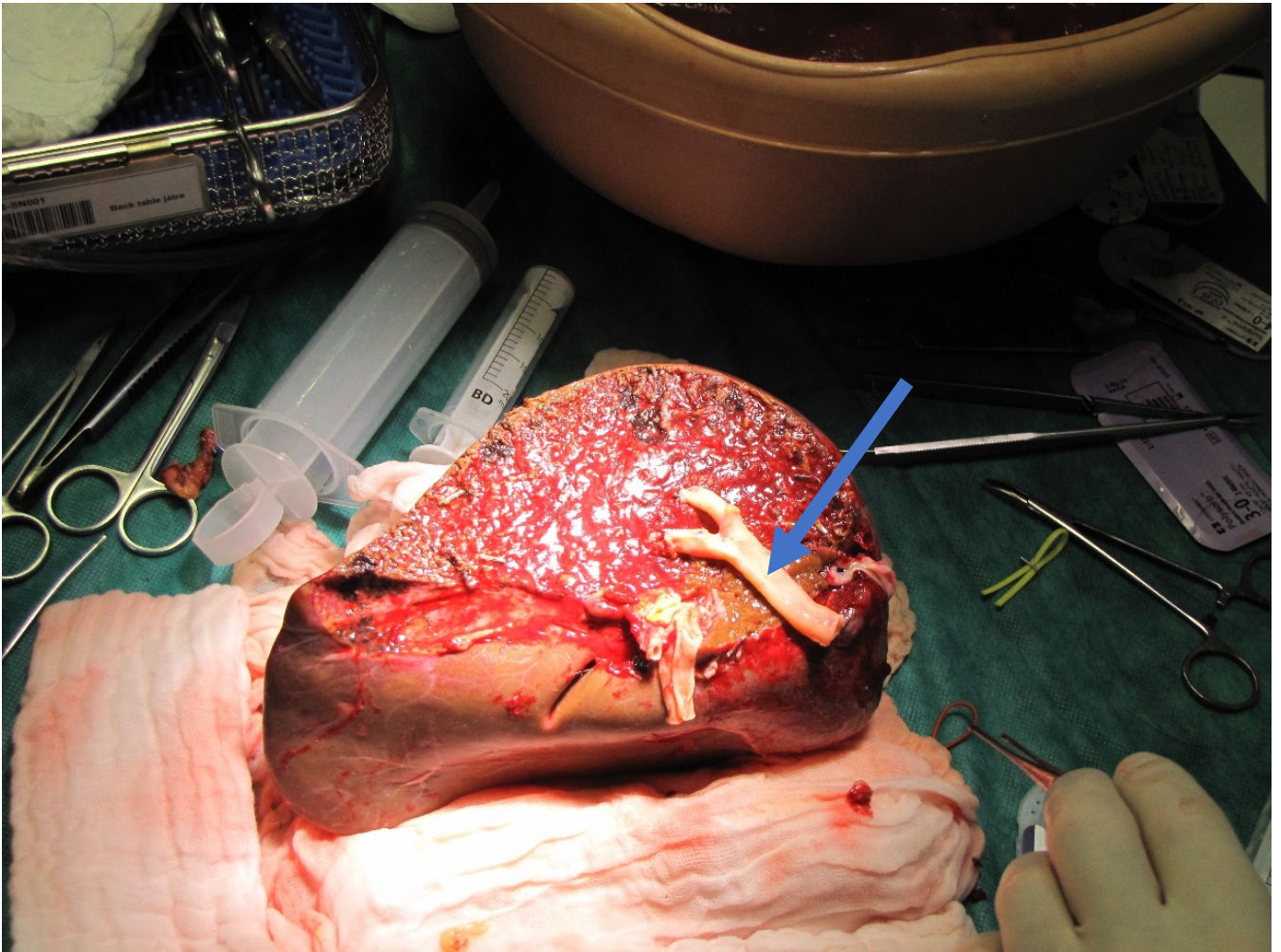
Obr. 7

Split jater na dva štěpy, levý laterální se segmenty 2,3 a zbytek se segmenty 4-8.
Rozdělení hilových cév mezi štěpy záleží na anatomických poměrech obou příjemců



