

УДК 616.36–089.843+616.14–089.844

О.Г. Котенко, А.О. Матвієнків, М.С. Григорян, А.А. Мініч, І.О. Котенко,
О.С. Михайлюк

Такролімус-асоційований синдром синусоїдальної обструкції після трансплантації частини печінки від живого родинного донора

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.2(79):99-104; doi 10.15574/PS.2023.79.99

For citation: Kotenko OG, Matvienkiv AO, Hryhorian MS, Minich AA, Kotenko IO, Mykhailiuk OS. (2023). Tacrolimus-associated sinus obstruction syndrome after liver transplantation from a living related donor. Paediatric Surgery (Ukraine). 2 (79): 99-104. doi: 10.15574/PS.2023.79.99.

Синдром синусоїдальної обструкції (*Sinusoidal obstruction syndrome* – далі SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, проявляється облітеруючим запаленням термінальних печінкових вен. Характеризується гепатомегалією, болем у правому верхньому квадранті, жовтяницею та асцитом, найчастіше виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та на тлі застосування препаратів платини. У світовій літературі також зафіксовані випадки розвитку SOS у пацієнтів після трансплантації солідних органів (легень, підшлункової залози, печінки). Випадки розвитку SOS після трансплантації солідних органів є рідкісними, а після пересадки частки печінки від живого родинного донора – поодинокими та маловивченими. Діагноз встановлюється на основі клінічних ознак, інструментально (за даними ультразвукового дослідження та радіологічних методів досліджень) і на основі морфологічного дослідження біоптату печінки. Повідомлялося, що такролімус є збудником, який потенційно відіграє роль у патофізіологічному механізмі виникнення SOS.

Мета – вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний випадок. Наведено випадок SOS після трансплантації частини печінки від живого родинного донора, пов'язаний з токсичною дією такролімусу пролонгованої дії («Енварсус»). У 55-річного чоловіка після трансплантації частки печінки від живого родинного донора зафіксовано високі концентрації такролімусу в крові, пов'язані з неконтрольованим застосуванням препарату. За результатами проведення ряду лабораторних та інструментальних методів дослідження у зв'язку з появою масивного асциту встановлено діагноз SOS. Виключивши інші можливі сприятливі фактори, у тому числі гострий криз відторгнення, зроблено висновок, що такролімус пролонгованої дії («Енварсус») є причиною SOS.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром синусоїдальної обструкції (SOS), такролімус, трансплантація печінки.

Tacrolimus-associated sinus obstruction syndrome after liver transplantation from a living related donor

O.G. Kotenko, A.O. Matvienkiv, M.S. Hryhorian, A.A. Minich, I.O. Kotenko, O.S. Mykhailiuk

Medical Centre «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), previously known as hepatic veno-occlusive disease, is manifested by obliterating inflammation of the terminal hepatic veins, characterized by hepatomegaly, right upper quadrant pain, jaundice and ascites, and most often occurs in patients after hematopoietic stem cell transplantation and usually in those who received platinum drugs. Cases of SOS development in patients after transplantation of solid organs (lungs, pancreas, liver) are also recorded in the world literature. Cases of the development of SOS after transplantation of solid organs are rare, and after transplantation of the liver lobe from a living family donor – isolated and poorly studied. The

Клінічний випадок

diagnosis is established on the basis of clinical signs, imaging techniques (according to ultrasound and radiological research methods), histological study of a liver biopsy. Tacrolimus has been reported to be a causative agent that potentially plays a role in the pathophysiological mechanism of SOS.

Purpose – to study the relationship between prolonged-release tacrolimus and the development of sinusoidal obstruction syndrome in patients after living donor liver transplantation.

Clinical case. In this article, we present a case of SOS after living donor liver transplantation, which was associated with the toxic effect of prolonged-release tacrolimus («Envarsus»). In a 55-year-old man, after living donor liver transplantation, high concentrations of tacrolimus in the blood associated with uncontrolled drug intake were recorded. When carrying out a number of laboratory and instrumental research methods in connection with the appearance of massive ascites, the diagnosis of SOS was established. After excluding other possible contributing factors, including an acute rejection crisis, it was concluded that long-acting tacrolimus («Envarsus») was the cause of SOS.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: sinusoidal obstruction syndrome (SOS), tacrolimus, liver transplantation.

