

## 13. PRZESZCZEPIANIE WĄTROBY

### 13.1. Problemy kliniczne

Przeszczepienie wątroby weszło do praktyki klinicznej jako postępowanie w przypadkach nie dającej się leczyć innymi sposobami przewlekłej lub ostrej terminalnej niewydolności wątroby. Wskazaniami do przeszczepienia wątroby u człowieka są: a) wrodzona wewnątrz- i zewnątrzwątrobowa atrezja dróg żółciowych, b) marskość wątroby w okresie terminalnym, zwłaszcza poalkoholowa i pomartwicza oraz choroba Wilsona, c) przewlekłe autoalergiczne zapalenie wątroby w okresie terminalnym, d) pierwotny nowotwór wątroby, jak *hepatoma* czy *cholangioma*, ograniczony jedynie do tego narządu, bez klinicznie uchwytnych przerzutów, e) ostra niewydolność wątroby z powodu zapalenia wirusowego w stanie terminalnym, f) tzw. zespół wątrobowo-nerkowy. W zasadzie każdy osobnik w wieku poniżej 40 lat umierający z powodu niewydolności wątroby staje się potencjalnym kandydatem do przeszczepienia wątroby.

Niezależnie od aspektu czysto leczniczego doświadczalne i kliniczne przeszczepianie wątroby pozwoliło wyjaśnić wiele mechanizmów fizjologicznych i patologicznych dotyczących patologii wątroby. W chorobie Wilsona, która jest następstwem wrodzonego zaburzenia przemiany miedzi, po przeszczepieniu wątroby od zdrowego osobnika wykazano, iż wątroba jest narządem, w którym pierwotnie toczy się proces chorobowy (145). Po przeszczepieniu rozpoczęło się wydalanie miedzi z moczem, zmniejszyła się zawartość miedzi w tkankach i zniknął pierścień Keisera-Fleischera.

W tzw. zespole wątrobowo-nerkowym wykonany przeszczep wątroby pozwolił na wyjaśnienie mechanizmu patologicznego tego stanu (66). Zespół pojawia się u chorych w terminalnych stanach niewydolności wątroby. Przyczyna nie jest znana, ale wydaje się, iż zmiany w nerkach mają charakter czynnościowy, o czym świadczy brak w nich jakichkolwiek zmian histologicznych, ustąpienie po śmierci stanu skurczu naczyń, udokumentowanych za życia arteriograficznie, oraz prawidłowa czynność nerek pobranych od osobników zmarłych z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego i przeszczepionych biorcom z prawidłową wątrobą.

Istotą zmian czynnościowych w nerkach jest zmniejszenie przepływu korowego w następstwie skurczu naczyń korowych. Przyczyną tego może być upośledzenie unieczynniania substancji naczynioskurczowych przez niewydolną wątrobę, lub też wydzielanie takich substancji przez uszkodzoną wątrobę. Stwierdzono, iż u chorych z marskością wątroby stężenie reniny w osoczu jest wysokie, natomiast stężenie substratu reniny wytwarzanego w wątrobie w warunkach prawidłowych jest niskie (133). Po przeszczepieniu wątroby u osobników z niewydolnością wątroby w następstwie marskości i niewydolnością nerek czynność wątroby była prawidłowa od samego początku, natomiast czynność nerek powracała do normy po około 2 tyg.

Doświadczalne przeszczepianie wątroby u psów z odmiennymi mechanizmami przemiany puryn pozwoliło wykazać, iż pierwotny defekt wytwarzania kwasu moczowego znajduje się w wątrobie (135).

Przeszczepiając wątrobę od zdrowego psa psom z hemofilią udało się wykazać, iż miejscem wytwarzania czynnika VIII (antyhemofilowego) jest wątroba (95).

Istnieje szereg problemów klinicznych i doświadczalnych związanych z okresem zabiegu przeszczepiania wątroby. Należą tu: rodzaj znieczulenia, hipowolemia, kwasica metaboliczna i hipoglikemia, a po rewaskularyzacji przeszczepu niemiarowość sercowa, bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego, hipotermia (obniżenie temperatury o 3—4°), wzrost, a następnie spadek poziomu potasu w surowicy, zmiana stosunku  $K^+/Ca^{++}$  w surowicy prowadząca do upośledzenia czynności mięśnia sercowego, zaburzenia hemostazy i pooperacyjna niewydolność oddechowa.

Innego rodzaju problemy powstają po przeszczepieniu. Doświadczenie oparte na przeszczepieniu z powodzeniem powyżej 200 wątrób u człowieka wskazuje, iż odrzucanie przeszczepu wątroby nie jest tak podstawowym problemem, jak np. odrzucenie przeszczepu nerki. Szereg innych problemów zasadniczo rzutuje na przeżywalność biorców. Należy do nich zastój żółci wywołany czynnikami mechanicznymi i immunologicznymi. Trudności techniczne zespolenia dróg żółciowych z przewodem pokarmowym, współistniejące zakażenie, zaburzenia w ukrwieniu przewodu żółciowego wspólnego, zakażenia ściany przewodu cytomegalowirusem powodują zaburzenia odpływu żółci. Środki immunosupresyjne zwiększają lepkość żółci prowadząc do zastojowi wewnątrzkanalikowego.

Z innych problemów należy wyliczyć uszkodzenie wątroby imuranem i sterydami nadnerczowymi, dalej wszczepienne wirusowe zapalenie wątroby przeszczepionej, nawroty nowotworu — jeśli wskazaniem do przeszczepienia był pierwotny nowotwór wątroby — oraz powstające de novo nowotwory, przede wszystkim siatkowiakomięsak.

Osobnym zagadnieniem są tzw. septyczne zawały wątroby. Rozpoznaje się je na podstawie stwierdzenia obecności we krwi endotoksyny bakterii Gram-ujemnych, wysokiego poziomu enzymów hepatocytarnych w surowicy oraz ubytków w wychwytywaniu izotopu w badaniu skaningowym wątroby.

Jednym z podstawowych zagadnień w rozpoznawaniu odrzucania przeszczepu wątroby jest różnicowanie między faktycznym procesem immunologicznym a zaburzeniami odpływu żółci.

Heterotopowe przeszczepianie wątroby u człowieka jest stosowane znacznie rzadziej niż przeszczepianie ortotopowe. Pomimo iż sam zabieg jest mniej obciążający dla chorego niż przy przeszczepieniu ortotopowym, to jednak wyniki są znacznie gorsze i okresy przeżycia, poza pojedynczymi przypadkami, nie przekraczają kilkudziesięciu dni. Heterotopowe przeszczepianie wątroby ma jednak swoje zalety. Chory, który otrzymał przeszczep heterotopowy i ma własną wątrobę, nie jest narażony na pewną śmierć, jeśli przeszczep nie uda się. Przeszczep może być łatwo usunięty, jeśli nie spełnia swojej funkcji. Sam zabieg heterotopowego przeszczepiania jest znacznie mniej rozległy niż przeszczepiania ortotopowego.

Wadą przeszczepiania heterotopowego jest jego większa złożoność techniczna, dalej konieczność znalezienia w jamie brzusznej dostatecznej przestrzeni dla pomieszczenia przeszczepu, trudności oceny czynności tej do-

datkowej wątroby, zagadnienie „rywalizacji” między wątrobą własną i przeszczepem, prowadzącej do uwarunkowanego czynnikami pozaimmunologicznymi zaniku przeszczepu.

## 13.2. Problemy techniczne przeszczepiania ortotopowego

### 13.2.1. Dekompresja układu wrotnego i żyły głównej dolnej biorcy

W celu wykonania hepatektomii u biorcy, a następnie wszczepienia nowej wątroby należy przerwać przepływ wrotny. Zwykle zaciśnięcie żyły wrotnej prowadzi u większości zwierząt doświadczalnych do ostrego nadciśnienia wrotnego, spadku rzutu minutowego serca, spadku ciśnienia tętniczego, kwasicy i krwotocznych zmian w jelicie. Szczególnie wrażliwy na te zaburzenia jest pies, nieco mniej świnia oraz szczur. Dlatego też dla wykonania ortotopowego przeszczepu wątroby należy układ wrotny odbarczyć, odprowadzając krew trzewną do układu ż. głównej górnej. Można uczynić to wykonując zespolenie wrotno-czeczne bok do boku oraz wprowadzając do ż. biodrowej dren odprowadzający krew do ż. jarzmowej. Inna metoda polega na wprowadzeniu drenu do żyły wrotnej i połączeniu z ż. jarzmową.

Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego u psa prowadzi po kilku tygodniach do zastoiny wrotnego i rozwoju krążenia obocznego, co pozwala na bezpieczne zamknięcie ż. wrotnej bez konieczności zakładania drenażu omijającego (110, 122). Model ten nadaje się do badań nad przeszczepianiem wątroby w stanie niewydolności własnej wątroby. Można również dokonać u biorcy hepatektomii z pozostawieniem nienaruszonej ż. głównej dolnej, oczywiście po uprzednio wykonanym zespoleniu wrotno-czczym (49).

U świni należy wykonać drenaż omijający od ż. wrotnej do ż. jarzmowej lub od ż. śledzionowej do ż. jarzmowej.

W czasie przeszczepiania wątroby zamknięciu musi ulec także ż. główna dolna nad ujściem żył nerkowych. U psa konieczny jest drenaż omijający do układu ż. głównej górnej. Nie jest on konieczny u świni. U człowieka można nie wykonywać drenażu omijającego ani układu wrotnego, ani układu ż. głównej dolnej. W czasie hepatektomii i przeszczepiania u człowieka rzut minutowy serca oraz ciśnienie tętnicze krwi obniżają się o 18—43%, nie powoduje to jednak żadnych późniejszych zaburzeń (118).

### 13.2.2. Zespolenia naczyniowe

Zespolenia ż. wrotnej i ż. głównej wykonuje się tak, aby przywrócić normalną fizjologiczną sytuację dla przepływu krwi. Natomiast t. wątrobowa przeszczepu jest u zwierząt doświadczalnych wąska, stąd konieczność wydzielenia jej łącznie z pniem trzewnym i zespolenie z dużymi tętnicami biorcy. U psa wykonuje się zespolenie pnia trzewnego z t. główną lub prawą t. nerkową, u świni z t. główną, u szczura t. trzewną z odcinkiem t. głównej zespała się z t. główną biorcy.

### 13.2.3. Zaburzenia odpływu krwi z przeszczepu wątroby

Zabieg pobierania wątroby do przeszczepienia oraz związane z nim obniżenie ciśnienia i przepływu, następnie niedokrwienie, obniżenie temperatury i wyplukiwanie krwi płynami elektrolitowymi prowadzą do znacznych zmian

w strukturze naczyń włosowatych wątroby oraz w hepatocytach. Po przeszczepieniu, wkrótce po przywróceniu przepływu krwi, dochodzi do zaburzeń przepływu krwi w postaci zwiększenia oporu naczyniowego, a klinicznie zasinienia i obrzęku narządu. Stan ten zwany jest „blokiem odpływu” i jest nieswoistym objawem, spotykanym u zwierząt doświadczalnych we wstrząsie krwotocznym, endotoksycznym i niedotlenieniu. Ma on być wywołany skurczem mięśni gładkich znajdujących się w ścianie żył wątrobowych pod wpływem bodźców chemicznych.

Z naszych badań wynika, iż mamy tu do czynienia z uszkodzeniem śródbłonna zatok wątroby, jego zluszczeniem się, tworzeniem agregatów płytkowych zamykających światło naczyń włosowatych, a więc zaburzeniami przepływu w mikrokrażeniu (116). Powstaniu powyższych zmian zapobiega skrócenie czasu niedokrwienia wątroby oraz podawanie środków blokujących alfa-receptory adrenergiczne, np. dibenzyliny.

### 13.3. Technika przeszczepiania ortotopowego

#### 13.3.1. Przeszczep autogeniczny u psa

Przeszczep tego typu, a właściwie wycięcie wątroby, a następnie wszczepienie jej w to samo miejsce, wykonuje się dla badania, jakie wczesne i odległe zmiany powoduje w przeszczepianym narządzie zabieg chirurgiczny oraz niedokrwienie (10, 98, 147).