Obr. 8

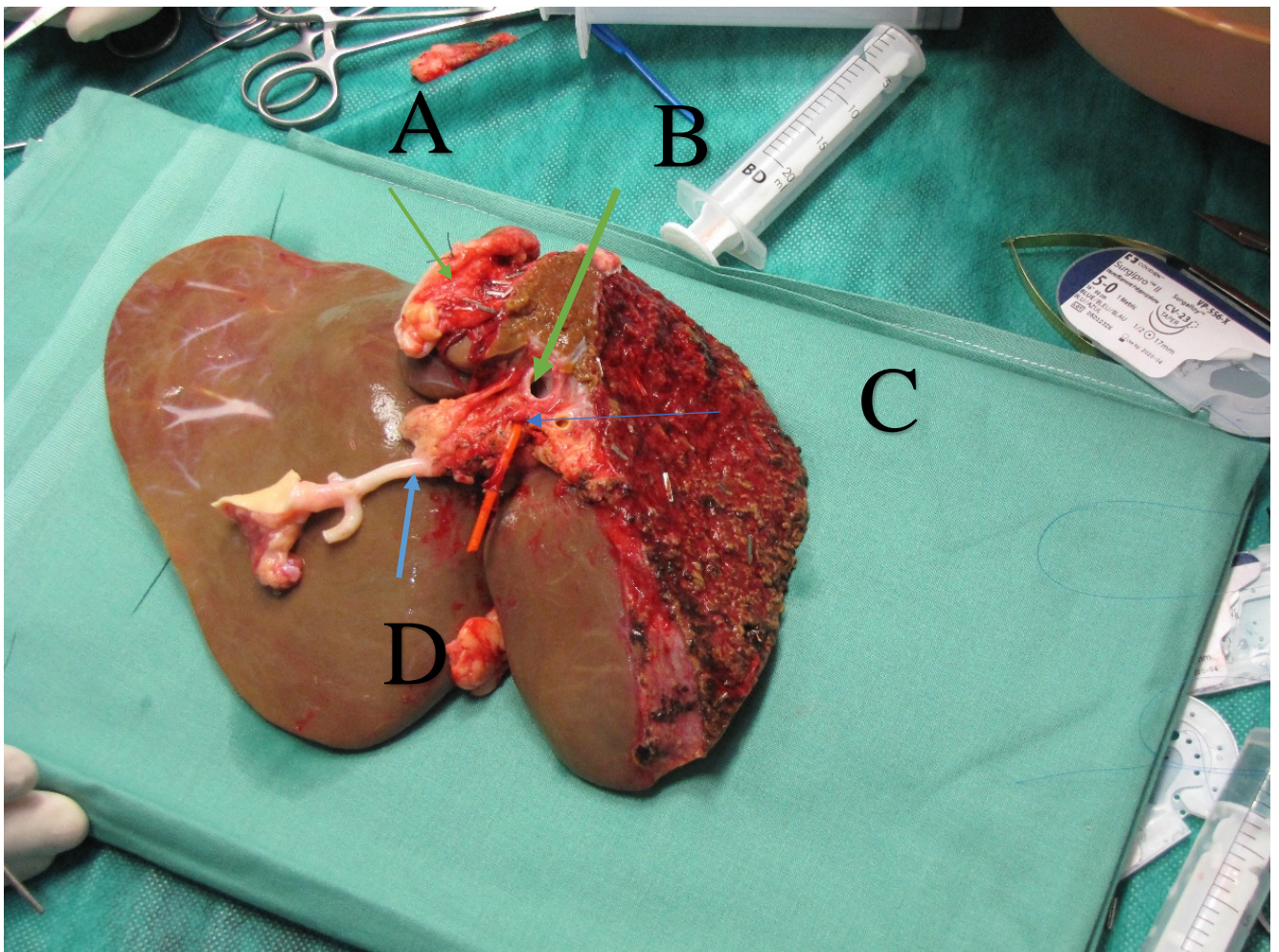
U splitu jater na pravý a levý lalok je nutné rekonstruovat výtokový trakt segmentu 5,9 žilním nebo tepenným štěpem- viz šipka



Obr. 9

Pravá část jater

- A- V. hepatica l.dx et med.
- B- V. portae l.dx
- C- D. choledochus comm.
- D- A. hepatica comm.