Вступ

Синдром синусоїдальної обструкції (SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, є рідкісним розладом з унікальним етіопатогенезом токсичного ураження печінкових синусоїдів, що викликає прогресуючу фіброзну облітерацію термінальних печінкових вен. Болісна гепатомегалія, асцит і жовтяниця є типовими симптомами SOS [1]. Загалом SOS є життєзагрозливим ускладненням, за якого у 16–50% пацієнтів може розвинутися тяжка печінкова недостатність із високим ризиком смертності. Тяжкий SOS призводить до смерті приблизно у 84–90% пацієнтів [1,8]. Цей синдром найчастіше виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і на тлі застосування препаратів платини. Повідомлялося про обмежену кількість випадків SOS після трансплантації нирок, легенів, підшлункової залози та печінки [1,2]. SOS після трансплантації печінки є надзвичайно рідкісним ускладненням і терапія азатіоприном або гостре відторгнення вважається найпоширенішою етіологією [6,7]. Такролімус може бути іншим можливим і рідкісним патогенним агентом, оскільки він має потенційну цитотоксичність для ендотеліальних клітин і прискорює їх дисрегуляцію [2,4].

Нижче наведено випадок SOS після трансплантації печінки, причиною якого, виключивши інші можливі сприятливі фактори, стали високі концентрації такролімусу пролонгованої дії («Енварсус») у сироватці крові пацієнта.

Мета дослідження – вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Клінічний випадок

Чоловік віком 55 років із 2012 р. хворіє на гепатит С, 3 роки тому виявлено новоутворення печінки. З 2018 р. виконано 2 сеанси трансартеріальної хіміо-емболізації частки печінки та 1 сеанс радіочастотної абляції. Приймав сорафеніб з 04.03.2022. Звернувся для проведення трансплантації печінки до МЦ «Універсальна клініка «Оберіг».

Діагноз: Гепатоцелюлярна карцинома печінки з мультифокальним білобарним ураженням печінки, згідно з класифікацією TNM видання №8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition): pT3N0M0, стадія III-A, клінічна група 2, на тлі цирозу печінки вірусної етіології (за результатами дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено), клас В за Чайлдс-П'ю. Синдром портальної гіпертензії у стадії декомпенсації. Спленомегалія, гіперспленізм II ст. Варикозне розширення вен стравоходу I ст. Пацієнта обстежено амбулаторно в повному обсязі і заплановано проведення ортотопічної трансплантації правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора (доньки) 26.04.2022.

Патоморфологічний висновок: За результатами морфологічного та імуногістохімічного дослідження препарату тотальної гепатектомії (з наступною трансплантацією правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора (доньки) – мультифокальна помірно диференційована гепатоцелюлярна аденокарцинома в препараті печінки на тлі портального цирозу печінки вірусної етіології (при ПЛР-дослідженні копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено) без ознак інвазії в кровеносні, лімфатичні судини, без ознак периневральної інвазії. Класифікації TNM видання №8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer