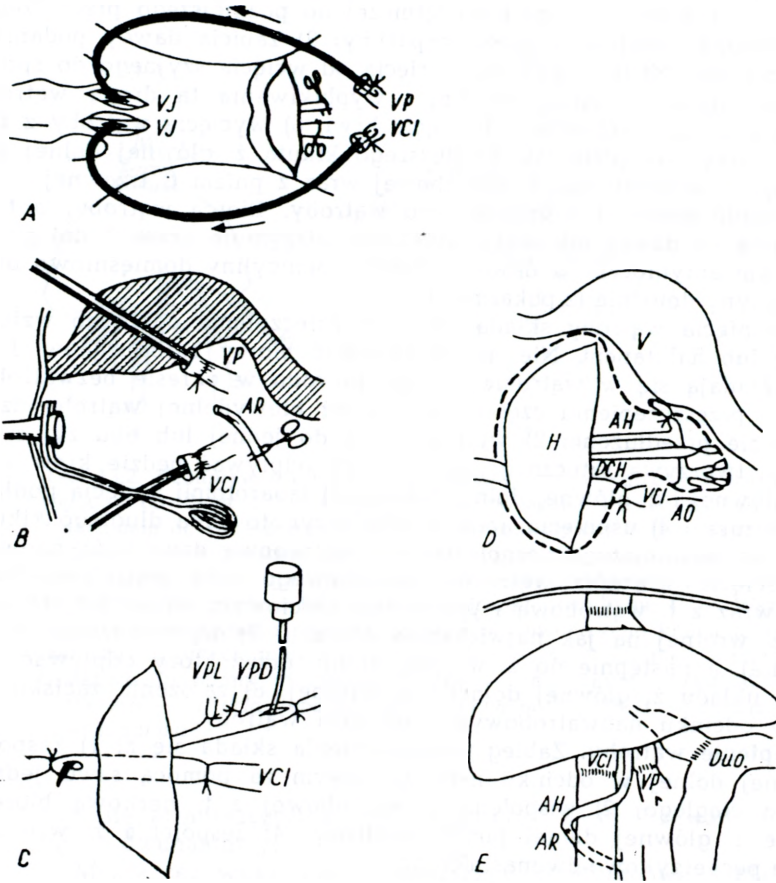
Ponieważ zabieg ten przeprowadza się w układzie autogenicznym, nie wchodzi w grę zmiany wywoływane immunologicznym procesem odrzucania. Technika zabiegu jest bardzo trudna. Po odcięciu wszystkich naczyń tętniczych i żylnych wątroby krótkie kikuty naczyń nie pozwalają na wykonanie szczelnych zespolień. Dlatego też zaleca się wykonywanie tzw. przeszczepu autogenicznego pozorowanego według następującej techniki:

- 1) zespolenie wrotno-czeczne bok do boku; 2) drenaż omijający od ż. udowej do żyły szyjnej; 3) zamknięcie zaciskiem naczyniowym ż. głównej dolnej pod i nad wątrobą; 4) zamknięcie dowątrobowego odcinka ż. wrotnej ponad zespoleniem wrotno-czczym oraz wprowadzenie do tego odcinka kaniuli wprowadzającej płyn ochładzający wątrobę (patrz: technika oziębienia wątroby do przeszczepienia); 5) przecięcie tętnicy wątrobowej pomiędzy zaciskami; 6) otwarcie na długości 0,5 cm ż. głównej dolnej tuż poniżej wątroby i rozpoczęcie oziębiania; płyn chłodzący wymieszany z krwią wypływa przez otwór w żyłę; 7) przecięcie struktur więzadła wątrobowo-dwunastniczego, z wyjątkiem tętnicy i żyły; 8) wykonanie zespolenia kikutów tętnicy wątrobowej; 9) po okresie 40—60 min., odpowiadającym przeciętnemu okresowi niedokrwienia przy przeszczepieniu wątroby, zeszyście tętnicy wątrobowej oraz otworów w żyłach, zdjęcie zacisków, likwidacja zespolenia wrotno-czczego; 10) wykonanie zespolenia pęcherzykowo-dwunastniczego.

Przeżycie psów po tego rodzaju zabiegu nie przekracza 20%.

#### 13.3.2. Przeszczep allogeniczny u psa

Jest to przeszczep między osobnikami tego samego gatunku, przy czym wątrobę przeszczepia się dokładnie w miejsce usuniętej wątroby biorcy, przywracając jej fizjologiczne ukrwienie.



Ryc. 13.1. Technika ortotopowego przeszczepienia wątroby u psa. A — Biorca. Przygotowanie do hepatektomii. Założono przewody odprowadzające krew z ż. wrotnej (VP) do lewej ż. szyjnej (VJ) oraz z ż. głównej dolnej (VCI) do prawej ż. szyjnej (VJ). B — Biorca po hepatektomii. Widoczne kikuty naczyń do zespolenia z wątrobą dawcy: VP — vena portae, AR — arteria renalis dext., VCI — vena cava inferior. C — Dawca. Chłodzenie wątroby dawcy. Cewnik połączony z kroplówką wprowadzony do ż. wrotnej. Podwiązane vena pylorica (VPL) oraz vena pancreaticoduodenalis (VPD). D — Dawca. Przerywana linia wskazuje miejsca odcięcia naczyń wątrobowych: H — hepar, AH — arteria hepatica, DCH — d. choledochus, VCI — vena cava inferior, AO — aorta. E — Biorca po przeszczepieniu. Widocznych 5 zespoli (4 naczyniowe i 1 pęcherzykowo-dwunastnicze). AR — arteria renalis, Duo-duodenum.

Istnieje wiele odmian techniki pobierania i przeszczepiania wątroby. Z tych dwie podstawowe zostały ostatecznie po modyfikacjach opracowane przez Stuarta i Moore'a (147) oraz Starzla (141). Autorzy niniejszej książki wykonują ortotopowy przeszczep wątroby na podstawie techniki stosowanej przez Moore'a z własnymi modyfikacjami, mającymi na celu zbliżenie warunków przeszczepienia do istniejących w klinice ludzkiej (110) (ryc. 13.1).

**Przygotowanie dawcy i pobieranie wątroby.** Dawca ważący 15—20 kg otrzymuje przez 3 dni przed zabiegiem dietę wysokowęglowodanową oraz pe-

nicylinę w dawce 300 000 j. dziennie. Zabieg pobierania wątroby składa się z: 1) pobrania od dawcy 500 ml krwi tętniczej do późniejszego przetoczenia biorcy; 2) podania dożylnie 1 mg/kg heparyny; 3) zabicia dawcy podaniem dożylnie 10 ml 10% KCl; 4) wykonania cięcia od wcięcia szyjnego do spojenia łonowego; 5) kaniulacji ż. wrotnej i wypłukiwania tą drogą wątroby w celu jej szybkiego oziębienia i usunięcia krwi, 6) wycięcia wątroby z pozostawieniem przy narządzie jak najdłuższego kikuta ż. głównej dolnej poniżej wątroby, ż. wrotnej oraz t. wątrobowej wraz z pniem t. trzewnej.

**Przygotowanie biorcy i usunięcie jego wątroby.** Biorca wątroby, o tym samym ciężarze co dawca lub nieco większym, otrzymuje przez 3 dni przed doświadczeniem antybiotyki w dawce 300 000 j. penicyliny domięśniowo oraz 2—3 g neomycyny doustnie (z pokarmem).

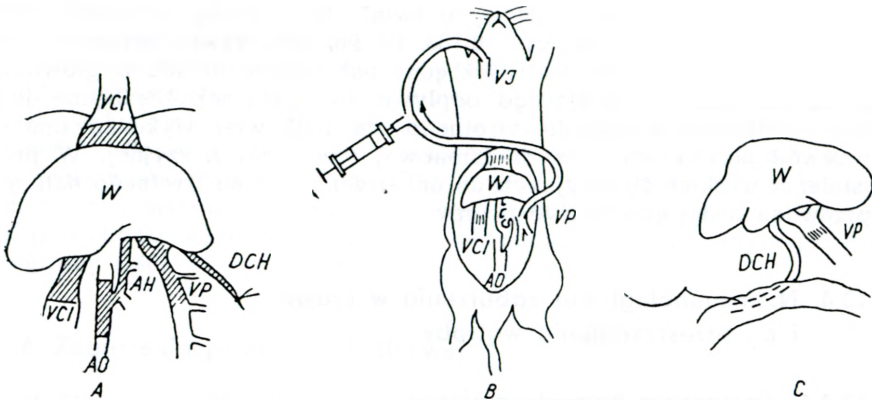
Zabieg usunięcia wątroby składa się z: 1) znieczulenia ogólnego wziewnego eterem lub halotanem. Nie należy podawać biorcy barbituranów. Barbiturany rozkładają się w wątrobie. Z tego powodu w okresie bezwątrobowym oraz po przeszczepieniu częściowo przecież niewydolnej wątroby działanie ich będzie przedłużone; 2) wprowadzenia do jednej lub obu żył szyjnych drenu z tworzywa sztucznego, przez który odpływać będzie krew z ż. wrotnej, ż. głównej i ż. głównej dolnej prawej; 3) laparotomii z cięcia podłużnego w nadbrzuszu; 4) usunięcia nerki w celu przygotowania długiego kikuta t. nerkowej do późniejszego zespolenia z t. wątrobową dawcy; 5) podwiązania i przecięcia więzadła wątrobowo-żółdkowego oraz wątrobowo-dwunastniczego wraz z t. wątrobową i przewodem żółciowym wspólnym; 6) wyosobnienia ż. wrotnej na jak największym odcinku; 7) wprowadzenia do ż. głównej dolnej, a następnie do ż. wrotnej drenu, przez który odpływać będzie krew z układu ż. głównej dolnej i ż. wrotnej; 8) założenia zacisku na ż. główną w odcinku nadwątrobowym i odcięcia wątroby.

**Przeszczepienie wątroby.** Zabieg przeszczepienia składa się z: 1) zespolenia ż. głównej dolnej w odcinku nadwątrobowym za pomocą szwu jednowarstwowego ciągłego; 2) zespolenia t. wątrobowej z t. nerkową biorcy; 3) zespolenia ż. głównej dolnej poniżej wątroby; 4) zespolenia ż. wrotnej; 5) zespolenia pęcherzykowo-dwunastniczego.

### 13.3.3. Przeszczepianie wątroby u szczura

Ortotopowe przeszczepienie wątroby u szczura należy do zabiegów trudnych ze względu na konieczność stosowania techniki mikroszwu naczyniowego. Jednakże przeszczep wykonany u szczurów między osobnikami szczepu wsobnego pozwala nie tylko na badania immunogenetyczne, ale także na badania nad przechowywaniem tego narządu, możemy bowiem obserwować jedynie zmiany wywołane techniką konserwacji bez wpływu czynników immunologicznych. Używając jako biorcy F<sub>1</sub> hybryd, można badać w wątrobie reakcję GvH.

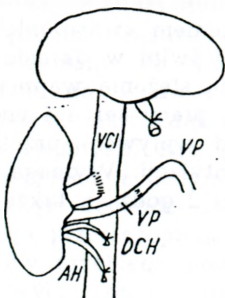
Technika ortotopowego przeszczepienia wątroby u szczura jest w zasadzie taka sama, jak u dużych zwierząt (82). Szczegóły przedstawiono na ryc. 13.2. U dawcy należy wydzielić długie odcinki ż. wrotnej, t. wątrobową wraz z t. trzewną i odcinkiem t. głównej, dalej ż. główną dolną nad i pod wątrobą, a także przewód wspólny. U biorcy wykonuje się drenaż omijający od ż. wrotnej do ż. jarzmowej w celu odbarczenia układu wrotnego. Zespolenia wykonuje się w następującej kolejności: ż. główna dolna nad wątrobą, ż. wrotna, ż. główna dolna pod wątrobą i t. wątrobową z t. główną. Szew żylny wyko-



Ryc. 13.2. Technika ortotopowego przeszczepienia wątroby u szczura. A — Pobranie wątroby od dawcy. Linijką pokazano kikuty naczyń wydzielonych wraz z narządem do przeszczepienia. B — Wątroba dawcy w jamie brzusznej biorcy. Drenaż omijający od ż. wrotnej do ż. jarmowej, w połowie długości połączona strzykawką, którą można wspomagać przepływ krwi, a także podawać płyny. Zespolenia wykonuje się tak, by przywrócić fizjologiczne warunki przepływu. C — Wszczepienie przewodu żółciowego wspólnego poprzez: przeszycie obwodowego końca przewodu szwem atraumatycznym, przeciągnięcie go przez mały otwór w ścianie dwunastnicy i umocowanie następnie do ściany dwunastnicy. VCI — vena cava inferior, W — wątroba, AO — aorta, AH — arteria hepatica, VP — vena portae, DCH — ductus choledochus, VJ — vena jugularis.

nuje się atraumatycznie 7—0, a tętnicy 9—0. Przewód żółciowy wszczepia się do dwunastnicy.

Można też wykonywać przeszczepy heterotopowe 3 płatów wątroby (87) lub całej wątroby (74, 80, 81). Istnieją tu dwie zasadnicze techniki przeszczepiania. W pierwszej krew dopływa do wątroby z t. głównej biorcy przez zespoloną z nią t. trzewną, a odpływa przez nadwątrobowy odcinek ż. głównej dolnej biorcy. Ż. wrotna przeszczepu zostaje podwiązana. W drugiej krew



Ryc. 13.3. Przeszczep wątroby u szczura: VCI — vena cava inferior, VP — vena portae, DCH — ductus choledochus, AH — arteria hepatica (wg Lee).

dopływa do przeszczepu z ż. wrotnej biorcy do ż. wrotnej wątroby, a odpływa przez ż. główną poniżej wątroby do ż. głównej dolnej biorcy. Przeszczep nie ma ukrwienia tętniczego (ryc. 13.3).

### 13.3.4. Przeszczepianie wątroby u świni

Technika przeszczepów wątroby u świni nie różni się w zasadzie od opisanej dla psów (30, 32, 40, 52, 58, 83, 84, 96, 149). Pewne uproszczenie polega na tym, iż u świni nie jest niezbędne odbarczenie układu ż. głównej dolnej przez stosowanie omijającego odpływu do ż. szyjnej. Niezbędne jest natomiast odbarczenie układu wrotnego, co najłatwiej wykonać umieszczając przewód plastikowy w ż. śledzionowej i w lewej ż. szyjnej. W przypadku istnienia wąskich żył szyjnych do odbarczenia układu wrotnego należy oprócz przewodu omijającego użyć pompy.