Obr. 10

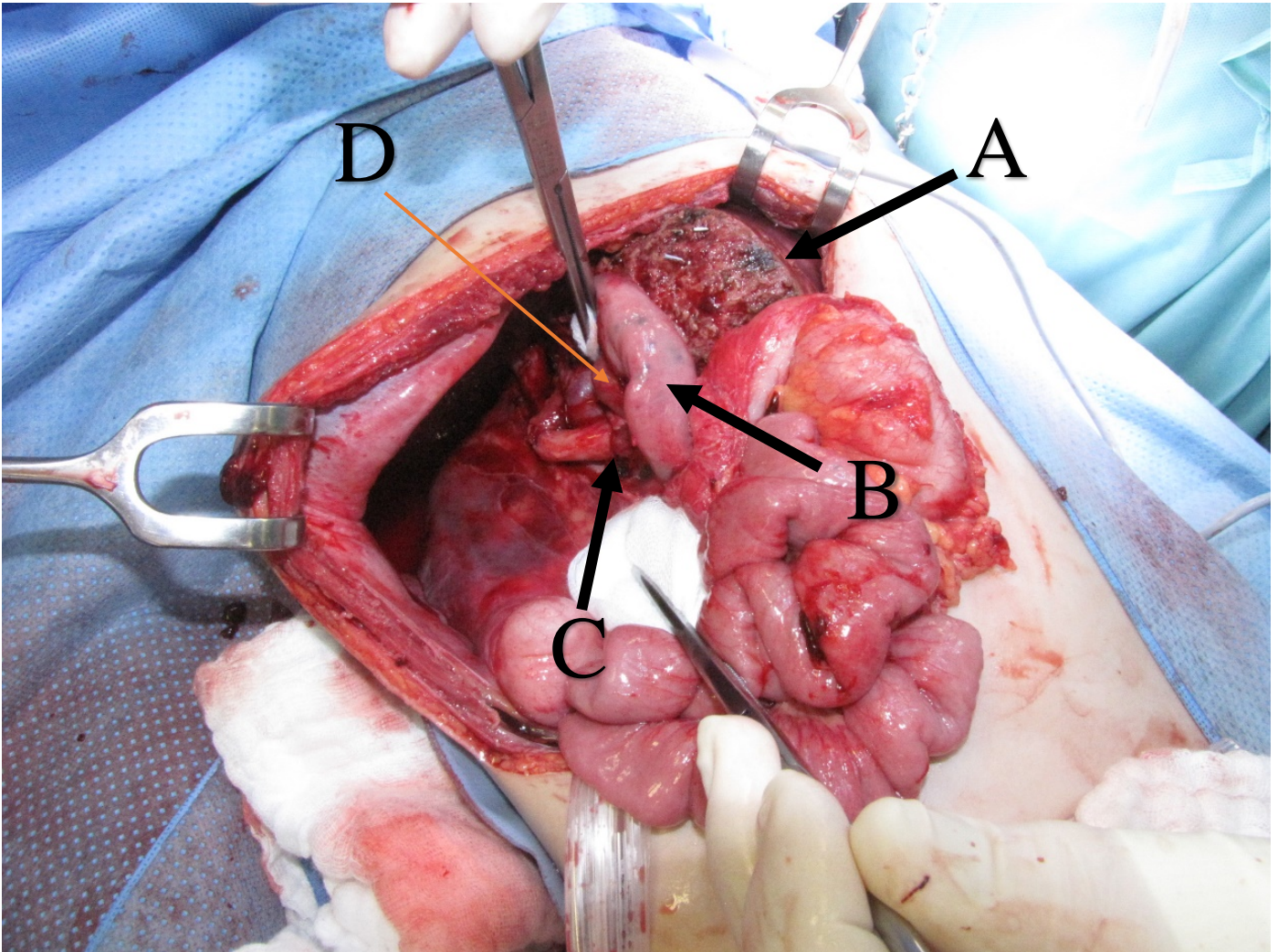
Rekonstrukce v. portae žilním štěpem v. iliaca comm získaným od dárce orgánů



Obr. 11

Našitý levý laterální segment, je uložený anatomicky vlevo

- A- Štěp jater
- B- Klička hepaticojejunoanastomozy
- C- A. hepatica
- D- V. portae



