



Мазур А.П., Гурін П.В., Зацаринний Р.А.,
Хоменко О.Ю., Белейович В.В.,
Доманський Т.М., Іванченко Н.Ю.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПЕЧІНКОВО-НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТА ПІСЛЯ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України

Вступ. Трансплантація серця залишається єдиним радикальним методом лікування кінцевої стадії серцевої недостатності (СН). У пацієнтів з СН часто зустрічається дисфункція печінки та/або нирок, що також погіршується при використанні штучного кровообігу, прийомі імуносупресивних препаратів і призводить до післяопераційних ускладнень та смертності.

Опис випадку. Хворий П., 49 років, після операції ортотопічної трансплантації серця поступив у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) з ознаками поліорганної недостатності. У пацієнта запідозрили синдром відторгнення транспланта, який виключили після детального клініко-лабораторного обстеження та за даними біопсії міокарду. Враховуючи виражену ниркову та печінкову недостатність, пацієнту у ВІТ розпочато процедуру гемодіальтрафільтрації з потоком 190 мл/хв; ультрафільтрація – 100 мл/год. Стан, що розвинувся, міг бути спричинений безпосередньо дією такролімусу, оскільки пацієнт мав критично високу його концентрацію в плазмі крові (>30 нг/мл), після стандартної рекомендованої післяопераційної дози (0,2 мг/кг на добу). За даними літератури, елімінація препарату забезпечується печінкою, а саме мікосомальним цитохромом Р450 3А4. Таким чином, у хворого, найбільш імовірно, мала місце недостатність печінкового метаболізму.

Висновок: Враховуючи дані системної токсичності такролімусу, важливо контролювати його концентрацію вже після першого прийому препарату. Діагностика метаболічних порушень на ранньому етапі дозволить попередити системну токсичність такролімусу. Еферентні методи у ВІТ є важливими інструментами для корекції печінкової та ниркової недостатності на фоні токсичної дії такролімусу.

Ключові слова: пересадка серця, печінкова та ниркова недостатність, токсична дія такролімусу.

ВСТУП

Трансплантація серця залишається єдиним радикальним методом лікування кінцевої стадії серцевої недостатності (СН). Щорічно проводиться більше 5000 трансплантацій серця в більш ніж 100 країнах. Печінкова дисфункція часто зустрічається у пацієнтів з СН (за даними різних авторів, в 15-65% випадків) і щільно корелює з гемодинамічними параметрами [1, 2]. Ниркова дисфункція також часто зустрічається серед пацієнтів з СН. З іншого боку, використання штучного кровообігу (ШК) під час операції, прийом імуносупресивних препаратів в післяопераційному періоді можуть посилювати симптоми печінкової та ниркової недостатності, які є незалежними предикторами післяопераційних ускладнень та смертності [3].

ОПИС ВИПАДКУ

Хворий П., 49 років, госпіталізований в ургентному порядку для виконання ортотопічної трансплантації серця. Із супутніх захворювань у пацієнта наявні цукровий діабет II тип, стан медикаментозної субкомпенсації, хронічна хвороба нирок (ХХН) I ст., кардіо-ренальний синдром, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (червень 2020 р.).

Після операції хворого транспортовано у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (НІХТ) з ознаками поліорганної недостатності. Загальний стан хворого важкий, скаржився на болі в спині та виражену загальну слабкість. Свідомість приглушена, 14 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ), хворий дезорієнтований, сонливий.