## 13.4. Nieimmunologiczne zaburzenia w czasie i po przeszczepieniu wątroby

### 13.4.1. Zaburzenia hemodynamiczne

Przeszczepieniu wątroby towarzyszą spadki ciśnienia tętniczego krwi i zmniejszenie perfuzji tkankowej. Ma to zwykle miejsce w czasie zamykania ż. wrotnej w celu wykonania drenażu omijającego i zespożeń, a także w okresie rewaskularyzacji wątroby. W okresie zastoju wrotnego dochodzi do sekwestracji płynu w trzewiach; wraz z usuniętą wątrobą usuwa się około 150—200 ml krwi, także zaburzenia hemostazy zmniejszają objętość krwi krążącej. Spadek ciśnienia krwi po rewaskularyzacji przeszczepu może być wywołany przedostaniem się do ogólnego krążenia kwaśnych produktów z przeszczepu (3, 32, 67), dalej znacznych ilości potasu, endotoksyny lub też hipotetycznego ciała VDM (Vasodepressor Material) (26). Wykazano także, zwłaszcza u świń, iż w czasie rewaskularyzacji przeszczepu dochodzi do wypłukiwania z niego znacznych ilości histaminy (88).

### 13.4.2. Zaburzenia biochemiczne

Podstawowym zaburzeniem metabolicznym jest, zarówno w okresie bezwątrobowym, jak i w kilka godzin po przeszczepieniu, hipoglikemia i kwasica. Wymaga to stałego podawania dożylnego glukozy w dawkach pozwalających na utrzymanie stężenia glukozy we krwi na poziomie 150—250 mg<sup>0</sup>/o. Występująca w okresie bezwątrobowym, a szczególnie po rewaskularyzacji, kwasica ma charakter metaboliczny z wysokim stężeniem kwasu mlekowego we krwi (18) i wymaga podawania dwuwęglanów. U świni w okresie bezpośrednio po rewaskularyzacji zauważono obniżenie się stężenia wapnia w surowicy do poziomu prowadzącego do niemiaryowości pracy serca i migotania komór. Te zaburzenia nasilają się dodatkowo pod wpływem przetoczenia krwi cytrynianowej i zasadowicy wskutek hiperwentylacji. Wymaga to stałego podawania wapnia w ilości 0,6 mEq/kg w ciągu 2 godz., a także potasu w dawce 0,85 mEq/kg (19).

### 13.4.3. Zaburzenia hemostazy

Po przeszczepieniu wątroby pojawiają się zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, których nasilenie zależy od stopnia uszkodzenia wątroby. Powodem wy-



stępujących krwawień jest wzmożona aktywność fibrynolityczna (70) manifestująca się skróceniem czasu fibrynolizy w euglobulinach, pojawieniem się dużych ilości produktów rozpadu fibrynogenu, obniżeniem poziomu plazminogenu oraz hipofibrynogenią (121). Dochodzi także do obniżenia poziomu czynników krzepnięcia wytwarzanych w wątrobie, tj. I, II, V, VII, IX i X oraz czynnika antyhemofilowego. Zauważono, iż istnieje korelacja między wielkością spadku poziomu tych czynników a przeżywalnością zwierząt po przeszczepieniu. Pojawia się także trombocytopenia. Ponieważ przebiega ona równoległe z obniżeniem poziomu fibrynogenu, podejrzewa się, iż mamy do czynienia z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Niektórzy uważają, iż dochodzi także do wydzielania się endogennej heparyny z przeszczepu wątroby (146).

#### 13.4.4. Zaburzenia przemiany białkowej

W zależności od stopnia uszkodzenia wątroby obserwuje się po przeszczepieniu różnego stopnia zaburzenia przemiany białkowej. Wykazano, iż im dłuższy jest okres przechowywania narządu poza ustrojem, tym bardziej nasilone są te zaburzenia i tym większa hipoproteinemia (23). W pierwszym okresie wynika ona z szybko powstającego wodobrzusza, w okresie późniejszym ze zmniejszonej syntezy białka, co nasila się szczególnie w okresie odrzucania. Dotyczy to szczególnie frakcji alfa<sub>2</sub>-globulinowej (68). Po przeszczepieniu wątroby pojawiają się w surowicy biorcy immunoglobuliny (IgG) o cechach fenotypowych dawcy. Są one prawdopodobnie wytwarzane przez tkankę chłonną przeszczepioną razem z wątrobą. Nie wydaje się, by pochodziły one z komórek Kupfera, które są genotypowo przynależne do biorcy (69).

#### 13.4.5. Zakażenie wątroby

Zakażenie jest jednym z podstawowych powikłań po przeszczepieniu wątroby. Stwierdza się je u ponad 50% biorców wątroby (147). Czynnikiem sprzyjającym jest niedokrwienie wątroby, zespolenie dróg żółciowych z przewodem pokarmowym umożliwiające występujące zakażenie, odrzucanie oraz immunosupresja. Wiadomo, iż u zwierząt doświadczalnych, takich jak pies czy świnia, zwykle manipulacje na jelicie powodują pojawienie się bakterii w żyłę wrotnej oraz niekiedy krótkotrwałą bakteriemie. Jeśli do tego dołączy się niedokrwienie wątroby, stwarza to możliwości powstania ropni w wątrobie. Częstość powikłań bakteryjnych po przeszczepieniu jest wprost proporcjonalna do czasu niedokrwienia wątroby (24, 148). Przeszczepy allogeniczne są wikłane zakażeniem częściej niż przeszczepy autogeniczne. W okresie odrzucania pojawia się często posocznica wywołana bakteriami Gram-ujemnymi. Nie przeciwdziała jej zwiększenie dawki leków immunosupresyjnych, a jedynie antybiotyków. Wydaje się, iż w przeszczepie allogenicznym dochodzi do zahamowania czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego przeszczepionej wątroby (51). Morfologicznie zakażenie przeszczepu wątroby przebiega pod postacią ostrego zapalenia mięjszu, zapalenia dróg żółciowych, ropni i martwicy. Ropnie są wikłane uogólnioną bakterią.

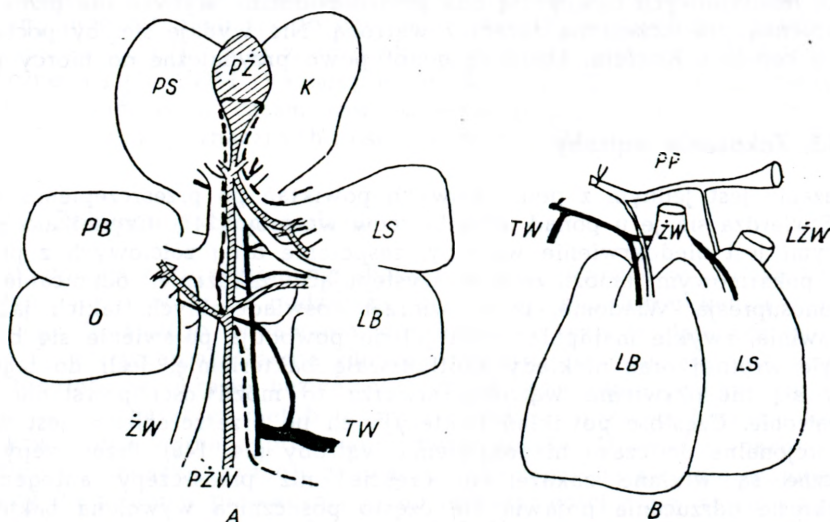
### 13.4.6. Owrzodzenie żołądka i jelit

Jednym z częstych i typowych powikłań po przeszczepieniu wątroby jest owrzodzenie żołądka, dwunastnicy lub nawet jelita cienkiego, występujące zwykle w 6—7 tygodni po zabiegu. Zwierzęta giną z powodu krwawienia z owrzodzenia (29, 101, 141). Przyczyny tego powikłania nie są jasne. Wskazuje się na następujące: zmniejszone wydzielanie żółci, a tym samym brak unieczynniania soku żołądkowego w dwunastnicy, brak dezaktywacji gastryny w wątrobie, zmniejszone unieczynnianie heparyny w uszkodzonej wątrobie. W celu zapobieżenia temu powikłaniu można wykonać wysoką resekcję żołądka lub wagotomię i pyloroplastykę (29).

## 13.5. Przeszczepianie heterotopowe

### 13.5.1. Autogeniczny przeszczep heterotopowy

Tego rodzaju model doświadczalny jest stosowany głównie dla badania zagadnienia „rywalizacji” między ortotopowym a heterotopowym przeszczepem wątroby oraz problemu konieczności zaopatrzenia przeszczepu w krew trzewną. W modelu tym unika się wpływu procesu immunologicznego na przeszczep. Technika wykonania u psa polega na odcięciu lewego boczego i lewego środkowego płata wątroby wraz z tętnicą wątrobową, odcinkiem żyły wrotnej oraz drogami żółciowymi razem z mankietem pęcherzyka (ryc. 13.4), a następnie przeszczepieniu w żądane miejsce.



Ryc. 13.4. Technika pobierania lewych płatów wątroby psa dla wykonania przeszczepu autogenicznego. A — Anatomia wątroby psa i oznaczone przerywaną linią miejsce odcięcia płatów. TW — tętnica wątrobowa, LB — płat lewy boczny, LS — płat lewy środkowy, K — płat kwadratowy, PŻ — pęcherzyk żółciowy, PS — płat prawy środkowy, PB — płat prawy boczny, O — płat ogoniasty, ŻW — ż. wrotna, PŻW — przewód żółciowy wspólny. B — Przygotowanie do przeszczepu płata. PP — przewód pęcherzykowy, TW — tętnica wątrobowa, ŻW — ż. wrotna, LŻW — lewa ż. wątrobowa, LB — płat lewy boczny, LS — płat lewy środkowy.

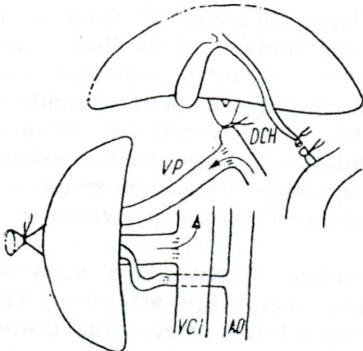
### 13.5.2. Allogeniczny przeszczep heterotopowy

Jest to przeszczep wątroby dodatkowej, pobranej od drugiego osobnika, z pozostawieniem wątroby własnej biorcy.

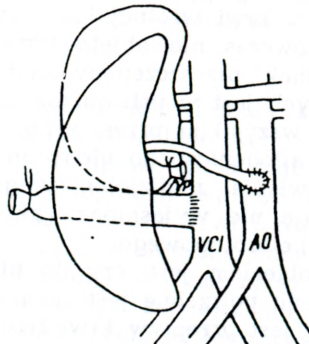
Istnieje wiele technik heterotopowego przeszczepiania wątroby, każda z nich oparta jest jednak na zasadzie zaopatrzenia przeszczepu w krew tętniczą, krew żylną z układu wrotnego lub ż. głównej dolnej biorcy, odpływu krwi przez ż. wątrobowe i ż. główną dolną nad lub pod przeszczepem do ż. biorcy oraz na pozabawieniu wątroby własnej biorcy dopływu krwi wrotnej i podwiązaniu przewodu żółciowego wątroby biorcy.

Pierwsze skuteczne heterotopowe przeszczepienie wątroby wykonano w r. 1956 (55). Wątrobę umieszczono w podbrzuszu psa zespalaając żyłę główną przeszczepu koniec do boku z ż. główną biorcy, t. trzewną z aortą oraz podwiązując ż. wrotną. Zwierzęta przeżywały przez okres do 7 dni, jednak po usunięciu wątroby własnej przeżycia nie przekraczały 3 dni. W innej metodzie heterotopowego przeszczepienia wątroby (136) wykonano zespolenie ż. głównej dolnej nadwątrobowej koniec do boku z ż. główną biorcy w jamie brzusznej, następnie t. trzewnej dawcy, koniec do końca z t. biodrową biorcy oraz ż. wrotnej z ż. biodrową biorcy. Hagihara (57) umieszczał wątrobę w łożu śledziony i zespalał ż. wrotną koniec do boku z ż. wrotnej biorcy, dalej ż. główną dolną przeszczepu koniec do boku z ż. główną dolną biorcy pod wątrobę własną oraz t. wątrobową z t. śledzionową. Marchioro (92) usuwał segment ż. głównej dolnej biorcy i w to miejsce wszywał przeszczep łącząc kikuty ż. głównej nad i pod wątrobą, „koniec-do-końca”, t. wątrobową „koniec-do-końca” z t. biodrową, zaś ż. wrotną z ż. kręzkową biorcy. Następnie opracowano szereg modyfikacji tych metod (67, 100, 151).