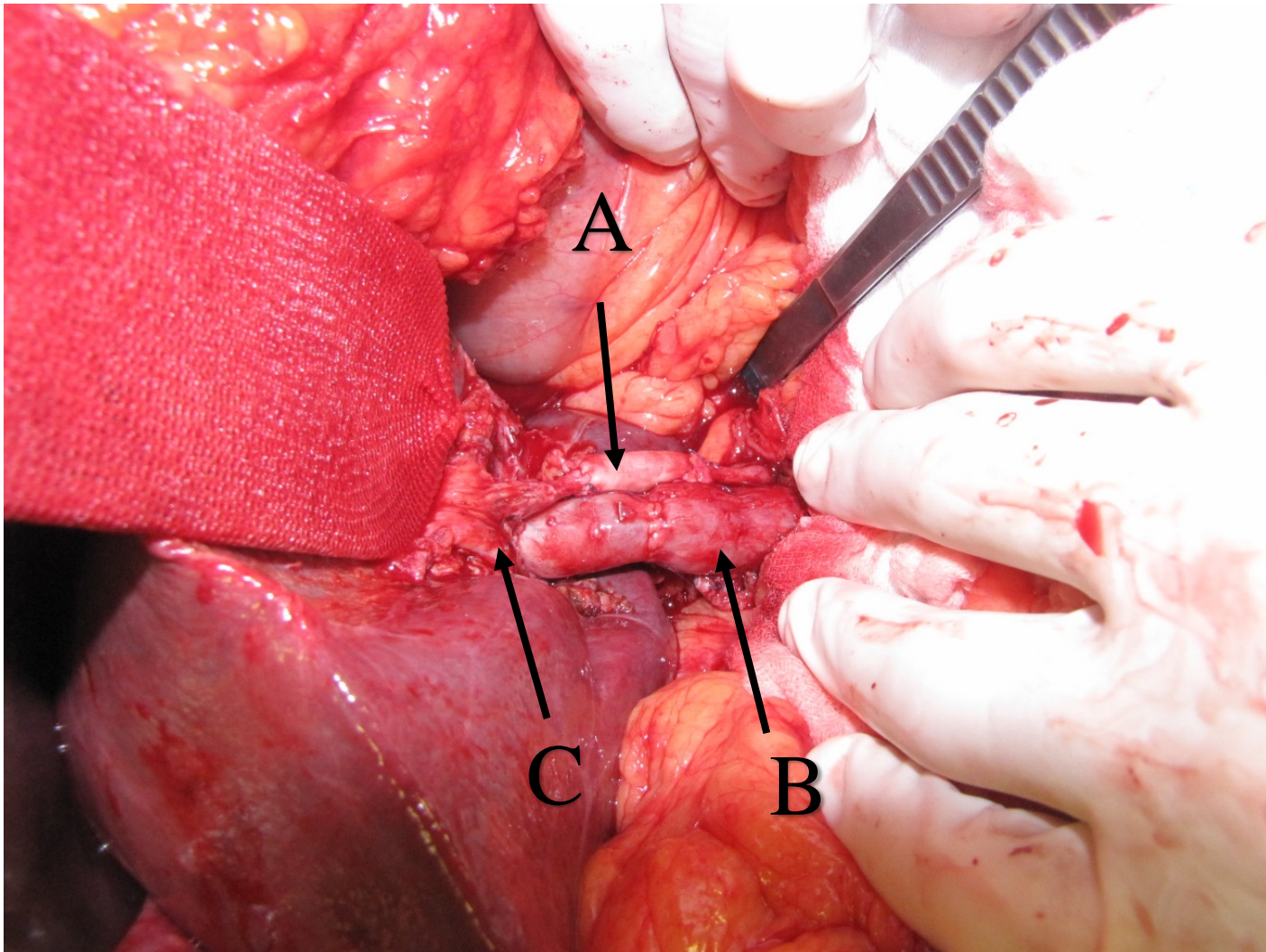
Obr. 12

Našitá pravá část jater

A- A. hepatica

B- V. portae

C- D. choledochus, zde zatím bez anastomozy



Obr. 13-18 dokumentují postupnou změnu imunosuprese a ilustrují vývoj pooperační péče o transplantované děti

Obr. 13

Program Transplantace Jater IKEM Manuál 1.3.1 Platný od 29/05/98 Dětský příjemce PROTOKOL: CyA/ATG		Jméno Datum
DEN 0 DIETA: RHBL:		
Infúze/léky		Čas podání
IMUNOSUPRESE		
ATG-Fresenius 2-4 mg/kg během 6h po operaci.		
ATG.....mg		
Naředit do 500 FR, podat samostatně do velké žíly, kapat 5 h.		
Tavegyl 0,75mg i.v. + Zantac 20mg i.v. před ATG (aplik.i.v. 2-3min)		
Imuran 12,5 mg p.o. (12 hodin po operaci) podat rozdrčené sondou		
Urbason 125 mg i.v. ihned po operaci (zkontroluj, byl-li podán na operačním sále!)		
SANDIMMUN NEORAL SOL. p.o. (3,75mg/kg) 12 h po operaci		
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ		
Hartman 1/1		cca 3 ml/kg/h
Perfuzorem:		
KCl 7,4% (50mmol/50ml)		dle hladiny K+
Dopamin (40 mg/40 ml)...(2 ug/kg/min)		
Dobutamin (50 mg/50 ml)...(5-20ug/kg/h)		
Actrapid HM (40 IU/400:hmotnost ml NaCl 0,9%...(0,01IU/kg/h)		0,1 a více ml/h
1. Trasylol (0,1 ml IU/20ml) (20000i/kg/den)		
ATB PROFYLAXE		
1. TAZOCIN (200 mg/kg/den)		4 dávky
1. AMIKIN (20 mg/kg/den)		1 dávka
POMOCNĚ LÉKY		
Ranisan 150 mg p.o. (3-4 mg/kg/den)		22
Rozdrtit a podat sondou		
Furosemidmg i.v.		
Aldacton 50 mg p.o. (2-3 mg/kg/den)		4 dávky
SDD á 6 hod		8/20
Ampho-Moronal susp. 5 ml.		4/10/16/22
Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout. Event. podat sondou.		
Ulcoqant 1 sáček p.o. nebo sondou 30 minut po SDD		4/10/16/22

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16 znam. 8 a 16 hodin.