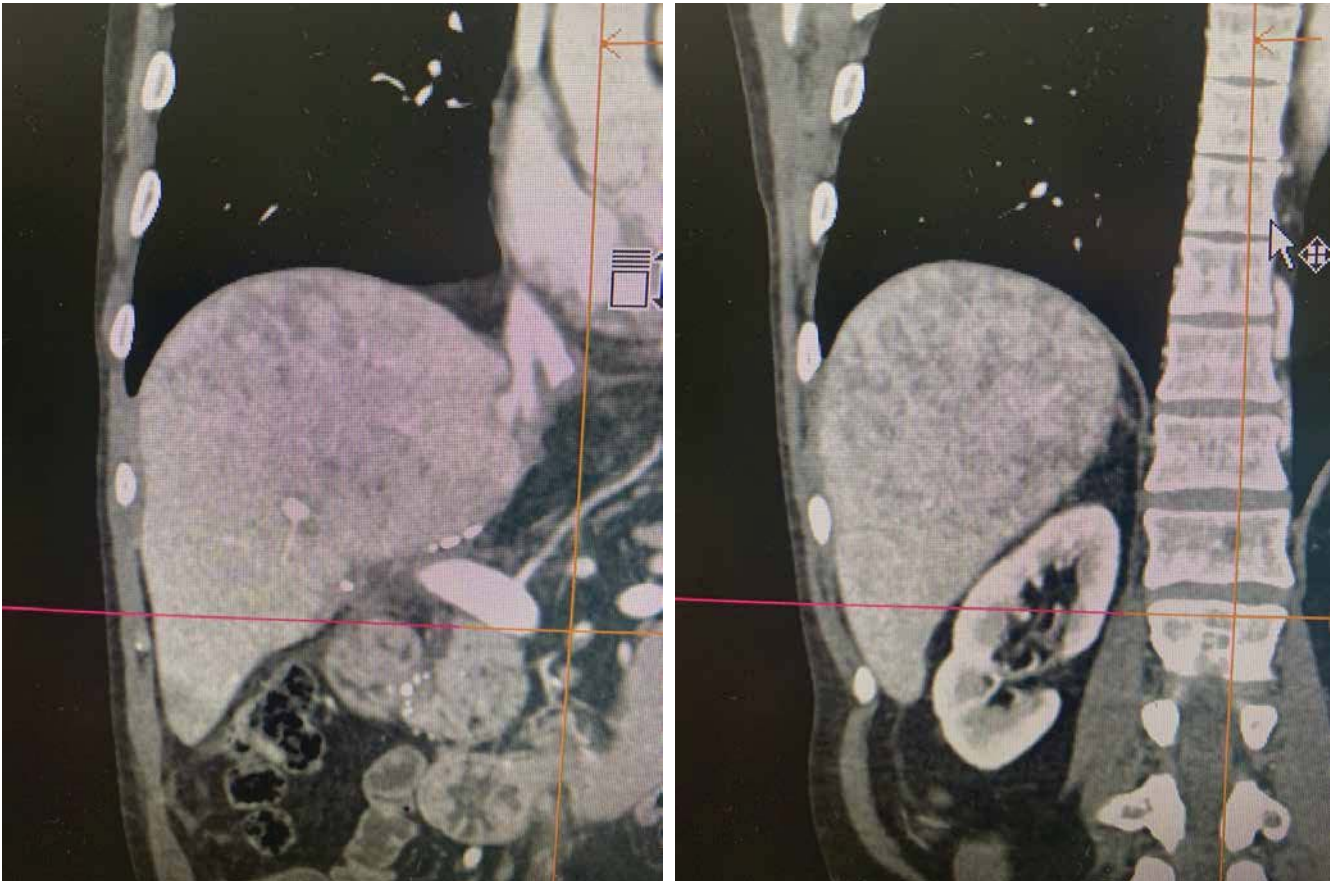


Рис. 1. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини: гіподенсивні ділянки паренхіми в дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату печінки

Staging Manual 8th edition): TNM: pT3a pNx cM0 L0 V0 Pn 0 G2 R0.

26.04.2022 виконано операцію ортотопічної трансплантації правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора. Послідовно накладено анастомози між правою печінковою веною графта і культею правої печінкової вени реципієнта, серединною печінковою веною графта і устям серединної та лівої печінкових вен реципієнта через аутовенозну вставку з біфуркації ворітної вени реципієнта за типом «бумеранг». Накладено анастомоз за типом «кінець у кінець» між ворітною веною реципієнта та правою дольовою гілкою ворітної вени графта неперервним швом нитками Prolen 6/0. Ретроградне заповнення печінки. Відновлення портального кровотоку. Накладено анастомоз між правою власною печінковою артерією реципієнта і правою печінковою артерією графта одиничними вузловими швами, нитками Prolen 8/0. Враховуючи анатомічні характеристики холедоха реципієнта і структуру жовчних протоків графта, прийнято рішення виконати біліарну реконструкцію за типом «duct to duct» (накладено анастомоз між правою печінковою жовчною протокою трансплантату печінки та загальною жовчною

протокою реципієнта) на зовнішньому стенті, вузловими одиничними швами, ниткою PDS 5/0.

У післяопераційному періоді на 8-му добу виявлено ускладнення – правобічний ексудативний плеврит. 04.05.2022 проведено дренування плевральної порожнини під контролем ультразвукового дослідження. Дренажі черевної і плевральної порожнини видалено на 10–14-ту післяопераційну добу, післяопераційна рана заживала первинним натягом. Холангіостома задовільно функціонувала – дебіт жовчі за добу 400–500 мл (поверталась в повному об'ємі в мікроеностому). Пацієнта в задовільному стані виписано на 19-ту добу після проведення трансплантації. Призначено таку імуносупресивну терапію:

1. Такролімус пролонгованої дії (препарат «Енварсус»): по 4 мг 1 раз на добу довічно.