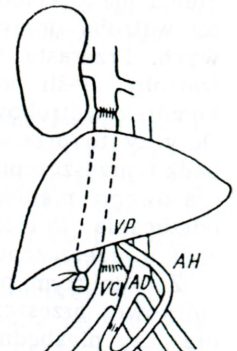
Autorzy niniejszej książki stosują technikę (ryc. 13.5), składającą się z: 1) zespolenia t. wątrobowej przeszczepu z t. nerkową prawą; 2) ż. wrotnej przeszczepu z ż. wrotną biorcy koniec do boku; 3) ż. głównej dolnej prze-



Ryc. 13.5



Ryc. 13.6



Ryc. 13.7

Ryc. 13.5. Heterotopowy przeszczep wątroby allogenicznej. Wątroba zaopatrywana jest w krew tętniczą z t. nerkowej, w krew wrotną z ż. wrotnej. VP — vena portae, VCI — vena cava inferior, AO — aorta, DCH — ductus choledochus.

Ryc. 13.6. Heterotopowy przeszczep wątroby. Krew tętnicza dopływa do wątroby z t. głównej. Ż. wrotna przeszczepu podwiązana. VCI — vena cava inferior, AO — aorta.

Ryc. 13.7. Heterotopowy przeszczep wątroby. Krew tętnicza dopływa do wątroby z t. biodrowej. Przez układ wrotny przeszczepu przepływa krew z obwodowego odcinka ż. głównej. VP — vena portae, VCI — vena cava inferior, AO — aorta, AH — arteria hepatica (wg Welche'a).

szczepu poniżej wątroby koniec do boku z ż. główną dolną biorcy poniżej poziomu żył nerkowych; 4) podwiązania ż. wrotnej biorcy tuż przy wątrobie, kierując całą krew wrotną do przeszczepu; 5) podwiązania przewodu żółciowego wspólnego wątroby własnej biorcy; 6) zespolenia pęcherzykowego-jelitowego przeszczepu.

Inne techniki przedstawiono na ryc. 13.6 i 13.7. W pierwszej z nich nie ma przepływu wrotnego przez przeszczep, w drugiej przez układ wrotny przepływa krew z ż. głównej dolnej.

Po przeszczepieniu heterotopowym wątroby różnymi metodami można u psa, a także u świni usunąć własną wątrobę bez uszkodzenia ż. głównej dolnej (124). Tego rodzaju doświadczenie wykonuje się w celu oceny wydolności przeszczepu heterotopowego.

### 13.5.3. Problemy mechaniczne i fizjologiczne

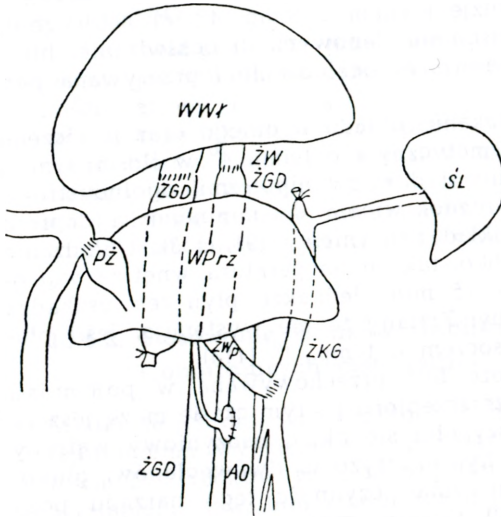
Zasadniczym problemem mechanicznym jest uzyskanie odpowiedniej przestrzeni w jamie brzusznej dla umieszczenia dodatkowej wątroby oraz odpowiednie zaopatrzenie jej w krew tętniczą, żylną trzewną oraz właściwy odpływ z żył wątrobowych. W wątrobie umieszczonej ortotopowo, tak jak w warunkach fizjologicznych, wartości ciśnienia w żyłach wątrobowych są naprzemiennie dodatnie i ujemne. Nie można tego osiągnąć w przeszczepie umieszczonym w dolnej części jamy brzusznej, ponieważ ciśnienie w ż. głównej dolnej jest zawsze dodatnie.

Istnieją dwa nie wyjaśnione dotąd zagadnienia fizjologiczne. Pierwszym jest, ile masy komórkowej przeszczepu wystarczy dla utrzymania prawidłowego metabolizmu ustrojowego. Drugim problemem jest sprawa „rywalizacji” między wątrobą własną a przeszczepem. W warunkach fizjologicznych objętość masy komórkowej wątroby jest regulowana z ogromną dokładnością. Resekcja części mięszu wątroby jest bodźcem do regeneracji i uzupełnienia masy komórkowej wątroby. Podobnym bodźcem jest pozbawienie części wątroby dopływu krwi wrotnej lub wywołanie niedrożności dróg żółciowych. Przerasta wówczas nie objęta tymi zaburzeniami prawidłowa część wątroby. Jeśli jednak przeszczepimy dodatkową wątrobę, wówczas masa komórek wątrobowych jest w ustroju tak duża, iż część musi ulec zanikowi. Dotyczy to przede wszystkim przeszczepu, a nie wątroby własnej. W przypadku przeszczepu allogenicznego ulega on dodatkowo uszkodzeniu wskutek czasowego niedokrwienia, niefizjologicznego ułożenia heterotopowego oraz odrzucania. Pozostaje nie wyjaśnione, jaki jest mechanizm prowadzący do zaniku przeszczepu heterotopowego.

Zasadniczym problemem jest, czy do utrzymania funkcji oraz masy komórkowej przeszczepu potrzebne jest zachowanie wysokiego przepływu krwi oraz czy niezbędny jest przepływ krwi trzewnej. Istnieje wiele prac uzasadniających jedynie konieczność utrzymania wysokiego przepływu krwi, niezależnie od źródła jej pochodzenia (36, 90, 155, 156). Niektórzy autorzy uważają, iż istnieje czynnościowa rywalizacja między własną a dodatkową wątrobą (59, 60, 131). Wskutek uszkodzenia wątroby własnej podwiązaniem dróg żółciowych, zamknięciem dopływu krwi wrotnej lub częściową hepatektomią czynnik regenerujący nie jest wychwytywany przez wątrobę własną, ale przez wątrobę dodatkową, która może utrzymać dzięki temu swą masę komórkową. Nie potrzeba do tego hipotetycznych substancji hepatotropowych z krążenia trzewnego.

Wreszcie inni uważają, iż we krwi wrotnej znajdują się substancje niezbędne dla regeneracji i utrzymania prawidłowej masy komórkowej wątroby (93, 94, 125). Wynikałaby stąd konieczność zaopatrzenia przeszczepu heterotopowego w krew trzewną. Wykazano, iż zaopatrzenie przeszczepu heterotopowego w krew pochodzącą z obszaru żołądkowo-trzustkowo-śledzionowego w dużej mierze zapobiega zanikowi przeszczepu (13, 127).

Kolejne zagadnienie stanowi ilość mięszu wątroby, jaką należy przeszczepić heterotopowo, aby zapewnić prawidłowy metabolizm ustrojowy. Ze względu na problem niedokrwienia i odrzucania w przypadku przeszczepu allogenicznego zagadnienie to badano na modelu przeszczepu autogenicznego heterotopowego (79, 89) (ryc. 13.8). Wykazano, iż dla utrzymania prawidłowych



Ryc. 13.8. Heterotopowy przeszczep wątroby metodą „odwróconej” techniki Welche'a, stosowany dla badania problemu „rywalizacji” między przeszczepem a wątrobą własną. WWŁ — wątroba własna, ZGD — ż. główna dolna, ZW — ż. wrotna, ZWp — ż. wrotna przeszczepu, Śl — śledziona, WPPrz — wątroba przeszczepiona, ZKG — ż. kręzkowa górna, AO — aorta, PZ — pęcherzyk żółciowy (wg 39).

funkcji wystarczy 25—40% prawidłowej objętości masy komórkowej wątroby, nawet wówczas gdy jest ona umieszczona heterotopowo. Na tym samym modelu badano, czy pozostawienie ortotopowo płata wątroby przy istniejącym autogenicznym przeszczepie heterotopowym wpływa w jakiś sposób na sam przeszczep oraz czy niezbędny jest dopływ krwi trzewnej do przeszczepu. Otrzymane wyniki są dość sprzeczne, wydaje się jednak, iż istnieje stale działający mechanizm kontrolujący stosunek czynnej masy komórek wątroby do ciężaru ciała. Przy uszkodzeniu wątroby i zmniejszeniu masy jej komórek dochodzi do pobudzenia regeneracji niezależnie od tego, czy przeszczep umieszczony jest ortotopowo, czy heterotopowo i czy przepływa przez niego krew trzewna, czy nie.

### 13.6. Przechowywanie wątroby

Wątroba jest narządem wyjątkowo wrażliwym na niedokrwienie. Zmiany morfologiczne rozwijają się już po 20 min. niedokrwienia i dotyczą zarówno hepatocytów, jak i komórek śródbłonka zatok. Po 40-minutowym okresie ciepłego niedokrwienia występują już zmiany nieodwracalne i przeszczepiona wątroba nie jest w stanie podtrzymać funkcji ustroju (47). Niezależnie od

zmian dotyczących elementów komórkowych wątroby należy pamiętać, iż w wątrobie zwierząt doświadczalnych znajduje się stale flora bakteryjna, głównie beztlenowa, która ulega gwałtownemu rozrostowi w okresie niedokrwienia wątroby i może prowadzić do rozwinięcia się wstrząsu egzo- i endotoksycznego lub ropni i martwicy przeszczepu. Dlatego wątroba pobierana do przeszczepienia powinna być jak najszybciej ochłodzona do temp. 4°. Im krótszy jest czas ciepłego niedokrwienia, tym lepsze są wyniki przeszczepienia.

### 13.6.1. Metody przechowywania

Podstawowymi metodami przechowywania wątroby są: a) ochłodzenie i utrzymywanie w hipotermii przez umieszczenie w temp 4°, b) ochłodzenie i utrzymywanie w hipotermii przez stałą perfuzję płynem o temp. 4°, c) ochłodzenie i utrzymywanie w hipotermii i nadciśnieniu tlenowym, d) ochłodzenie, hipotermiczna perfuzja i nadciśnienie tlenowe, e) ochłodzenie i przerywana perfuzja hipotermiczna.

Technika chłodzenia polega na płukaniu układu wrotnego oraz tętniczego wątroby płynem elektrolitowym izoosmotycznym o temp. 4° w ilości 3 ml/g wątroby. Niektórzy próbują stosowania u dawców hipotermii ogólnoustrojowej, dla skrócenia okresu ciepłego niedokrwienia do minimum, a dopiero później chłodzą wątrobę przez jej układ naczyniowy (91, 153). Chłodzenie płynem elektrolitowym przebiega szybko, tak że temperatura wnętrza wątroby obniża się do 6—8° w ciągu 12—15 min. Jednakże płyn ten uszkadza strukturę naczyń włosowatych wątroby. Zmiany te nie występują, jeśli płucze się układ naczyniowy wątroby osoczem o temp. 4° (114).

Ochłodzona do 4—6° wątroba może być przechowywana w pojemniku o temp. 2° przez okres do 2,5 godz. Przeszczepiona po tym czasie może jeszcze podjąć swą funkcję (115, 117). Jeśli wypełni się układ naczyniowy wątroby psa osoczem z dodatkiem polokainy, hydrokortyzonu, dwuwęglanów, glukozy, penicyliny i heparyny, można utrzymać czynność tego narządu poza ustrojem przez okres do 3,5 godz. (132). Opisano metodę pozwalającą na zachowanie funkcji wątroby przechowywanej pozaustrojowo przez okres do 8 godz. wypełniając ją roztworem Collinsa 2 o temp. 4° z dodatkiem izoproterenolu (117). U świni skuteczne przechowywanie wątroby przez 8 godz. uzyskano wypełniając jej układ wrotny uprzednio mrożonym osoczem z dodatkiem cytrynianu trójsodowego, glukozy, dwuwęglanów i heparyny (139).

Chłodzenie wątroby, a następnie hipotermiczną perfuzję stosowano u psów metodą *in situ* perfundując narząd utlenioną rozcieńczoną krwią o temp. 4° (98). Stosując hipotermiczną perfuzję wątroby osoczem pozbawionym fosfolipidów metodą zamrażania i rozmrażania oraz filtracji uzyskano przeżycia 50% biorców przez okres ponad 3 dni (115). Inni autorzy donoszą o nieskuteczności metody perfuzji wątroby osoczem przygotowanym wyżej wymienionym sposobem.

Metoda hipotermii bez perfuzji, ale w nadciśnieniu tlenowym do 3 atm, pozwala na przechowywanie wątroby przez okres do 12 godzin (140).

Perfuzja hipotermiczna rozcieńczoną krwią do hematokrytu 20 w ilości 6 ml/g wątroby/godz. przez żyłę wrotną i tętnicę wątrobową w stosunku 4:1 połączona z nadciśnieniem tlenowym 3 atm pozwoliła na przechowywanie wątroby psa przez okres od 8 do 25 godz. (21, 25). Metoda ta wymaga jednak złożonej aparatury, co ogranicza możliwości jej stosowania klinicznego. Do-

datnią stroną hiperbarii jest zapobieganie tworzeniu się obrzęku przechowywanego narządu.