Sono břicha: 12 hodin po operaci
 RTG s+p: po příjezdu ze sálu

Obr. 14

Program transplantace jater v IKEM u dětí
Platnost od 01/06/2003

Jméno pacienta

DEN 0 Datum:

⊕ DIETA:

RHBL:

Infúze/léky	Čas podání
MUNOSUPRESE	
Zenapax 1mg/kg i.v. po reperfúzi na operačním sále	
Urbason 10 mg/kg i.v. během anhepatické fáze	
Urbason 5 mg/kg i.v. po příjezdu z op. sálu	
Urbason 5 mg/kg i.v. je-li den 0 delší než 12 hodin	
Prograf 0,075mg/kg/den p.o. nejdříve 12 hodin po ukončení Tx	7/19
Dávka 7: 19:	
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ dle věku a váhy	
Perfuzorem	
KCl 7,4% 50mmol /50ml	dle hladiny K+
Dopamin 2 µg/kg/min ředění: 1 mg/10-50 ml	
Dobutamin 5-20 µg/kg/min 1 mg/10-50 ml	
Noradrenalin 10 µg/kg/hod 1 mg/10-50 ml	
Actrapid HM 0,01 IU/kg/hod ředění: 52 IU /50 ml	
ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe	
Tazocin dle váhy	
Gancyclovir 5 mg/kg/den i.v. 2x denně	10/22
Primotren 36 mg/kg/den i.v. 2x denně	
ANTIKOAGULANCIA	
HeparinIU/hod ředění: 100 IU/ml	kontinuálně i.v.
Trasyol 20 000 IU/kg/den ředění: 100 000 UI/20 ml	kontinuálně i.v.
POMOČNÉ LÉKY	
Ranisan 4 mg/kg/den i.v.	
Furosemid 0,1 mg/kg/dávku i.v.	
SDD á 6 hod Ampho-Moronol susp. 1-5 ml Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout, event. podat sondou.	4/10/16/22
Ulcogant 1-5 ml p.o. nebo sondou 30 minut po SDD	4/10/16/22

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16, znam. 8 a 16 hodin.

Denně kontrolovat hladinu FK 506 (před podáním ranní dávky léku).

Cílová minimální hladina je 10-15 ng/ml

Sono břicha: 12 hodin po operaci

RTG s+p: po příjezdu ze sálu

Program transplantace jater v IKEM u dětí

Platnost od 01/06/2003

POSTUP IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

1. **Zenapax 1mg/kg i.v.**

1. dávku podat na operačním sále po reperfuzi
2. dávku podat 1. pooperační den
3. dávku podat 14. pooperační den

2. **Kortikosteroidy**

Methylprednisolon 10 mg/kg i.v. podat na operačním sále během anhepatické fáze

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. po příjezdu z operačního sálu

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. 0. den, je-li delší než 12 hodin

Methylprednisolon 4 mg/kg/den i.v. 2xdenně 1. den

Methylprednisolon 3 mg/kg/den i.v. 2xdenně 2. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 2xdenně 3.- 4. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 1xdenně 5. den

Methylprednisolon 1 mg/kg/den p.o. 1xdenně 6.- 7. den

Methylprednisolon 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 8.- 20. den

Prednison 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 21.- 30. den

Prednison 0,3 mg/kg/den p.o. 1xdenně 2.- 3. měsíc

od 4. měsíce bez steroidů

3. **Prograf 0,075 mg/kg/den p.o. nebo sondou**

Podat rozděleně ve dvou denních dávkách 7 – 19 hodin, zahájit 0. nebo 1. poop. den, nejdříve 12 hodin po ukončení Tx.

Hladiny: Týden 1 - 4: 10 – 15 ng/ml

Týden 5 - 12: 10 - 12 ng/ml

Týden 14 - 6 - 10 ng/ml

Obr. 15

Program transplantace jater v IKEM u dětí
Platnost od 03/05/2010

Jméno pacienta

DEN 0 Datum:

DIETA:

RHBL:

<u>Infúze/léky</u>	<u>Čas podání</u>
IMUNOSUPRESE	
<u>Simulect 10mg i.v. (dětí pod 35kg) – po úvodu do anestezie</u>	
<u>20mg i.v. (dětí 35 a více kg) – po úvodu do anestezie</u>	
<u>Urbason 10 mg/kg i.v. během anhepatické fáze</u>	
<u>Urbason 5 mg/kg i.v. po příjezdu z op. sálu</u>	
<u>Urbason 5 mg/kg i.v. je-li den 0 delší než 12 hodin</u>	
<u>Prograf 0,075mg/kg/den p.o. nejdříve 12 hodin po ukončení Tx</u>	7/19
<u>Dávka 7: 19:</u>	
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ dle věku a váhy	
Perfuzorem	
<u>KCl 7,4%</u>	<u>50mmol /50ml</u> dle hladiny K+
<u>Dopamin 2 ug/kg/min</u>	<u>ředění: 1 mg/10-50 ml</u>
<u>Dobutamin 5-20 ug/kg/min</u>	<u>1 mg/10-50 ml</u>
<u>Noradrenalin 10 ug/kg/hod</u>	<u>1 mg/10-50 ml</u>
<u>Actrapid HM 0,01 IU/kg/hod</u>	<u>ředění: 52 IU /50 ml</u>
ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe	
<u>Tazocin dle váhy</u>	
<u>Gancyclovir 5 mg/kg/den i.v. 2x denně</u>	10/22
<u>Primotren 36 mg/kg/den i.v. 2x denně</u>	
ANTIKOAGULANCIA	
<u>HeparinIU/hod</u>	<u>ředění: 100 IU/ml</u> kontinuálně i.v.
POMOCNÉ LÉKY	
<u>Ranisan 4 mg/kg/den i.v.</u>	
<u>Furosemid 0,1 mg/kg/dávku i.v.</u>	
<u>SDD a 6 hod</u>	4/10/16/22
<u>Ampho-Moronal susp. 1-5 ml</u>	
<u>Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout, event. podat sondou.</u>	
<u>Ulcogant 1-5 ml p.o. nebo sondou 30 minut po SDD</u>	4/10/16/22