2. Метилпреднізолон: по 16 мг о 10:00 (до 25.05.2022), потім по 8 мг (до 25.06.2022), далі по 4 мг (до 25.07.2022), з 26.07.2022 – відміна.

3. Мікофенолова кислота: по 360 мг × 2 рази на добу (р/д) (8:00–20:00) протягом 6 місяців.

У зв'язку з низькою концентрацією такролімусу в крові 5 мкг/л дозу препарату підвищено до 8 мг 1 раз на добу.

Клінічний випадок

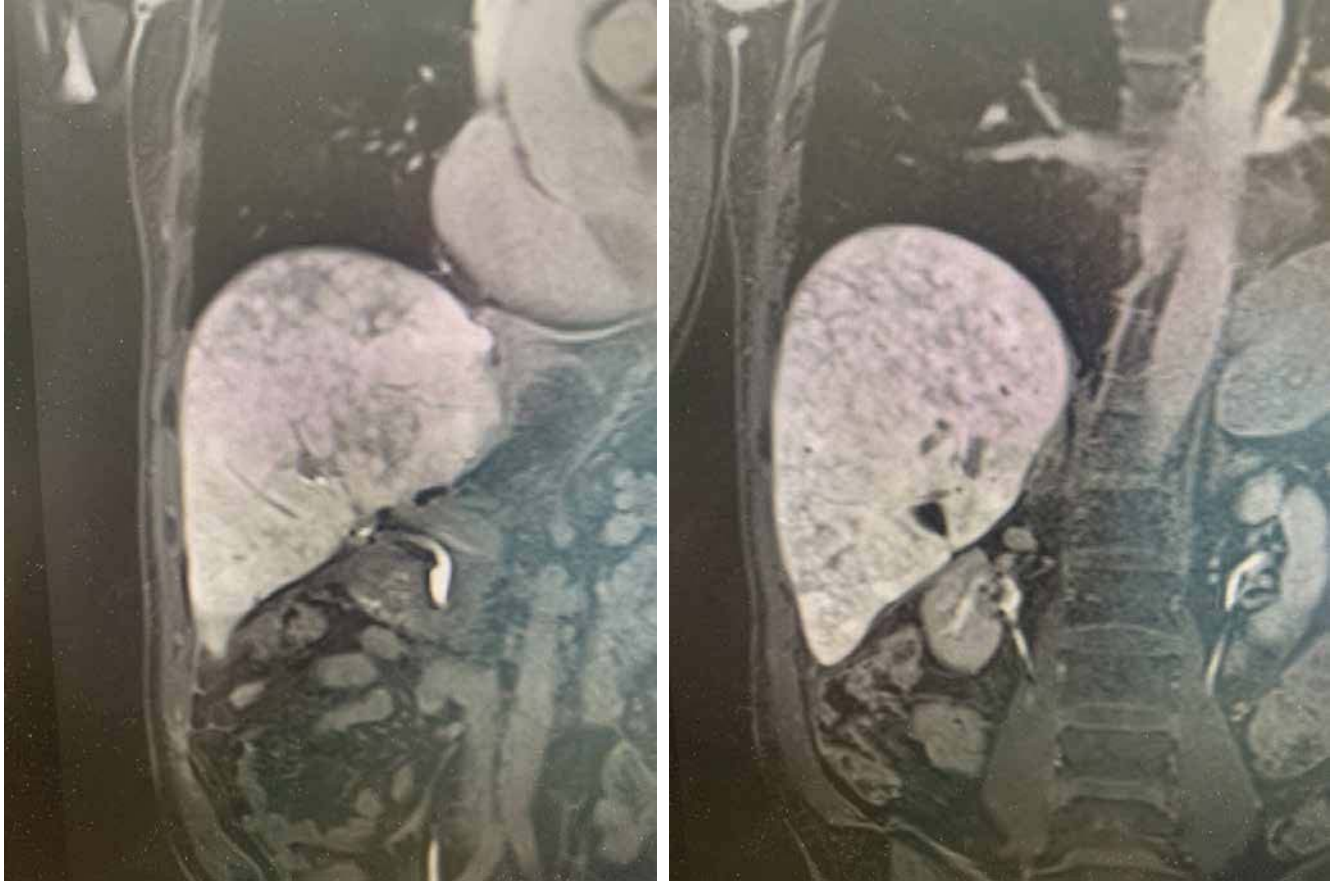


Рис. 2. Магнітно-резонансна томографія печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти (гепатобіліарна фаза)