U świń stosowano skutecznie przechowywanie wątroby metodą chłodzenia, a następnie przerywanej perfuzji hipotermicznej przez okres 17 godz. (31). Zasady tej metody zasługują na dokładniejsze wyjaśnienie, gdyż jest ona bardzo prosta i praktyczna. Polega ona na przepłukiwaniu wątroby ochłodzonej do 4° przez żyłę wrotną co 5 min. 20 ml płynu w ciągu 15 sek., przy czym płyn wypływający z żył wątrobowych jest usuwany i wraca z powrotem do układu perfuzyjnego. Ciśnienie przepływu wynosi 40—60 mmHg. Płyn perfuzyjny składa się z osocza z dodatkiem soli potasu, glukozy, siarczanu magnezu, hydrokortyzonu i penicyliny. pH płynu doprowadza się za pomocą 0,1 N HCl do 6,8 w temp. 37°. Niektórzy autorzy (85) uzyskiwali tą metodą lepsze wyniki statystyczne, jeśli ciśnienie przepływu wynosiło 10—15 cmH<sub>2</sub>O.

Jeśli wątroba była przechowywana w sposób nie zabezpieczający dostatecznie jej funkcji, po przeszczepieniu rozwijają się objawy ostrej niewydolności wątroby. Polegają one na wystąpieniu zaburzeń przepływu przez przeszczep, przesiąkania osocza przez torebkę wątroby, spadku ciśnienia tętniczego biorcy, głębokiej kwasicy metabolicznej, hipoglikemii, zaburzeń hemostazy oraz wysokiej aktywności transaminaz w surowicy krwi. Zwierzę nie budzi się ze znieczulenia ogólnego, co w warunkach prawidłowych powinno mieć miejsce już w pierwszych minutach po przeszczepieniu.

### 13.6.2. Stosowanie środków stabilizujących błonę komórkową i obniżających metabolizm

Środki te chronią integralność komórki wątrobowej, czego dowodem jest ograniczenie wydzielania z niej enzymów cytoplazmatycznych i lizosomalnych. Do środków tych należą fenoksybenzamina, która również zapobiega wystąpieniu tzw. bloku odpływu u psa (44, 126), środek antyhistaminowy benadryl (42), izoproterenol (76), poza tym chloropromazyna, hydrokortyzon, siarczan magnezu, sodek fluoru. Nie stwierdzono dodatniego wpływu ATP (17).

### 13.6.3. Sposoby oceny żywotności przechowywanej i przeszczepionej wątroby

Najlepszą i jedyną obiektywną metodą oceny żywotności przechowywanej wątroby jest jej zdolność podtrzymania czynności ustroju po przeszczepieniu. Istnieje poza tym szereg metod pośrednich opartych na badaniu aktywności enzymów hepatocytarnych, cytoplazmatycznych i lizosomalnych w osoczu wypływającym z przeszczepu, jak AspAT, AlAT, LDH, GLDH, beta-glukuronidaza, kwaśna fosfataza, stężenia niektórych jonów w tkance i osoczu (głównie potasu i sodu), a także materiału energetycznego w tkance wątrobowej, tj. ATP, ADP, AMP, nieorganicznych fosforanów, glikogenu (47) oraz na badaniu równowagi kwasowo-zasadowej osocza wątrobowego. Na uwagę zasługuje także metoda pomiaru potencjału wewnątrzkomórkowego hepatocytów dla określenia stopnia uszkodzenia błony komórkowej i zaburzeń energetycznych w komórce (76). Metoda ta służy także dla oceny leków stabilizujących błonę komórkową.

### 13.6.4. Powikłania związane z przechowywaniem

Pierwsze zmiany wywołane przechowywaniem rozwijają się w okresie chłodzenia narządu. Uszkodzenia dotyczą przede wszystkim śródbłonka zatok wątroby (116, 119). Jest to wywołane zarówno niedokrwieniem, jak i mechanicznym wypłukiwaniem zawartości światła zatok wątroby. Po obniżeniu temperatury wątroby do poziomu 4–6° zmiany komórkowe postępują już bardzo wolno. Jeśli jednak używa się dla celów długiego przechowywania metody perfuzyjnej, śródbłonek ulega coraz wyraźniejszym zmianom (15, 86). Polegają one na poszerzeniu szczelin w połączeniach międzykomórkowych, złuszczeniu się śródbłonek, zatarciu struktury ściany zatok.

W czasie przechowywania w hipotermii przez okres od 4 do 24 godz. zmiany obserwowane w hepatocytach polegają na obrzmieniu mitochondrii, poszerzeniu i cysternowatym zwyrodnieniu siateczki śródplazmatycznej, pojawieniu się wakuoli autolitycznych, marginacji i nieregularnym ułożeniu się chromatyny jądrowej, pękaniu błony komórkowej (37). Elementy ultrastruktury pojawiają się w przestrzeniach Dissego i w świetle zatok (48). Ulegają rozpadowi komórki Kupfera oraz śródbłonki (152).

## 13.7. Odrzucanie przeszczepu

### 13.7.1. Zmiany w przeszczepie autogenicznym u psa

W początkowym okresie po przeszczepieniu rozwijają się niespecyficzne zmiany wynikające z niedokrwienia przeszczepu i jednocześnie rozpoczyna się proces odrzucania. Dla różnicowania między tymi dwoma procesami ważna jest znajomość zmian zależnych od techniki przeszczepiania, które zbadano na modelu przeszczepu autogenicznego.

Po autogenicznym przeszczepieniu wątroby przyczyną zaburzeń odpływu krwi z wątroby, hemostazy, niewydolności wątroby, wodobrzusza rozwijających się w ciągu pierwszych dni lub tygodni po zabiegu oraz bez wysokiego poziomu transaminaz, żółtaczki i ropni wątroby są błędy techniczne i przechowywania narządu. Po prawidłowo wykonanym zabiegu obserwuje się jedynie nieznaczny wzrost aktywności AspAT, przy czym poziom bilirubiny pozostaje prawidłowy. Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej obserwowano w przewlekłym zapaleniu dróg żółciowych, zwykle po zespoleniu pęcherzykowo-dwunastniczym. W obserwacjach prowadzonych od 6 mies. do 5 lat po autoprzeszczepieniu badania angiograficzne, scyntygraficzne, histologiczne i biochemiczne nie wykazywały istnienia większych zmian (11).

### 13.7.2. Odrzucanie przeszczepu u psa bez immunosupresji

Jeśli przeszczep nie uległ uszkodzeniu z powodu niedokrwienia, podejmuje on natychmiast swą czynność, zwierzę budzi się jeszcze na stole ze znieczulenia. Pierwsze kliniczne objawy odrzucania pojawiają się 4–5 dnia. Wzrasta w surowicy poziom bilirubiny oraz fosfatazy zasadowej; towarzyszy temu wzrost aktywności transaminaz, nie tak stały jednak, jak hiperbilirubinemia. (111). Siódmego dnia dochodzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej i białkowej, pojawia się śpiączka, wymioty. W tym okresie pojawiają się też.



powikłania w postaci zaburzeń hemostazy, zapalenia otrzewnej, zatorów płucnych, ropni wątroby. Na sekcji w dużym procencie przypadków stwierdza się wgłobienie jelitowe.

Rozpoznanie odrzucania oparte jest przede wszystkim na badaniach biochemicznych. Można również badać wielkość przepływu krwi za pomocą  $^{133}\text{Xe}$ , a jego szybkie zmniejszenie świadczy o odrzucaniu. Badanie biopsyjne wykazuje nacieki z komórek jednojądrzastych w przestrzeniach wrotnych i między hepatocytami oraz rozpoczynającą się ogniskowo martwicę hepatocytów. Zmiany te nie korelują jednak wyraźnie ze stanem klinicznym.

W celu różnicowania między procesem odrzucenia przeszczepu wątroby a zewnątrzwątrobowym zastojem żółci wskutek zwężenia zespolenia dróg żółciowych z przewodem pokarmowym można stosować próbę z czerwienią bengalską znakowaną  $^{131}\text{I}$ . Przy w pełni rozwiniętym procesie odrzucania zatrzymanie czerwieni we krwi sięga po 20 min. 92,5% (78).

Proces odrzucania może nie wystąpić lub wystąpić w postaci bardzo słabo rozwiniętej, jeśli dawca i biorca zostaną dobrani pod względem antygenów transplantacyjnych DL-A. Czas przeżycia przeszczepów jest wówczas znacznie dłuższy niż wśród osobników dobranych przypadkowo (34, 128). Ciekawe jest, iż podanie biorcom zgodnym antygenowo z dawcą leków immunosupresyjnych nie przedłuża czasu przeżycia przeszczepu wątroby w porównaniu z grupą o zgodnych antygenach transplantacyjnych, ale bez immunosupresji (33).

### 13.7.3. Odrzucanie przeszczepu u świni bez immunosupresji

Proces odrzucania przeszczepu wątroby u świni jest na ogół bardzo łagodny, niekiedy nawet klinicznie niezauważalny. Stąd biorcy wątroby przeżywają niekiedy lata bez leczenia immunosupresyjnego. Jedynie około 15% biorców odrzuca przeszczep wątroby w sposób typowy w ciągu pierwszych 7—10 dni (150). Przyczyny braku wyraźnej reakcji na przeszczep allogeniczny wątroby nie są zrozumiałe.

Nie wiadomo, czy chodzi tu o szczególne właściwości samej wątroby, czy też obniżoną reakcję immunologiczną całego zwierzęcia. W jednych doświadczeniach przeszczep nerki u świni był odrzucany typowo, osobno wykonany przeszczep wątroby przeżywał znacznie ponad przeciętny okres, jednoczesne przeszczepy obu tych narządów przeżywały bez immunosupresji wiele tygodni do miesięcy (99, 150). W drugich przeszczep skóry wykonany jednocześnie z przeszczepem wątroby był odrzucany w ciągu 5—10 dni, podczas gdy przeszczep wątroby po znacznie dłuższym okresie (50). Po pierwszym przeszczepie skóry następny od tego samego dawcy był odrzucany nadostro, natomiast przeszczep wątroby w sposób ostry.

Opisane wyniki doświadczeń wskazują, iż nie chodzi tu o tolerancję immunologiczną, lecz o słabą odpowiedź immunologiczną na przeszczep allogeniczny, wynikającą być może z małych różnic między antygenami transplantacyjnymi świń. Różnice w czasie przeżycia przeszczepów różnych narządów świni wynikają więc z różnic ilościowych odczynu immunologicznego, a nie różnic jakościowych.

## 13.8. Leczenie immunosupresyjne

Dla przedłużenia przeżycia przeszczepu wątroby stosuje się środki immunosupresyjne w podobnych dawkach i zestawieniu jak po przeszczepieniu nerki. Są to: imuran, sterydy nadnerczowe oraz surowica lub globulina antylimfocytarna. Jednakże skuteczność tych leków oraz uboczne działanie na przeszczep są nieco inne niż w przypadku przeszczepu nerki.

Imuran jest środkiem hepatotoksycznym i podawany w dawkach 5—10 mg/kg ciężaru ciała zabija psy w ciągu kilkunastu dni. Towarzyszy temu wzrost aktywności w surowicy zasadowej fosfatazy oraz transaminaz, wewnątrzkanalikowy zastój żółci, stłuszczenie hepatocytów, martwica centralna (137, 142). Imuran podawany w małych przewlekłych dawkach powoduje odpowiednio mniejsze zmiany, lecz stosowany jako jedyny środek immunosupresyjny tylko nieznacznie przedłuża czas przeżycia.

Sterydy nadnerczowe są również wyraźnie hepatotoksyczne dla psa. Podawane przez dłuższy czas prowadzą do stłuszczenia wątroby, niekiedy do ogniskowej martwicy oraz do powstania wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

Surowica antylimfocytarna jest jednym z najmocniejszych środków immunosupresyjnych w przeszczepach wątroby, jednak stosowana sama jedynie bardzo nieznacznie przedłuża przeżycie przeszczepu. Nie jest ona hepatotoksyczna. Według niektórych autorów nie działa sama przedłużając na przeżycie przeszczepu wątroby (102, 103), według innych przedłuża jedynie przeciętnie do 29 dni (od 3 do 138) (123), przy czym histologicznie nie stwierdza się w przeszczepie objawów odrzucenia, zwierzęta padają zaś z powodu zapalenia płuc, nosówki, wgłobienia jelitowego. Inni autorzy donieśli, iż przy stosowaniu surowicy jako wyłącznego leczenia 50% psów przeżywało z przeszczepem wątroby 15 dni, a 30% 50 dni (143).

Z innych sposobów leczenia immunosupresyjnego należy wyliczyć napromienianie całego ciała promieniami X, stosowanie aktynomycyny C, napromienianie samego przeszczepu oraz kojarzenie tych metod z lekami, jak: imuran, sterydy i ALS. Wyniki tego rodzaju postępowania nie są zachęcające.

Należy powiedzieć, iż do chwili obecnej nie ma jeszcze ustalonego schematu leczenia immunosupresyjnego, który by pozwalał na osiągnięcie wyników, jakie obserwuje się po przeszczepach nerek.

Ciekawe jest, iż u psa po przeszczepieniu wątroby można przerwać leczenie immunosupresyjne po okresie kilku miesięcy i duży procent zwierząt nie odrzuca przeszczepów (144).