Для кореспонденції: ХОМЕНКО Олена Юрївна – Старший науковий співробітник відділу анестезіології та інтенсивної терапії Національного Інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, 03680 м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, (044) 454-20-03, khole1982@gmail.com

Таблиця 1. Динаміка основних лабораторних показників у пацієнта після трансплантації серця від моменту госпіталізації до ВІТ НІХТ до переведення у відділення кардіохірургії

	при госпіталізації	1 доба у ВІТ	2 доба у ВІТ	3 доба у ВІТ	4 доба у ВІТ	5 доба у ВІТ	на момент переведення з ВІТ
АлТ, Од/л	4173	2760	2070	986	406	170	60
АсТ, Од/л	7430	5930	6880	2000	720	474	180
ЛДГ, Од/л	4969	9490	10350	4836	2430	1820	1283
МНО	2,4	3,1	3,0	3,14	2,7	2,2	1,4
Креатинін, ммоль/л	155	273	269	306	268	192	144
Діурез, мл/добу	500	200	250	850	1400	1850	1700
Лактат, ммоль/л	9,7	4	1,6	2,4	2	2,2	1,9
Тропонін, нг/мл	Більше 50	28	14	4	Менше 0,1	Менше 0,1	Менше 0,1

Наявна ексудація з дренажів: близько 320 мл геморагічної рідини. На момент поступлення спостерігалась анурія. У пацієнта запідозрили синдром відторгнення трансплантата.

Комплексне обстеження включало лабораторні та інструментальні методи. Лабораторно звертало на себе увагу підвищення К⁺- 5.1 ммоль/л, креатиніну- 226 ммоль/л; АсТ- 5930 Од/л; ЛДГ- 9490 Од/л; прокальцитоніну- 76.15 нг/мл; тропоніну I- 222.5 нг/мл та подовження МНО – 3.07 та АЧТЧ- 50.2 сек; також, значно підвищеною була концентрація такролімусу: >30 нг/мл та лактат: 9.7 ммоль/л. Більш детально динаміка основних лабораторних показників представлена в таблиці 1.

На ЕКГ: спостерігається синусова тахікардія, АВ блокада II ст. та зсув електричної осі серця вправо з V₁-V₆ QrS та різке зміщення перехідної зони вліво. За даними рентгенографії органів грудної клітки межі серця розширені в поперечнику. На Ехо-кардіографії: дискінезія міжшлуночкової перетинки, з гіперехогенними включеннями і тяжами, регургітація на трикуспідальному клапані, на мітральному клапані – помірна недостатність, помірна легенева гіпертензія. За УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена, з ознаками набряку, без даних за механічну жовтяницю. Виконані ангіографія та біопсія міокарду.

За даними біопсії міокарду, проявів кризи відторгнення трансплантату не спостерігалось, з іншого боку, була визначена критично висока концентрація такролімусу в плазмі крові (>30 нг/мл), незважаючи на застосування стандартної рекомендованої післяопераційної дози до 0,2 мг/кг в два прийоми [4]. Зважаючи на дані літератури [2, 5], елімінація препарату забезпечується печінкою, а саме мікосомальним цитохромом P450 3A4 [6, 7]. Таким чином, у хворого, найбільш імовірно, мала місце недостатність печінкового метаболізму. А стан, що розвинувся, міг бути спричинений безпосередньо дією такролімусу, що є високоактивним імунодепресантом, який зменшує утворення цитотоксичних лімфоцитів, які відіграють ключову роль в реакції відторгнення трансплан-

тата. Такролімус абсорбується головним чином у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту та елімінується головним чином через жовч і є препаратом з низьким рівнем кліренсу. Низький гематокрит і гіпопротейнемія сприяють збільшенню нез'язаної фракції такролімусу, прискорюючи його кліренс [5, 8].

Враховуючи виражену ниркову та печінкову недостатність пацієнту у ВІТ розпочато процедуру гемодіаультрафільтрації з потоком 190 мл/хв; ультрафільтрація – 100 мл/год, з одночасною інфузією гепарину 10 од/кг/год під контролем АЧТЧ.