02.06.2022 проведено планові лабораторні дослідження, за результатами яких встановлено: концентрація такролімусу в крові – 81,072 мкг/л, за даними повторної здачі аналізу в іншій лабораторії 03.06.2022–83,958 мкг/л. У зв'язку з високою концентрацією препарат відмінено. За повторної здачі аналізу через 4 доби після відміни (06.06.2022) концентрація такролімусу становила 20,2 мкг/л, а 10.06.2022–5,9 мкг/л, прийнято рішення про відновлення застосування препарату в дозі 2 мг на добу.

Пацієнта госпіталізовано повторно для проведення додаткових обстежень і видалення холангіостоми. Скарг на момент огляду не виявлено. Результати лабораторних досліджень, у тому числі функція печінки, нирок і функцію згортання, – у нормі.

За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини – у порто-венозну фазу неоднорідне підсилення паренхіми печінки за рахунок наявності гіподенсивних ділянок/вогниць у дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату (рис. 1). Такі зміни характерні для SOS.

У світовій літературі сформовано чіткі рентгенологічні критерії встановлення вищенаведеного діагнозу [9], тому прийнято рішення про проведення

магнітно-резонансної томографії печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти.

Опис дослідження: структура паренхіми печінки дифузно змінена, у вигляді нерівномірності сигналу особливо на T 2-WI послідовностей; при цьому на DWI-послідовностях видимих патологічних сигналів не виявлено. За результатами болюсного контрастування в динамічні фази в артеріально-портальну фазу візуалізовано множинні «лінійні» ділянки гіперперфузії, з подальшим їхнім контрастуванням у венозну/віддалену фазу, з гіпоінтенсивними ділянками сегмента, які не виповнюються контрастним препаратом. У гепатобіліарну фазу (15...25 хв) на тлі інтенсивно підсиленої паренхіми відмічено множинні гіпоінтенсивні сигнали патологічних лінійних ділянок, у вигляді «мозаїчності» (*mottled*) патерну, що обумовлено венозною обструкцією дрібних печінкових вен (рис. 2).

Біопсію печінки не проведено у зв'язку з достовірністю діагнозу рентгенологічно та підвищеним ризиком кровотечі з трансплантованої частки печінки. Імуносупресивну терапію скориговано: такролімус (препарат «Енварсус») – 1 мг на добу. Концентрація

в крові – 9,8 мкг/л. У подальшому такролімус відмінено і призначено циклоспорин – стартова доза 15 мг/кг із подальшим зниженням до 5 мг/кг. Фінансово-обґрунтованим методом динамічного спостереження обрано дуплексне ультразвукове сканування судин трансплантату. Через місяць після зміни імуносупресії та корекції дози пацієнт відмічає відсутність слабкості, зменшення кількості асцитичної рідини, лабораторні показники – у межах референтних значень. За даними доплерографії: зменшення об'єму трансплантату за рахунок розрішення SOS. Відмічено зниження кількості асциту в черевній порожнині.

Доплерівське дослідження судин трансплантата печінки (до призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм $\sim 1800 \text{ см}^3$ ($163 \times 163 \times 130 \text{ мм}$). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантата не виявлені. Асцит. Виявлені дифузно-вогнищеві зміни паренхіми трансплантата, підозрілі на синдром обструкції синусоїдів.

Доплерівське дослідження судин трансплантата печінки (через місяць після призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм $\sim 1544 \text{ см}^3$ ($171 \times 146 \times 118 \text{ мм}$). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантата не виявлені. Асцит. УЗ-ознаки дифузно-вогнищевих змін паренхіми трансплантату (SOS).