Wewnątrzwątrobowy zastój żółci jest charakterystycznym objawem odrzucania przeszczepu wątroby. Dodatkowo leczenie immunosupresyjne zwiększa zastój żółci. Obserwuje się zmniejszone wydzielania żółci oraz wzrost lepkości żółci. Środki żółciopędne podawane razem ze środkami immunosupresyjnymi wpływają dodatnio na czynność wątroby (14).

## 13.9. Metody podtrzymywania czynności ustrojowych w niewydolności wątroby

### 13.9.1. Problemy kliniczne

Ostra niewydolność wątroby występująca najczęściej w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby oraz znieczuleniu halotanem, a także niewydolność

w końcowym okresie marskości wątroby wymagają szybkiego zastosowania metod mających na celu podtrzymanie czynności życiowych chorego. W przypadku ostrej niewydolności z powodu martwicy części jej komórek działanie miałyby na celu uzupełnienie brakujących funkcji wątroby do chwili zatrzymania się procesu martwicy i rozpoczęcia regeneracji, jak również zapobieganie powikłaniom, a więc zaburzeniom hemostazy, równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej, zakażeniu, krwawieniu z przewodu pokarmowego, wodobrzuszu, zespołowi wątrobowo-nerkowemu, niewydolności oddechowej i śpiączce. W przypadku niewydolności u chorych w końcowym stadium marskości wątroby chodziłoby o podtrzymanie czynności wątrobowych do chwili przeszczepienia choremu innej wątroby.

Metody podtrzymywania czynności życiowych w przypadku niewydolności wątroby są bardzo niedoskonałe, co wynika głównie z nieznamości mechanizmu śpiączki i śmierci w niewydolności wątroby. Poza tym przebieg kliniczny niewydolności jest różny u różnych chorych, niektórzy chorzy ulegają wyzdrowieniu wbrew ocenie klinicznej, nawet przy płaskiej krzywej eeg. Wynika stąd różnorodność stosowanych metod mających na celu wyrównanie takich zaburzeń, jak: a) zatrucie amoniakiem pochodzącym głównie z białek przewodu pokarmowego albo z krwi przedostającej się do tego przewodu lub powstałym wskutek działania bakterii przewodu pokarmowego rozkładających mocznik, b) zasadowica i hipopotasemia, c) niedokrwienie mózgu i zmniejszony przepływ krwi przez mózg, d) zatrucie substancjami toksycznymi, jak aminy aromatyczne, fenole, itp., e) brak niektórych substancji, jak koenzym A, oraz gromadzenie się nieprawidłowych substancji neuroprzewodzących w mózgu, f) rozwój zakażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego oraz endotoksemie.

Metody leczenia stosowane w przypadkach niewydolności wątroby przebiegających klinicznie ze śpiączką wątrobową można podzielić na:

a) usuwające z ustroju i ograniczające wytwarzanie nadmiaru amoniaku (usuwanie treści z przewodu pokarmowego, podawanie antybiotyków ograniczających wzrost flory bakteryjnej jelita grubego, dieta niskobiałkowa, podawanie żywic wymiennych, zakwaszenie z podawaniem potasu, wycięcie jelita grubego),

b) przeciwdziałające niedokrwieniu mózgu (komora nadciśnieniowa, sztuczna wentylacja),

c) usuwające substancje toksyczne (wymienna transfuzja krwi lub plazmafereza, skrzyżowane krążenie z człowiekiem lub pawianem, pozaustrojowa perfuzja wątroby z użyciem wątroby świni, cielęcina, pawiana lub człowieka, przeszczepienie wątroby),

d) uzupełniające brakujące substancje enzymatyczne i neuroprzewodniki (koenzym A, L-dopa, metaraminol),

e) zwalczające zakażenie.

Poszczególne metody opracowywane doświadczalnie od strony patofizjologicznej oraz immunologicznej zostaną omówione szczegółowo.

### 13.9.2. Wymienna transfuzja krwi, plazmafereza

Wymienna transfuzja krwi wymaga przetoczenia 2—3-krotnego choremu 5—6 l jednoimiennnej krwi i upuszczenia podobnej objętości własnej krwi. Zaletą metody jest szybkie uzupełnienie brakujących osoczowych czynników krzepnięcia oraz płytek krwi, a także obniżenie poziomu bilirubiny w suro-

wicy. Wadą zaś jest trudność uzyskania odpowiednich ilości krwi zgodnej pod względem grup głównych i podgrup oraz wątpliwy efekt (8, 129).

W warunkach doświadczalnych wywołuje się wirusowe zapalenie wątroby u psów za pomocą adenowirusa psiego zapalenia wątroby (104). Model ten służy do badania metod postępowania w ostrej niewydolności wątroby, głównie wymiennej transfuzji krwi z użyciem krwi pochodzącej od osobników posiadających w surowicy przeciwciała przeciw wirusowi (103).

Plazmafereza polega na pobieraniu od osobnika chorego krwi, odwirowaniu elementów morfotycznych i podawaniu ich z powrotem wraz z osoczem konserwowanym, przy czym wymienia się co najmniej 40—60 l osocza. Zaletą jej jest dostarczanie ustrojowi brakujących czynników krzepnięcia, wadą niedostarczenie brakujących płytek krwi oraz żmudna technika (27, 56, 65).

### 13.9.3. Skrzyżowane krążenie z osobnikiem zdrowym

Celem tej metody jest stworzenie układu, w którym krew osobnika z niewydolną wątrobą mogłaby przepływać przez ustrój i wątrobę osobnika zdrowego. Próby tego typu wykonywano w warunkach doświadczalnych i klinicznych łącząc układ naczyniowy chorego z układem naczyniowym drugiego człowieka (105), szympansa (43) lub pawiana (62, 65). Technika skrzyżowanego krążenia z małpami polega na wymianie szympansovi lub pawianowi krwi na roztwór Ringera w hipotermii za pomocą aparatu płuco-serce, następnie wypełnieniu jego układu naczyniowego normotemiczną krwią zgodną grupowo z krwią osobnika chorego i dokonaniu skrzyżowanej perfuzji przez okres kilku godzin. Na wartość metody rzutują problemy grup krwi u małp i człowieka oraz związane z tym przypadki objawów nadostrego odrzucania kończące się śmiercią zwierzęcia. Większość pawianów ma krew grupy B lub AB, nigdy zaś 0.

W warunkach doświadczalnych najłatwiej jest wytworzyć model skrzyżowanego krążenia między dużymi zwierzętami, jak świnie (77) lub psy (45). Dla tego celu należy najpierw wykonać badanie zgodności głównych grup krwi, następnie próbę krzyżową, wreszcie wskazane jest dobranie osobników ze zgodnymi antygenami tkankowymi (pies DL-A, świnia SL-A). Najlepiej jest połączyć za pomocą kaniul silastykowych tętnice i żyły nerkowe. Obowiązuje stałe podawanie środków przeciwwkrzepowych, początkowo heparyny, a następnie dwukumarolu. Zwierzęta powinny mieć podobny ciężar. Skrzyżowane krążenie można utrzymać przez okres kilkunastu dni.

### 13.9.4. Całkowita wymiana krwi w hipotermii

Celem tej metody jest całkowite usunięcie krwi osobnika z niewydolnością wątroby, a wraz z nią substancji toksycznych odpowiedzialnych za śpiączkę. Technika ta wymaga wprowadzenia ustroju w stan hipotermii (20—25°), następnie wypłukania przy użyciu aparatu płuco-serce całej krwi, wprowadzając na jej miejsce płyn elektrolitowy z dodatkiem substancji koloidowych, a następnie wypełnienia łożyska naczyniowego normotemiczną krwią osobnika zdrowego. Technika całkowitego wypłukania krwi (total body wash-out) została opracowana na psach (71, 106) i zastosowana u ludzi (72, 73).

### 13.9.5. Pozaustrojowa perfuzja wątroby

Metoda ta polega na pozaustrojowym podłączeniu do układu naczyniowego człowieka lub zwierzęcia doświadczalnego z niewydolną wątrobą allo- lub ksenogenicznej wątroby pobranej od osobnika zdrowego. Przepływająca przez wątrobę krew ma ulegać oczyszczaniu z substancji toksycznych oraz spełniać prawidłowe czynności metaboliczne, których brak jest w ustroju osobnika z niewydolną wątrobą własną. W warunkach klinicznych używano do pozaustrojowej perfuzji wątroby świni (1, 16, 35, 41, 46, 107, 120, 154), cielęcia (12, 38, 61) lub małpy, głównie pawiana (4, 6, 7, 61). Najbardziej fizjologiczne byłoby oczywiście podłączenie wątroby pobranej ze zwłok ludzkich (2, 134), jednak jest ona rzadko dostępna.

Technicznie zabieg podłączenia pozaustrojowej wątroby polega na wprowadzeniu do dużej tętnicy osobnika z niewydolną wątrobą kaniuli, która połączona z drugiej strony z naczyniami izolowanej wątroby zaopatrywać będzie tę wątrobę w krew. Krew powinna wpływać zarówno do t. wątrobowej, jak i ż. wrotnej. Brak przepływu przez t. wątrobową prowadzi do zmniejszonego zużycia tlenu, ograniczenia wychwytywania mleczanów oraz zmniejszonej produkcji żółci przez pozaustrojową wątrobę (154). W celu utrzymania przepływu na wysokim poziomie (około 1 ml/g wątroby/min.) można użyć pompy, zaś dla zwiększenia podaży tlenu — utleniacza, najlepiej membranowego. Odpływ krwi z wątroby przez żyły wątrobowe i odcinek ż. głównej dolnej odbywa się siłą ciężkości do dużej żyły osobnika chorego poprzez szeroką kaniulę umieszczoną w tej żyły. W przypadku utrudnionego odpływu żylnego można włączyć w obwód pompę. Sama wątroba powinna być umieszczona w pojemniku, w którym temperatura będzie wynosić 38°.

Czynność pozaustrojowo perfundowanej wątroby ocenia się wielkością zużycia tlenu, wytwarzania żółci i stężenia bilirubiny w żółci, oczyszczania z bilirubiny, usuwania amoniaku oraz tworzenia albuminy. Zużycie tlenu wzrasta zwykle w ciągu pierwszej godziny, w miarę powrotu temperatury do 37°, później stopniowo obniża się. W pierwszych 2 godz. perfundowana wątroba zatrzymuje glukozę, w następnych godzinach dochodzi do nadmiernego uwalniania glukozy. Wydzielanie żółci stopniowo zmniejsza się, zmniejsza się również stężenie w niej bilirubiny. Stężenie w surowicy obniża się wybitnie. Również szybko usuwane są sole kwasów żółciowych.

Zasadniczym problemem obserwowanym w czasie perfuzji wątroby świni krwią człowieka zarówno w warunkach doświadczalnych, jak i klinicznych, są rozwijające się szybko procesy immunologiczne typu nadostrego odrzucenia. Mamy tu bowiem do czynienia z układem ksenogenicznym. Powoduje to, iż czynność takiej wątroby ustaje już po okresie 2—4 godz. Obserwuje się zatrzymanie w wątrobie znacznej liczby płytek krwi i leukocytów, co prowadzi do trombocytopenii i leukopenii obojętnochłonnej. Obniża się miano hemaglutynin i hemolizyn przeciw antygenom erytrocytów świni, a także miano leukoaglutynin. W ogromnej większości przypadków surowica ludzka nie zawiera cytotoksyn przeciw limfocytom świni. Dochodzi także do wyraźnego zatrzymania w perfundowanej wątrobie dopelniacza (113).

W badaniu immunofluorescencyjnym widoczne jest odkładanie się na powierzchni śródbłonna zatok wątroby immunoglobulin ludzkich IgG, IgM, C<sub>3</sub>, oraz śladowo fibrynogenu. Badanie w mikroskopie elektronowym wykazuje znaczne uszkodzenie komórek śródbłonna zatok wątroby oraz wypełnienie światła zatok agregatami płytek krwi (20). Podobne zmiany obser-

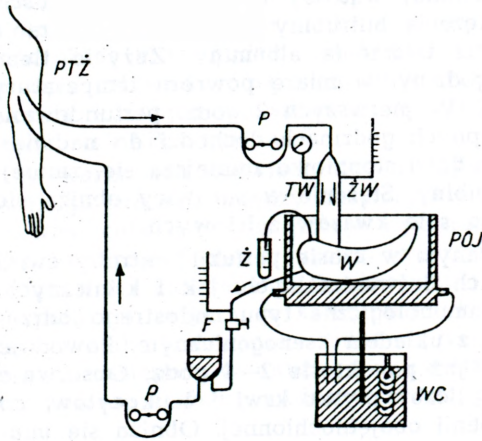
wowano na modelu doświadczalnym wątroby królika perfundowanej krwią psa (112) lub wątroby świni podłączonej do psa (54).

Pozaustrojową perfuzję wątroby należy wykonywać kilkakrotnie w odstępach 1—2-dniowych. Opisano przypadki kilkunastokrotnych perfuzji u jednego osobnika (8). W przypadku stosowania wątroby świni w surowicy osobnika chorego wzrasta miano heterohemaglutynin, leukoaglutynin, leukocytotoksyn oraz pojawiają się precypityny przeciw białkom osocza świni. Podwyższają się także miana izoprzeciwciał anty-A i anty-B. Ciekawe jest, iż po perfuzji wzrasta również miano wymienionych przeciwciał przeciw komórkom pawiana i makaka (8).