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16, znam. 8 a 16 hodin.

Denně kontrolovat hladinu FK 506 (před podáním ranní dávky léku).

Cílová minimální hladina je 10-15 ng/ml

Sono břicha: 12 hodin po operaci

RTG s+p: po příjezdu ze sálu

Obr. 16

Program transplantace jater v IKEM u dětí
Platnost od 03/05/2010

Jméno pacienta

DEN 1 Datum:

⊕ DIETA:

RHBL:

Infúze/léky	Čas podání
IMUNOSUPRESE	
Methylprednisolon 4 mg/kg/den i.v. 2x denně	8/20
Prograf 0,075 mg/kg/den p.o. nejdříve 12 hodin po ukončení Tx	7/19
Dávka 7: 19:	
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ dle věku a váhy	
Perfuzorem	
KCl 7,4% 50mmol /50ml	dle hladiny K+
Dopamin 2 ug/kg/min ředění: 1 mg/10-50 ml	ml/h
Actrapid HM ředění: 52 IU /50 ml	ml/h
ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe	
Tazocin dle váhy	
Gancyclovir 5mg/kg/den i.v. 2x denně	10/22
Biseptol 7,5 mg/kg/den p.o. 1x denně	12
Sumamed	
ANTIKOAGULANCIA	
HeparinIU/hod ředění: 100 IU/ml	kontinuálně i.v.
POMOCNÉ LÉKY	
Ranisan 4mg/kg/den i.v.	22
Furosemidmg i.v.	
SDD a 6 hod	4/10/16/22
Ampho-Moronal susp. 1-5 ml Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout, event. podat sondou.	
Ulcogant 1-5 ml p.o. nebo sondou 30 minut po SDD	4/10/16/22
Imunoglobulin 100 mg/kg/den i.v. **) rozhodnutí dle stavu	
Cytotec 1 mg /kg i.v.	

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16, znam. 8 a 16 hodin.

Denně kontrolovat hladinu FK 506 (před podáním ranní dávky léku).

Cílová minimální hladina je 10-15 ng/ml

Sono břicha: do 10 hodin

RTG s+p: 7 hod

POSTUP IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

1. Simulect i.v.

1. dávka: hned po úvodu do anestezie

- děti do 35kg: Simulect 10mg i.v.
- děti 35kg a více: Simulect 20mg i.v.

2. dávka: 4.den po Tx

- děti do 35kg: Simulect 10mg i.v.
- děti 35kg a více: Simulect 20mg i.v.

2. Kortikosteroidy

Methylprednisolon 10 mg/kg i.v. podat na operačním sále během anhepatické fáze

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. po příjezdu z operačního sálu

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. 0. den, je-li delší než 12 hodin

Methylprednisolon 4 mg/kg/den i.v. 2xdenně 1. den

Methylprednisolon 3 mg/kg/den i.v. 2xdenně 2. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 2xdenně 3.- 4. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 1xdenně 5. den

Methylprednisolon 1 mg/kg/den p.o. 1xdenně 6.- 7. den

Methylprednisolon 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 8.- 20. den

Prednison 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 21.- 30. den

Prednison 0,3 mg/kg/den p.o. 1xdenně 2.- 3. měsíc

od 4. měsíce bez steroidů

3. Prograf 0,075 mg/kg/den p.o. nebo sondou

Podat rozděleně ve dvou denních dávkách 7 – 19 hodin, zahájit 0. nebo 1. poop. den, nejdříve 12 hodin po ukončení Tx.