Призначено лікування: пульс-терапія метилпреднізолону 1000 мг із переходом на 40 мг через кожні 12 годин; селлсепт 1000 мг через кожні 12 годин; відмінено такролімус, орієнтуючись на його концентрацію в сироватці крові; октаплекс 1000 мг тричі за добу через кожні 6 годин для корекції порушень коагуляції; меропенем 1000 мг тричі на добу; лінезолід 600 мг двічі на добу; інфузія допаміну 5 мкг/кг/год; інфузія інсуліну під контролем рівня глікемії.

На 6 добу перебування у ВІТ хворого у компенсованому стані переведено у відділення хірургії та трансплантації серця. На момент переведення загальний стан хворого середнього ступеню важкості. Пацієнт у стані самостійно себе обслуговувати, клінічно та лабораторно компенсований (див Таб.1).

Ще через два тижні пацієнта виписали зі стаціонару за місцем проживання у стані повної компенсації.

ВИСНОВОК

Печінково-ниркова недостатність після трансплантації серця доволі рідкісний, проте життєзагрозливий стан, що потребує вчасної діагностики та інтенсивної терапії. Враховуючи дані системної токсичності такролімусу, важливо контролювати його концентрацію вже після першого прийому препарату.

Зважаючи на дані літератури, фармакокінетику та елімінацію препарату, в даному клінічному випадку, у хворого, найбільш імовірно, мала місце

недостатність печінкового метаболізму (мікросомального цитохрому P450 3A4) [2, 5, 6, 7].

Діагностика метаболічних порушень на ранньому етапі дозволить попередити системну токсичність такролімусу та, відповідно, проводити корекцію імуносупресії більш зважено.

Еферентні методи у ВІТ є важливими інструментами для корекції печінкової та ниркової недостатності на фоні токсичної дії такролімусу.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2021
Після доопрацювання / Revised: 18.08.2021
Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2021
Опубліковано онлайн / Published online: 30.09.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Aalap Chokshi, MD, Faisal H. Cheema, MD, Kenneth J. et al. – *Hepatic Dysfunction and Survival After Orthotopic Heart Transplantation:*

Application of the MELD Scoring System for Outcome Prediction. J Heart Lung Transplant. 2012 June ; 31(6): 591–600. doi:10.1016/j.healun.2012.02.008.

2. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Tacrolimus. [Updated 2020 Feb 17].*
3. Maaik A. Sikma, Claudine C. Humault, Johannes H. Kirkels et al. *Association of Whole Blood Tacrolimus Concentrations with Kidney Injury in Heart Transplantation Patients. Eur J Drug MetabPharmacokinet (2018) 43:311–320.*
4. Maria Rosa Costanzo, MD; Anne Dipchand, MD; Randall Starling, MD et al. – *The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010; 29:914–956; International Society for Heart and Lung Transplantation*
5. M. A. Sikma, E. M. van Maarseveen, E. A. van de Graaf, J. et al. – *Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. American Journal of Transplantation 2015; 15: 2301–2313.*
6. Rebecca A Pulk, David SSchladt, William S Oetting, et al. – *Multigene predictors of tacrolimus exposure in kidney transplant recipients. J Pharmacogenomics (2015) 16(8), 841–854.*
7. Shripad D. Chitnis, Ken Ogasawara, Björn Schniedewind, et al. – *Concentration of Tacrolimus and Major Metabolites in Kidney Transplant Recipients as a Function of Diabetes Mellitus and Cytochrome P450 3A Gene Polymorphism. J Xenobiotica. 2013 July ; 43(7): 641–649.*
8. Christine E. Staatz & Susan E. Tett. – *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. J Clinical Pharmacokinetics volume 43, pages 623–653 (2004).*

МАЗУР А.П., ГУРИН П.В., ЗАЦАРИННИЙ Р.А., ХОМЕНКО Е.Ю., БЕЛЕЙОВИЧ В.В., ДОМАНСКИЙ Т.Н., ИВАНЧЕНКО Н.Ю.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕЧЕНОЧНО-ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Вступление. Трансплантация сердца остается единственным радикальным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности (СН). У пациентов с СН часто встречается дисфункция печени и / или почек, которая ухудшается при использовании искусственного кровообращения, приеме иммуносупрессивных препаратов и приводит к послеоперационным осложнениям и смертности.