Poprawa profilu biochemicznego u osobnika poddanego perfuzji wątroby nie idzie w parze z poprawą stanu neurologicznego, natomiast zwiększenie poziomu wytwarzanych w wątrobie czynników krzepnięcia ma miejsce zwykle u osobników budzących się ze śpiączki.

### 13.9.6. Perfuzja wątroby pawiana

Obecnie najlepszym dostępnym narzędziem do perfuzji pozaustrojowej w przypadku niewydolności własnej wątroby jest wątroba pawiana. Wynika to ze stosunkowo nieznacznych różnic serologicznych między człowiekiem a pawianem. Stąd czynność wątroby pawiana perfundowanej krwią ludzką udaje się utrzymać na prawidłowym poziomie przez okres co najmniej kilkunastu godzin. Wiadomo, iż i inne narządy pawiana, przez które płynie krew człowieka, utrzymują przez długi czas swą czynność oraz że pawian może żyć po wymianie własnej krwi na krew ludzką do 4 dni (64). Krwinki czerwone



Ryc. 13.9. Schemat pozaustrojowej perfuzji wątroby świni, cielęcia, pawiana lub człowieka. PTŻ — przetoka tętniczo-żylna, P — pompa, TW — tętnica wątrobowa, ZW — żyła wrotna, Z — żółć, W — wątroba, POJ — pojemnik z podwójnymi ścianami, między którymi krąży płyn o temp. 40°, WC — wymiennik ciepły, F — filtr.

pawianów zawierają substancje antygenowe grupy A i B. Pawiany mają więc krew grupy A i AB, nie mają natomiast krwi grupy 0. Krwinki czerwone pawiana nie są aglutynowane przez surowicę anty-A ani anty-B. Do oznaczania ich grupy krwi używa się śliny.

W surowicy krwi człowieka mogą znajdować się przeciwciała przeciw substancjom antygenowym krwinek pawiana A i B, oraz heteroaglutyniny przeciw krwinkom pawiana. Dobierając wątrobę pawiana do perfuzji krwią

ludzką najlepiej jest, jeśli grupy krwi biorcy i dawcy są B lub AB, a miano heteroaglutynin jest niskie (53).

Technika perfuzji wątroby pawiana jest podobna do stosowanej przy perfuzji wątroby świni lub cielęcia. Wątroba jest pobierana od zwierząt o ciężarze 18—27 kg, wprowadzana w stan hipotermii, podłączana do naczyń biorcy i perfundowana przez okres 13—16 godz. (17). Całkowita objętość krwi, która przepływa przez wątrobę przez ten okres, sięga 300 l. Czynność wątroby w tym okresie jest sprawna. Stwierdza się jedynie nieznaczny, w porównaniu z perfuzją przez wątrobę innych gatunków, spadek poziomu płytek krwi. Przepływ krwi utrzymuje się na wysokim poziomie, w granicach 1 ml/g/min., aktywność transaminaz podnosi się jedynie nieznacznie, żółć wydziela się w znacznej ilości (61). Perfuzję wątroby pawiana można wykonywać kilkakrotnie.

Należy jednak pamiętać, iż po 7—15 dniach miano hemaglutynin przeciw krwinkom pawiana wzrasta w surowicy krwi ludzkiej do 1/512—1/2048, limfocytotoksyn do 1/64—1/1024, nie pojawiają się natomiast przeciwciała przeciw białkom osocza pawiana (4).

Badanie histologiczne wątrób pawiana perfundowanych krwią ludzką przez okres 24 godz. wykazuje przede wszystkim zastój żółci w zrazikach, a następnie nacieczenia limfocytarne w przestrzeniach wrotnych. Ma to miejsce głównie wówczas, gdy nie występuje zgodność grup AB0 między dawcą i biorcą.

### 13.9.7. Inne metody podtrzymywania funkcji w niewydolności wątroby

Niewydolności wątroby towarzyszy często niewydolność nerek, co przebiega pod postacią tzw. zespołu wątrobowo-nerkowego. W tej sytuacji można wykonywać jednoczesną perfuzję wątroby pawiana oraz hemodializę. Przy zastosowaniu tej metody obserwuje się poprawę czynności wątroby, hemostazy, równowagi kwasowo-zasadowej oraz zmniejszenie zaburzeń wodno-elektrolitowych i azotemii (9).

Próbuje się także metody tzw. podwójnej hemodializy polegającej na dializowaniu krwi osobnika chorego i zdrowego tego samego lub innego gatunku do wspólnego płynu dializacyjnego. Krew osobnika z niewydolną wątrobą jest oddzielona od krwi osobnika zdrowego błoną dializacyjną, warstwą płynu dializacyjnego — drugą błoną dializacyjną (63).

Niektórzy autorzy (108, 133) próbowali perfuzji przez skrawki wątroby lub zawiesinę izolowanych komórek wątroby. Cienkie skrawki o grubości 0,2—2,0 mm, mogące odżywiać się drogą dyfuzji, pozostają metabolicznie aktywne, jeśli umieścić je na perforowanych płytkach plastikowych wirujących w cylindrach, przez które przepływa krew.

Heterotopowe i ortotopowe przeszczepianie wątroby wykonywano w przypadkach ostrej niewydolności zarówno w warunkach doświadczalnych (75), jak i klinicznych (65).

### Piśmiennictwo

1. Abouna G. M.: *Lancet*, 1968, 2, 1216. — 2. Abouna G. M., Serrou B., Boehmig H. G., Martineau G.: *Lancet*, 1970, 2, 391. — 3. Abouna G. M., Aldrete J. A., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1971, 69, 419. — 4. Abouna G. M., Amemiya H., Fisher L. McA., Still W. J.,

Porter K. A., Costa G., Hume D. M.: *Transpl. Proc.*, 1971, 3, 1589. — 5. Abouna G. M.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, 134, 658. — 6. Abouna G. M., Fisher L. McA., Still W. J., Hume D. M.: *Brit. Med. J.*, 1972, 1, 23. — 7. Abouna G. M., Cook J. S., Fisher L. McA., Still W. J., Costa G., Hume D. M.: *Surgery*, 1972, 71, 537. — 8. Abouna G. M., Fischer L. McA., Porter K. A., Andres G.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1973, 137, 741. — 9. Abouna G. M.: *Surgery*, 1973, 73, 541. — 10. Alican F., Hardy J. D.: *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 368.

11. Alican F., Hardy J. D.: *Surg. Forum*, 1969, 20, 365. — 12. Battersby C., Balderston G., Cranitch B., Burnett W.: *Austr. N. Z. J. Surg.*, 1971, 40, 302. — 13. Beaudoin J. G., Slapak M., Phillips M. J., Chandrasekaran A. K., MacLean L. D.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1970, 130, 622. — 14. Bell P., Homatas J., MacSween R., Brettschneider L.: *Surg. Forum*, 1969, 20, 295. — 15. Belzer F. O., May R., Berry M. N., Lee J. C.: *Surg. Res.*, 1970, 10, 55. — 16. Bertrand L., Romieu C., Pujol H., Miesel M., Soll assol C.: *Presse méd.*, 1968, 76, 2459. — 17. Birnbaum D., Soyer T., Eiseman B.: *Surgery*, 1972, 72, 722. — 18. Boeckl O., Hell E., Zimmermann G., Fitzga H., Jecel P., Gibitz H. J.: *Z. ges. exp. Med.*, 1971, 156, 67. — 19. Bowes J. B., Hinchliffe A., Dent D., Palmer D. B., Peacock J. H.: *Europ. Surg. Res.*, 1973, 5, 21. — 20. Borowicz J., Danielewicz A.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 83.

21. Brettschneider L., Dalozé P. M., Huguet C., Groth C. G., Kashiwagi N., Hutchinson D. E., Starzl Th. E.: *Surg. Forum*, 1967, 18, 112. — 22. Brettschneider L., Kollf J., Smith G. V., Martin A., Taylor P., Starzl Th. E.: *Surg. Forum*, 1968, 19. — 23. Brettschneider L., Dalozé P. M., Huguet C., Porter K. A., Groth C. G., Kashiwagi N., Hutchinson D. E., Starzl Th. E.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1968, 126, 270. — 24. Brettschneider L., Tong J. L., Boose D. S., Dalozé P. M., Smith G. V., Huguet C., Blanchard H., Groth C. G., Starzl Th. E.: *Arch. Surg.*, 1968, 97, 313. — 25. Brettschneider L., Bell P. R. F., Martin A. J., Tarr J. S., Taylor P. D., Starzl Th. E.: *Transpl. Proc.*, 1969, 1, 132. — 26. Buckberg G. D., Ono H., Joseph W. L., Tocornal J. A., Fonkalsrud E. W., Longmire W. P.: *Surgery*, 1968, 63, 446. — 27. Buckner C. D., Clift R. A., Vowler W., Donohue D., Burnell J. M., Saunders F. C., Thomas E. D.: *Arch. Int. Med.*, 1973, 132, 487. — 28. Burnell J. M., Runge C., Saunders F. C., Thomas E. D., Vowler W.: *Arch. Int. Med.*, 1973, 132, 493. — 29. Calne R. Y., White H. J. O., Hernertson B. M.: *Brit. Med. J.*, 1967, 4, 645. — 30. Calne R. Y., Yofia D. E., White H. J. O., Maginn R. R.: *Brit. J. Surg.*, 1968, 55, 203.

31. Calne R. Y., Dunn D. C., Herbertson B. M., Gordon E. M., Bitter-Suerman H.: *Brit. Med. J.*, 1972, 4, 142. — 32. Chalstery L. J., Parbhoo S. P., Tappin A., Baker G. J., Gracey L. R. H., Mullen P. A., Lester R.: *Brit. J. Surg.*, 1971, 58, 585. — 33. Chandler J. G., Villar H., Lee S.: *Surgery*, 1972, 71, 807. — 34. Chavez-Peon F., Malt, R. A.: *Arch. Surg.*, 1971, 102, 521. — 35. Chevrel J. P., Opolon P., Thomas M., Smajda M., Apoil A., Hadchouel P., Caroli J.: *Arch. Fr. Mal. App. Digestif.*, 1969, 58, 637. — 36. Child C. G., III, Barr D., Holswade G. R., Harrison C. S.: *Ann. Surg.*, 1953, 138, 600. — 37. Chomette G., Perie G., Auriol M., Delcourt A., Brocheriou C., Hammou J.-C., Gorin J. P., Clot J. P., Garnier H.: *Ann. Chir.*, 1971, 25, 195. — 38. Condon R. E., Bombeck C. T., Steigman F.: *Amer. J. Surg.*, 1970, 119, 147. — 39. Dalozé P. M., Auguet C., Porter K. A., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1968, 64, 934. — 40. Dent D. M., Hickman R., Uys C. J., Saunders S., Terblanche J.: *Brit. J. Surg.*, 1971, 58, 407.

41. McDermott W. V., Norman J. C.: *Transpl. Proc.*, 1971, 3, 1509. — 42. Dionigi R., Alexander J. W.: *Transplantation*, 1970, 9, 77. — 43. MacDonell R. C., Patterson J. H., Zwiren G. T., Seigler H. F., Metzgar R. S., Caplan D. B.: *J. Pediatr.*, 1973, 82, 591. — 44. Draz S., Minami R., Byfield J., Fonkalsrud E. W.: *Surgery*, 1971, 70, 446. — 45. Eg-dahl R. H.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 182, 454. — 46. Eisman B., Liem D. S., Raffucci F.: *Ann. Surg.*, 1965, 162, 329. — 47. Farkouh E. F., Daniel A. M., Beaudoin J. G., MacLean L. D.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1971, 132, 932. — 48. Flock A., Gillquist J.: *Acta Chir. Scand.*, 1970, 136, 405. — 49. Fonkalsrud E. W., Ono H., Shaley O. A., Longmire W. P.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1967, 125, 319. — 50. Galmarini D., Vercesi G., Fassati L. R., Montemango M., Tarenzi L., Belfagna B., Purcirelli C., Pisani F., Pucci C., Farina L.: *Europ. Surg. Res.*, 1971, 3, 340.