Обговорення

Синдром синусоїдальної обструкції є рідкісним ускладненням у реципієнтів після трансплантації печінки, у літературі повідомляється про частоту 2% [4]. Незважаючи на низький рівень захворюваності, SOS може призвести до відмови трансплантату. SOS трансплантату печінки слід підозрювати після виключення інших причинних факторів, які можуть призводити до обструкції кровотоку в печінці: криз відторгнення, гепатотропна вірусна інфекція, васкулобіліарні пошкодження. Можуть спостерігатися ускладнення, такі як асцит, гідроторакс і спленомегалія. Типові ознаки при комп'ютерній томографії – дифузна гепатомегалія, плямисте гетерогенне посилення паренхіми печінки та стенозований або затемнений просвіт печінкової вени [6]. Гостре клітинне відторгнення є основним причинним фактором для SOS у реципієнтів LT [1,7]. Терапія азатиоприном – інший доведений фактор ризику виникнення SOS після трансплантації солідного органа [6], але рідко використовується сьогодні через його гепатотоксичність.

Однак у літературі з'являється все більше випадків виникнення SOS на тлі застосування кальційнев-

ринових інгібіторів. Такролімус є одним із найбільш широко використовуваних інгібіторів кальційневрини і має доведену ефективність у профілактиці та лікуванні гострого відторгнення трансплантованих органів. Більше того, існують дослідження, які показують гепатотрофічну функцію цього препарату [10]. Патофізіологічні механізми виникнення SOS на тлі застосування такролімусу до кінця не вивчені. На даний момент лише один препарат схвалений для лікування SOS Європейським союзом та FDA – дефібротид. Однак, враховуючи значну вартість і часті ускладнення у вигляді кровотеч, застосування цього препарату не є доцільним [3,5]. У пацієнта в нашому дослідженні спостерігалися високі концентрації такролімусу в крові, що посилювали його токсичність. Враховуючи, що доказів гострого кризу відторгнення не виявлено, а також відсутність інших провокуючих факторів, зроблено припущення, що високі концентрації такролімусу пролонгованої дії (препарат «Енварсус») призвели до виникнення SOS у цього пацієнта.

Отже, такролімус пролонгованої дії («Енварсус») може викликати SOS трансплантату печінки від живого родинного донора, за умови відсутності інших можливих причин.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Fan CQ, Crawford JM. (2014). Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 4; 4: 332–346. ISSN 0973–6883.
2. Jiang JY, Fu Y, Ou YJ, Zhang LD. (2022, Dec 26). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by tacrolimus following liver transplantation: Three case reports. *World J Clin Cases*. 10 (36): 13408–13417.
3. Kernan NA, Grupp S, Smith AR et al. (2018). Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*. 181 (6): 816–827.
4. Li C, Ma H, Sun C. (2022). Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome Post-Liver Transplantation: A Rare Complication of Tacrolimus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 20: e347.
5. Nauffal M, Kim HT, Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Cutler C et al. (2022, Jan 11). Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant. *Blood Adv*. 6 (1): 181–188.
6. Ruiz-Manriquez J, Kauffman-Ortega E, Gamboa-Dominguez A, Ríos-Valencia J, Ramirez-Quesada W, C Flores-García N. (2021). Sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation: An interplay between thrombotic and immunological factors. A case report, *Journal of Liver Transplantation*. 2: 100018. ISSN 2666–9676.
7. Sebah M, Azoulay D, Roche B, Hoti E, Karam V, Teicher E et al. (2011). Significance of isolated hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 17: 798–808.
8. Shen T, Feng XW, Geng L, Zheng SS. (2015, May 28). Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus

Клінічний випадок

- following liver transplantation. World J Gastroenterol. 21 (20): 6422–6426.
9. Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, Kim KW, Park YN. (2012, Apr). Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. Eur Radiol. 22 (4): 864–871.
10. Starzl TE, Porter KA, Mazzaferro V, Todo S, Fung J, Francavilla A. (1991, Jan). Hepatotrophic effects of FK506 in dogs. Transplantation. 51 (1): 67–70.

Відомості про авторів:

Котенко Олег Геннадійович – д.мед.н., проф., зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>.

Матвієнків Андрій Олегович – лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0003-0414-328X>.

Григорян Марат Славович – лікар-хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0002-2579-9440>.

Мініч Артем Анатолійович – к.мед.н., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0002-1003-2095>.

Котенко Іван Олегович – лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0002-9917-1314>.

Михайлюк Оксана Сергіївна – лікар-хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Універсальної клініки «Оберіг». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В» і «Г». <https://orcid.org/0000-0002-5940-8567>.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2023 р., прийнята до друку 14.06.2023 р.