Описание случая. Больной П., 49 лет, после операции ортотопической трансплантации сердца поступил в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с признаками полиорганной недостаточности. У пациента заподозрили синдром отторжения трансплантата, который исключили после детального клинико-лабораторного обследования и по данным биопсии миокарда. Учитывая выраженную почечную и печеночную недостаточность, пациенту в ОИТ начата процедура гемодиализа ультрафильтрации с потоком 190 мл / мин; ультрафильтрация – 100 мл / час. Развитие данного состояния, могло быть вызвано непосредственным действием такролімусу, поскольку пациент имел критически высокую его концентрацию в плазме крови (> 30 нг / мл), после стандартной рекомендованной послеоперационной дозы (0,2 мг / кг в сутки). По данным литературы, элиминация препарата обеспечивается печенью, а именно микросомальным цитохромом P450 3A4. Таким образом, у больного, наиболее вероятно, имела место недостаточность печеночного метаболізму.

Вывод: Учитывая данные системной токсичности такролімусу, важно контролировать уже после первого приема препарата. Диагностика метаболіческих нарушений на раннем этапе позволит предупредить системную токсичность такролімусу. Эферентные методы в ОИТ являются важными инструментами для коррекции печеночной и почечной недостаточности на фоне токсического действия такролімусу.

Ключевые слова: пересадка сердца, печеночная и почечная недостаточность, токсическое действие такролімусу

МАЗУР А.П., ГУРИН П.В., ЗАЦАРИННИЙ Р.А., ХОМЕНКО О.Ю., БЕЛЕЙОВИЧ В.В., ДОМАНСКИЙ Т.Н., ИВАНЧЕНКО Н.Ю.

CASE STUDY OF HEPATO-RENAL FAILURE IN A PATIENT AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

Introduction. Heart transplantation remains the only radical treatment for end-stage heart failure (HF). Liver and / or renal dysfunction is common in patients with HF, which is also exacerbated by the use of artificial circulation and immunosuppressive therapy, and leads to postoperative complications and mortality.

Case description. Patient P., 49 years old, after orthotopic heart transplantation was admitted to the intensive care unit (ICU) with signs of multiple organ failure. Graft rejection syndrome was suspected, but was not confirmed after the detailed clinical and laboratory examinations and according to the myocardial biopsy. Because of severe renal and hepatic insufficiency, patient at the ICU started to receive hemodiafiltration with a flow of 190 ml/min; ultrafiltration – 100 ml/h. The condition, that developed was due to the direct effect of tacrolimus as the patient had a critically high plasma concentration of this drug (> 30 ng / ml) after the standard recommended postoperative dose (0.2 mg / kg per day). According to the literature, the elimination of the tacrolimus is provided by the liver, with microsomal cytochrome P450 3A4. Thus, the patient most likely had a failure of hepatic metabolism.

Conclusion: Because of the systemic toxicity of tacrolimus, it is important to monitor its concentration after the first dose. Diagnosis of metabolic disorders at an early stage will prevent further systemic toxicity of tacrolimus. Efferent methods at ICU are the important tools for the correction of hepatic and renal insufficiency throughout toxic effects of tacrolimus.

Key words: heart transplantation, hepatic and renal failure, toxic effect of tacrolimus

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Мазур А.П. – анестезіологічне забезпечення під час трансплантації, рецензування статті, Гурін П.В. – лікування пацієнта, рецензування, Зацаринний Р.А. – лікування пацієнта у ВІТ, Хоменко О.Ю. – аналіз даних, написання статті, Белейович В.В. – лікування пацієнта, рецензування, Доманський Т.М. – лікування пацієнта, рецензування, Іванченко Н.Ю. – збір матеріалу, написання статті.