Hladiny: Týden 1 - 4: **10 – 15 ng/ml**

Týden 5 - 12: **10 - 12 ng/ml**

Týden 14 - **6 - 10 ng/ml**

4. ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe

Po celou dobu hospitalizace podávat **Cymevene 5mg/kg/den i.v. 2x denně**, po propuštění do domácí péče užívat **VALCYTE 5 mg/kg 2x denně p.o.** (nechat navázat a připravit lékárně)

Obr. 17 Protokol pro větší pacienty nad 15 kg tělesné hmotnosti

Program transplantace jater v IKEM u dětí s váhou nad 15kg
Platnost od 1/6/2012

Jméno pacienta

DEN 0

Datum:

DIETA:

RHBL:

Infúze/léky	Čas podání
MUNOSUPRESE	
Simulect 10mg i.v. (dětí pod 35kg) – <i>po úvodu do anestezie</i>	
20mg i.v. (dětí 35 a více kg) – <i>po úvodu do anestezie</i>	
Solu-medrol 10 mg/kg i.v. <i>během anhepatické fáze</i>	
Solu-medrol 5 mg/kg i.v. <i>po příjezdu z op. sálu</i>	
Solu-medrol 5 mg/kg i.v. <i>je-li den 0 delší než 12 hodin</i>	
Prograf 0,075mg/kg/den p.o. <i>nejdříve 12 hodin po ukončení Tx</i>	7 / 19
Dávka 7: 19:	
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ dle věku a váhy	
Perfuzorem	
KCl 7,45% 50mmol /50ml	dle hladiny K+
Tensamin 2 ug/kg/min <i>ředění: 1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Dobutamin 5-20 ug/kg/min <i>1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Noradrenalin 10 ug/kg/hod <i>1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Humulin R 0,01 IU/kg/hod <i>ředění: 52 IU /50 ml</i>	
ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe	
Tazocin dle váhy	
Cymevene 5 mg/kg/den i.v. 2x denně	10 / 22
Biseptol 36 mg/kg/den i.v. 2x denně	
ANTIKOAGULANCIA	
HeparinIU/hod <i>ředění: 100 IU/ml</i>	kontinuálně i.v.
POMOCNÉ LÉKY	
Ranitid 4 mg/kg/den i.v.	
Furosemid 0,1 mg/kg/dávku i.v.	
SDD á 6 hod Ampho-Moronal susp. 1-5 ml Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout, event. podat sondou.	4 / 10 / 16 / 22
Ulcogant 1-5 ml p.o. nebo sondou 30 minut po SDD	4 / 10 / 16 / 22

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16, 20am, 8, a 16 hodin.

Denně kontrolovat hladinu FK 506 (před podáním ranní dávky léku).

Cílová minimální hladina je 10-15 ng/ml

Sono břicha: 12 hodin po operaci

RTG s+p: po příjezdu ze sálu

POSTUP IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

1. Simulect i.v.

1. dávka: hned po úvodu do anestezie

- **děti do 35kg:** Simulect 10mg i.v.
- **děti 35kg a více:** Simulect 20mg i.v.

2. dávka: 4.den po Tx

- **děti do 35kg:** Simulect 10mg i.v.
- **děti 35kg a více:** Simulect 20mg i.v.

2. Kortikosteroidy

Methylprednisolon 10 mg/kg i.v. podat na operačním sále během anhepatické fáze

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. po příjezdu z operačního sálu

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. 0. den, je-li delší než 12 hodin

Methylprednisolon 4 mg/kg/den i.v. 2xdenně 1. den

Methylprednisolon 3 mg/kg/den i.v. 2xdenně 2. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 2xdenně 3.- 4. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 1xdenně 5. den

Methylprednisolon 1 mg/kg/den p.o. 1xdenně 6.- 7. den

Methylprednisolon 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 8.- 20. den

Prednison 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 21.- 30. den

Prednison 0,3 mg/kg/den p.o. 1xdenně 2.- 3. měsíc

od 4. měsíce bez steroidů

3. Prograf 0,075 mg/kg/den p.o. nebo sondou

Podat rozděleně ve dvou denních dávkách 7 – 19 hodin, zahájit 0. nebo 1. poop. den, nejdříve 12 hodin po ukončení Tx.

Hladiny: Týden 1 - 4: **10 – 15 ng/ml**

Týden 5 - 12: **10 - 12 ng/ml**

Týden 14 - **6 - 10 ng/ml**

4. ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe

Po celou dobu hospitalizace podávat **Cymevene 5mg/kg/den i.v. 2x denně**, po propuštění do domácí péče užívat **VALCYTE 5 mg/kg 2x denně p.o.** (nechat navázat a připravit lékárně)

Obr. 18 Protokol pro menší pacienty do 15 kg tělesné hmotnosti

Program transplantace jater v IKEM u dětí do 15kg váhy
Platnost od 1. 11. 2016

Jméno pacienta

DEN 0

Datum:

DIETA:

RHBL:

Infúze/léky	Čas podání
MUNOSUPRESE	
Simulect 10mg i.v. (dětí pod 35kg) – <i>po úvodu do anestezie</i>	
20mg i.v. (dětí 35 a více kg) – <i>po úvodu do anestezie</i>	
Solu-medrol 10 mg/kg i.v. <i>během anhepatické fáze</i>	
Solu-medrol 5 mg/kg i.v. <i>po příjezdu z op. sálu</i>	
Solu-medrol 5 mg/kg i.v. <i>je-li den 0 delší než 12 hodin</i>	
2. varianty i.v. nebo p.o	
MODIGRAF 0,30 mg/kg/den p.o. <i>rozděleně ve 2 dávkách</i>	7 / 19
Dávka 7: 19:	
ALTERNATIVNĚ! Prograf 0,05 mg/kg/den i.v.	kontinuální infúze
VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ <i>dle věku a váhy</i>	
Perfuzorem	
KCl 7,45% <i>50mmol /50ml</i>	dle hladiny K+
Tensamin 2 ug/kg/min <i>ředění: 1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Dobutamin 10-20 ug/kg/min <i>1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Noradrenalin 10 ug/kg/hod <i>1 mg/20 nebo 50 ml</i>	
Humulin R 0,01 IU/kg/hod <i>ředění: 52 IU /50 ml</i>	
ATB PROFYLAXE <i>dle stávajícího protokolu profylaxe</i>	
Tazocin dle váhy	
Cymevene 5 mg/kg/den i.v. 2x denně	10 / 22
Biseptol 36 mg/kg/den i.v. 2x denně	
ANTIKOAGULANCIA	
HeparinIU/hod <i>ředění: 100 IU/ml</i>	kontinuálně i.v.
POMOČNÉ LÉKY	
Ranital 4 mg/kg/den i.v.	
Furosemid 0,1 mg/kg/dávku i.v.	
SDD á 6 hod Ampho-Moronal susp. 1-5 ml Suspenzi SDD chvíli ponechat v ústech, potom spolknout, event. podat sondou.	4 / 10 / 16 / 22
Ulcogant 1-5 ml p.o. nebo sondou 30 minut po SDD	4 / 10 / 16 / 22

Čísla v tabulce bez označení jednotky jsou hodiny podání např. 8/16 znam. 8 a 16 hodin.

Sono břicha: 12 hodin po operaci

RTG s+p: po příjezdu ze sálu

POSTUP IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

1. Simulect i.v.

1. dávka: hned po úvodu do anestezie

- **děti do 35kg:** Simulect 10mg i.v.
- **děti 35kg a více:** Simulect 20mg i.v.

2. dávka: 4.den po Tx

- **děti do 35kg:** Simulect 10mg i.v.
- **děti 35kg a více:** Simulect 20mg i.v.

2. Kortikosteroidy

Methylprednisolon 10 mg/kg i.v. podat na operačním sále během anhepatické fáze

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. po příjezdu z operačního sálu

Methylprednisolon 5 mg/kg i.v. 0. den, je-li delší než 12 hodin

Methylprednisolon 4 mg/kg/den i.v. 2xdenně 1. den

Methylprednisolon 3 mg/kg/den i.v. 2xdenně 2. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 2xdenně 3.- 4. den

Methylprednisolon 2 mg/kg/den p.o. 1xdenně 5. den

Methylprednisolon 1 mg/kg/den p.o. 1xdenně 6.- 7. den

Methylprednisolon 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 8.- 20. den

Prednison 0,5 mg/kg/den p.o. 1xdenně 21.- 30. den

Prednison 0,3 mg/kg/den p.o. 1xdenně 2.- 3. měsíc

od 4. měsíce bez steroidů

3. MODIGRAF počáteční perorální dávka **0,30 mg/kg/den** se podává rozdělená do dvou dávek 7 – 19 hodin, zahájit 0. nebo 1. poop. den, nejdříve 12 hodin po ukončení Tx.

Pokud stav pacienta **nedovoluje zahájit** perorální léčbu, je třeba začít **intravenózní léčbu** dávkou **0,05 mg/kg/den** podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Hladiny: Týden 3 - 14: **6 - 12 ng/ml**

Týden 14 - **5 - 12 ng/ml**

Celková denní dávka granulí Modigraf se rozděluje do dvou stejně vysokých dávek. Pokud nejsou stejné dávky možné, podává se vyšší dávka ráno a nižší večer. Obsah sáčků přípravku Modigraf se nesmí rozdělovat!!!!

Příklad: Denní dávka přípravku Modigraf ve výši 1,4 mg se v takovém případě rozdělí na 0,8 mg ráno a 0,6 mg večer

4. ATB PROFYLAXE dle stávajícího protokolu profylaxe

Po celou dobu hospitalizace podávat **Cymevene 5mg/kg/den i.v. 2x denně**, po propuštění do domácí péče užívat **VALCYTE 5 mg/kg 2x denně p.o.** (nechat navázat a připravit lékárně)

Poděkování

Závěrem bych chtěl poděkovat všem bývalým i současným zúčastněným kolegyním a kolegům tohoto složitého transplantačního programu. Za pomoc při sběru dat patří velký dík MUDr. Radaně Kotálové, CSc. (FN Motol) A Lucii Janečkové (KH IKEM). A děkuji i své rodině za trpělivost.