51. Galss K., Palmerio C., Fine J.: *Surgery*, 1969, 66, 709. — 52. Garnier H., Clot



- J. P., Bertnand M., Campez P.: *C. R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 5621. — 53. Gayle W. E., Williams G. M., Hume D. M.: *Surg. Forum*, 1969, 20, 354. — 54. Giles G. R., Boehmig H. J., Lilly J., Ammemiya H., Takagi H., Coburg A. J., Hathaway W. E., Wilson C. B., Starzl T. E.: *Transpl. Proc.*, 1970, 2, 522. — 55. Goodrich E. O., Welch H. F., Nelson J. A., Beecher T. S., Welch S.: *Surgery*, 1956, 39, 244. — 56. Haapanen E., Tiula E.: *Scand. J. Gastroenter.*, 1972, 7, 75. — 57. Hagihara P., Absolon K.: *Surgery*, 1964, 119, 1297. — 58. Halliday P., Bookallil M. J., Gaudry P. L.: *Austr. N. Z. J. Surg.*, 1971, 40, 374. — 59. Van der Heyde M. N., Vink M., Stol H.: *Arch. Chir. Neerl.*, 1966, 18, 293. — 60. Van der Heyde M. N., Schalm L., Vink M.: *Transplantation*, 1967, 5, 78.
61. Hickman R., Parker J. R., Saunders S. J., Goodwin N. E., Terbalnche J.: *Brit. J. Surg.*, 1972, 59, 881. — 62. Hollander D., Klebanoff G., Osteen R. T.: *J.A.M.A.*, 1971, 218. — 63. Huguet Cl., Opolon P., Hadchouel P.: *Surg. Forum*, 1972, 23, 344. — 64. Hume D. M., Gayle W. E., Williams G. M.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1969, 128, 495. — 65. Hume D. M., Mendez G., Gayle W. E., Smith D. H., Abouna G. M., Lee H. M.: *Transplant. Proc.*, 1971, 3, 1525. — 66. Iwatsuki S., Popovtzer M. M., Corman J. L., Ishikiwa M., Putnam Ch. W., Katz F. H., Starzl Th. E.: *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1155. — 67. Joseph W. L., Fonlasrud E. W., Longmire W. P.: *J. Surg. Res.*, 1968, 8, 367. — 68. Kashiwagi N., Groth C. G., Brettschneider L., Guptill J., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1968, 63, 247. — 69. Kashiwagi N., Porter K. A., Penn I., Brettschneider L., Starzl Th. E.: *Surg. Forum*, 1969, 20, 374. — 70. Kaulla von K. N., Kaye H., von Kaulla E., Marchioro T. L., Starzl Th. E.: *Arch. Surg.*, 1966, 92, 71.
71. Klebanoff G., Phillips J.: *Cryobiology*, 1969, 6, 121. — 72. Klebanoff G., Hollander D., Cosimi B., Stanford W., Kemmerer W. T.: *J. Surg. Res.*, 1972, 12, 1. — 73. Klebanoff G.: *Amer. J. Gastroent.*, 1973, 60, 105. — 74. Kort W. J., Wolff E. D., Eastham W. N.: *Transplantation*, 1971, 12, 415. — 75. Kuster G. G. R., Woods J. E.: *Ann. Surg.*, 1972, 176, 732. — 76. Lambotte L.: *Surgery*, 1973, 74, 509. — 77. Laplace J. P.: *J. Physiol.*, 1972, 64, 165. — 78. Launois B., Corman J. L., Porter K. A., Ryerson Th., Bostrom S., Gustafsson A., Groth C. G., Starzl Th. E.: *Surg. Forum*, 1972, 23, 338. — 79. Lavarrello R. J., Kinne D. W., Kim D. K., Huvos A. G., Fortner J. G.: *Arch. Surg.*, 1973, 107, 878. — 80. Lee S., Eaginton I. S., Orloff M. J.: *Surg. Forum*, 1968, 19, 360.
81. Lee S., Edginton T. S.: *Liver transplantation in the rat. Surg. Forum*, 1966, 17, 220. — 82. Lee S., Charters A. C., Chandler J. G., Orloff M. J.: *Transplantation*, 1973, 16, 664. — 83. Lempinen M., Salmenkivi K., Sivula A.: *Acta Chir. Scand.*, 1971, 137, 265. — 84. Lempinen M., Sivula A., Collan Y.: *Ann. Chir. Gyneac. Fenn.*, 1973, 62, 219. — 85. Lie T. S., Totovic V., Lagace R., Ottersky G., Lee K. S., Bohmer F., Last R.: *Res. exp. Med.*, 1973, 160, 122. — 86. Little J. H., Cooper Ph., Saewat A., Waisman J., Fonkalsrud E. W.: *J. Surg. Res.*, 1973, 14, 221. — 87. Loisanse D., Danan S., Sarton M. Th.: *J. Chir.* 1971, 102, 113. — 88. Lorentz W., Hell E., Boeckl O., Reimann H. J., Zimmermann G., Seidel W., Laszcz M., Ublig R.: *Europ. Surg. Res.*, 1973, 5, 11. — 89. Maki T., Slapak M.: *Brit. J. Surg.*, 1974, 61, 33. — 90. Maki T., Blackburn G. L., Slapak M., Mc Dermott W. V.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1973, 136, 951.
91. Marchioro T. L., Huntley R. T., Waddell W. R., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1963, 54, 900. — 92. Marchioro T. L., Porter K. A., Dckinson T. C., Faris T. D., Starzl T. E.: *Surgery*, 1965, 121, 17. — 93. Marchioro T. L., Porter K. A., Dickinson T. C.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, 121, 17. — 94. Marchioro T. L., Porter K. A., Brown B. I.: *Surgery*, 1967, 61, 723. — 95. Marchioro T. L., Hougie C., Ragde H., Epstein R. B., Thomas E. D.: *Science*, 1969, 163, 188. — 96. Mazzone G., DiMartino C., Maizza M., Demolonti A., Valli A., Gentili B.: *Amer. J. Surg.*, 1973, 125, 300. — 97. Mehrez J. C., Nasbeth D. C., Kekis B. P., Apostolou K., Gottlieb L. S., Deterling R. A.: *Amer. Surg.*, 1964, 159, 416. — 98. Mikaeloff P., Kestens P. J., Dureau G., Rassat J. P., Haxhe J. J., Alexandre G.: *Mem. Acad. Chir. (Paris)*, 1965, 91, 711. — 99. Millard P. R., Herbertson B. M., Calne R. Y.: *Transplant. Proc.*, 1971, 3, 505. — 100. Mito M., Ackroyd F. W., Corelli V. H., Eyskens E.: *Ann. Surg.*, 1967, 165, 20.
101. Moore F. D., Wheeler H. B., Demissianos H. V., Smith L. L.: *Ann. Surg.*, 1960, 152, 374. — 102. Moreaux J., Huguet Cl., Huguier M., Martin E., Bloch P.: *Nouv. Presse Méd.*, 1972, 1, 338. — 103. Morris Th. Q., Gocke D. J., Macarol V., Sardi G. F., Bradley S. E.: *Gastroenterology*, 1971, 61, 885. — 104. Morris Th. Q., Gocke D. J.: *Proc. Soc.*

- exp. Biol. Med., 1972, 139, 32. — 105. Muller J. M., Guignier M., Motin J., Paliard P., Debru J. L.: *Ann. Med. Interne*, 1971, 122, 581. — 106. Neely W. A., Turner M. D., Haining J. L.: *Surgery*, 1963, 54, 244. — 107. Nielubowicz J., Kassur B., Orłowski T., Olszewski W., Rowiński W., Polański J., Łukasiewicz H.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 71. — 108. Nose Y., Mikami J., Kasai Y., Sasaki E., Agishi T. K., Jojo Y.: *Trans. amer. Soc. artif. int. Organs*, 1963, 9, 358. — 109. Olszewski W., Szyfelbejn St., Nielubowicz J.: *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 3. — 110. Olszewski W., Polański J., Sawicki Z., Machowski Z., Muszyński M., Zawadzki A.: *Pol. Przeg. Chir.*, 1972, 44, 95.
111. Olszewski W., Rosnowska M.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 161. — 112. Olszewski W., Łukasiewicz H.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 113. — 113. Olszewski W., Łukasiewicz H.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 123. — 114. Olszewski W., Borowicz J.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 153. — 115. Olszewski W., Polański J., Sawicki Z., Machowski Z., Nielubowicz J.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 147. — 116. Olszewski W., Borowicz J., Olszewska K.: *Act. Med. Pol.*, w druku. — 117. Otte J. B., Lambotte L., Squifflet J. P., Moraiu M., Kestens P. J.: *Europ. Surg. Res.*, 1973, 5, 273. — 118. Pappas G., Palmer W. M., Martineau G. L., Penn I., Halgrimson Ch. G., Groth C. G., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1971, 70, 872. — 119. Paquet K. J., Wessel W.: *Europ. Surg. Res.*, 1972, 4, 18. — 120. Parbhoo S. P., Chalstrey L., Ajdukiewicz A. B., James I. M., Hillenbrand P., Kennedy J.: *Brit. J. Surg.*, 1971, 58, 746.
121. Pechet L., Groth C. G., Dalzce P. M.: *J. Lab. clin. Med.*, 1969, 73, 91. — 122. Picache R. S., Kapur B. M. L., Starzl Th. E.: *Surgery*, 1970, 67, 319. — 123. Pichlmayer R., Brendel W., Mikoaeloff Ph., Wiebecke B., Rassat J. P.: W: *Advance in transplantation* (Dausset J., Hamburger J. ed.), Munksgaard, Kopenhaga 1968, 147. — 124. Pouyet M., Berard Ph., Lerat J. L., Baulieux J., Badae G., Cret R.: *Ann. Chir.*, 1971, 25, 271. — 125. Price J. B., Voorhees A. B., Britton R. C., *Surgery*, 1967, 62, 195. — 126. Rangel D. M., Bruckner W. L., Byfield J. E., Adomian G. E., Dinbar A., Fonkalsrud E. W.: *Arch. Surg.*, 1970, 100, 284. — 127. Ranson J. H. C., Garcia-Moran M., Becker F. F., Localio S. A.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, 135, 769. — 128. Ranson J. H., Rapaport F. T., Cannon F. D., Feerebee J. W., Localio S. A.: *Surg. Forum*, 1972, 23, 340. — 129. Redeker A. G., Yamahiro H. S.: *Lancet*, 1973, 1, 3. — 130. Rowiński W., Olszewski W., Szmidi J., Polański J., Łukasiewicz H., Brühl A., Żytkowski L., Nielubowicz J.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 167.
131. Schalm L.: *Arch. chir. neerl.*, 1966, 18, 283. — 132. Schalm S. W., Terpstra J. L., Drayer B., van den Berg C., Velkamp J. J.: *Transplantation*, 1969, 8, 877. — 133. Schroeder E. T., Eich R. H., Smulyan H.: *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 186. — 134. Sen P. K., Bhalerao R. A., Parulkar G. P., Samsi A. B., Shah B. K., Klinare S. G.: *Surgery*, 1966, 59, 774. — 135. Shorter R. C., Kuster G., Dawson B., Hallenback G. A.: w *Advances in transplantation*, Munksgaard, Kopenhaga 1968, 647. — 136. Sicular A., Paronetto F., Kark A. E., Dreiling D. A., Burrows L., Popper H.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1963, 112, 760. — 137. Sokolowski J., Olszewski W.: *Pol. Przeg. Chir.*, 1970, 42, 24. — 138. Soyer T., Lempinen M., Eiseman B.: *Ann. Surg.*, 1973, 177, 393. — 139. Spilg H., Uys C. J., Hickman R., Saunders S. J., Terblanche J.: *Transplantation*, 1970, 11, 4, 57. — 140. Spilg H., Uys C. J., Hickman R., Saunders S. J., Terblanche J.: *Brit. J. Surg.*, 1972, 59, 273.
141. Starzl Th. E., Kaupp H. A., Brock D. R., J. W., Moss W. T.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1961, 112, 135. — 142. Starzl Th. E., Marchioro T. L., Porter K. A., Taylor P. D.: *Surgery*, 1965, 58, 131. — 143. Starzl Th. E., Marchioro T. L., Porter K. A., Iwasaki Y., Cerilli J.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 1967, 124, 301. — 144. Starzl Th. E., Putman C. W.: *Experience in hepatic transplantation*. Saunders. Filadelfia 1968, 186. — 145. Starzl Th. E., Corman J., Groth C. G., Halgrimson Ch. G., Penn I., Putman Ch. W., Schortler G., Gustafsson A.: *Transpl. Proc.*, 1972, 4, 759. — 146. Strumple J. R., Hussey C. V., Ellison E. H.: *Amer. J. Surg.*, 1966, 111, 862. — 147. Stuart F. D., Torres E., Hester W. J., Dammin G. J., Moore F. D.: *Ann. Surg.*, 1967, 165, 325. — 148. MacSween R. N. M.: *Arch. Path.*, 1969, 88, 166. — 149. Terblanche J., Peacock J. H., Bowes J.: *J. Surg. Res.*, 1968, 8, 151. — 150. Terblanche J., Hickman R., Shippel R. M., Dent D. M., Spilg H., Immeman E. J., DuToit E., Saunders S. J.: *Transpl. Proc.*, 1973, 5, 749.
151. Thomford N. R., Shorter R. G., Hallenbeck G. A.: *Arch. Surg.*, 1965, 90, 527. — 152. Totovic V., Lagace R., Busselberg E., Lie T. S., Yamamoto T.: *Res. exp. Med.*,

1972, 158, 129. — 153. *Veith F. J., Dougherty J. C., Altai L., Gliedman M. L.*: *Transpl. Proc.*, 1969, 1, 808. — 154. *Winkler K., Juul-Nielsen J., Iversen K., Hansen R., Schmidt A., Tygstrup N.*: *Scand. J. Gastroent.*, 1971, supl. 9, 139. — 155. *Wexler M. J., Farkouh E. F., Farrer P.*: *Surg. Forum*, 1970, 21, 345. — 156. *Wexler M., Slapak M., Mizumoto R.*: *Arch. Surg.*, 1970, 101, 267.