

Синдром «7-го дня» после трансплантации печени у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой

С.Э. Восканян✉, В.С. Рудаков, В.Е. Сюткин, А.И. Сушков, С.В. Лищук, А.Н. Башков, К.К. Губарев, А.Н. Пашков, А.И. Артемьев

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉Автор, ответственный за переписку: Сергей Эдуардович Восканян, чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель центра хирургии и трансплантологии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства
ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, voskanyan_se@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Синдром «7-го дня» после трансплантации печени представляет собой редкое, но серьезное осложнение, характеризующееся внезапным ухудшением функции пересаженного органа после ее первоначальной нормализации, часто приводящее к смертельному исходу. Пик проявлений данного синдрома приходится на конец первой – начало второй недели после трансплантации. В настоящее время не существует стандартов лечения синдрома «7-го дня», а его естественное течение обычно приводит к потере трансплантата.

Цель. Демонстрация клинического случая синдрома «7-го дня» после трансплантации печени и анализ стратегии ранней диагностики и лечения.

Результаты. У пациента, перенесшего трансплантацию печени по поводу цирроза печени вирусной этиологии и гепатоцеллюлярной карциномы, на восьмой день после операции был диагностирован синдром «7-го дня», сопровождающийся резким ухудшением функции трансплантата и развитием фульминантной печеночной недостаточности. Несмотря на своевременную диагностику и незамедлительно начатое лечение, включавшее введение высоких доз метилпреднизолона и иммуноглобулина, а также плазмофильтрацию, состояние пациента неуклонно ухудшалось. Смертельный исход наступил на 11-е сутки.

Заключение. Несмотря на своевременную диагностику и лечение, исход при синдроме «7-го дня» неблагоприятный, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация печени, синдром седьмого дня, фульминантная печеночная недостаточность, дисфункция трансплантата, нетромботические геморрагические инфаркты печени, отторжение трансплантата печени

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Лищук С.В., Башков А.Н. и др. Синдром «7-го дня» после трансплантации печени у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой. *Трансплантология*. 2025;17(1):19–30. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-1-19-30>

Seventh-Day Syndrome after liver transplantation in a patient with hepatocellular carcinoma

S.E. Voskanyan✉, V.S. Rudakov, V.E. Syutkin, A.I. Sushkov, M.V. Lishchuk,

A.N. Bashkov, K.K. Gubarev, A.N. Pashkov, A.I. Artemyev

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

of Federal Medical Biological Agency,

23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Sergey E. Voskanyan, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Surgery with Courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, voskanyan_se@mail.ru

Abstract

Background. Seventh-Day Syndrome following liver transplantation is a rare but serious complication characterized by a sudden deterioration of the graft function after initial normalization, often leading to death. The peak occurrence of this syndrome is in the late first or early second week post-transplant. Currently, there are no established treatment standards for Seventh-Day Syndrome, and its natural course usually results in a graft loss.

Objective. To present a clinical case of Seventh-Day Syndrome after liver transplantation and analyze strategies for early diagnosis and treatment.

Results. A patient who underwent liver transplantation for viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma was diagnosed with Seventh-Day Syndrome on the eighth day post-surgery, which was accompanied by acute deterioration in the graft function and the development of fulminant liver failure. Despite a timely diagnosis and immediate treatment, including high doses of methylprednisolone, immunoglobulin administration, and plasmapheresis, the patient's condition persistently worsened, resulting in death on postoperative day 11.

Conclusion. Despite a timely diagnosis and treatment, the prognosis for Seventh-Day Syndrome remains poor, underscoring the need for further research.

Keywords: liver transplantation, Seventh-Day Syndrome, fulminant liver failure, graft dysfunction, non-thrombotic hemorrhagic infarction of the liver, rejection

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Voskanyan SE, Rudakov VS, Syutkin VE, Sushkov AI, Lishchuk MV, Bashkov AN, et al. Seventh-Day Syndrome after liver transplantation in a patient with hepatocellular carcinoma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(1):19–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-1-19-30>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
КТ – компьютерная томография
МНО – международное нормализованное отношение
ОКО – острое клеточное отторжение
ООА – отторжение, опосредованное антителами

СРБ – С-реактивный белок
С7Д – синдром седьмого дня
ТП – трансплантация печени
ЦМВ – цитомегаловирус
BAR – Balance of Risk (шкала оценки риска)
SOFT – Survival Outcomes Following Transplantation (шкала оценки риска)

Введение

Согласно актуальным данным крупных регистров 30-дневная выживаемость взрослых пациентов, перенесших пересадку печени, в том числе по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), составляет около 90% [1]. Одной из ведущих причин ранней летальности являются тяжелые нарушения функции трансплантата или ее первичное отсутствие.

При анализе собственной серии из 500 последовательно выполненных трансплантаций печени (ТП) были получены результаты, сопоставимые с регистровыми оценками: 30-дневная выживаемость после первичных трансплантаций во всей когорте реципиентов составила 93%, при трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора (n=357) – 96%; при ТП от посмертных доноров (n=122) – 85% [2]. Ранее при изучении непосредственных исходов 131 ТП от

посмертного донора нами было установлено, что из 21 случая утраты трансплантата, произошедшего в течение первого месяца, более половины были связаны с первичным отсутствием функции (n=5) или тяжелой ранней дисфункцией (n=7) [3].

Как правило, к ранним неблагоприятным исходам приводит комбинация факторов риска донора и реципиента, каждый из которых в отдельности не является фатальным [4, 5]. В то же время отсутствие известных факторов риска, неосложненное течение операции и первых послеоперационных дней, а также удовлетворительная начальная функция трансплантата не исключают развития критических, угрожающих жизни состояний.

Одним из редких, но крайне тяжелых осложнений после ТП, является так называемый синдром «7-го дня» (Seventh-Day Syndrome; С7Д), который характеризуется внезапным и стремительным ростом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) после первоначальной нормализации в ранние сроки после ТП. Свое название синдром получил по срокам развития после ТП. Имеются описания развития С7Д с 4-го по 20-й день, наиболее часто с 5-го по 10-й день после ТП. Развитие С7Д сопровождается высокой летальностью, достигающей 90% в отсутствии ретрансплантации и 73% при выполнении повторной ТП [6]. Патогенез С7Д неясен, что усложняет диагностику и лечение. В продроме С7Д может наблюдаться лихорадка, за которой следует быстрое и значительное (>1,000 Ед/л) увеличение активности АЛТ и АСТ на фоне клинического благополучия при сохранении проходимости сосудов, питающих трансплантат, и отсутствии инфекций.

Ниже представлено описание клинического случая С7Д, который развился у пациента, оперированного по поводу ГЦК на фоне цирроза печени вирусной этиологии.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 63 лет. Впервые хронический гепатит С (в крови пациента выявлена РНК HCV) был установлен осенью 2022 года на стадии декомпенсированного цирроза печени (отеочно-асцитический синдром). Противовирусную терапию не проводили. В марте 2023 года впервые была выявлена ГЦК (очаги в S3 и S7; 4 и 2 см соответственно), альфафетопrotein – 7 нг/мл. Был внесен в Лист ожидания трансплантации печени от посмертного донора с оценками по MELD-Na 16 баллов, по Child-Pugh – 10 баллов (класс C).

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 14 мая 2023 года была выполнена ТП от идентичного по группе крови посмертного донора. На момент операции MELD-Na 17 баллов (риск смертельного исхода в течение ближайших 3 месяцев – 6%).

Донор – мужчина 49 лет, умерший в результате острого нарушения мозгового кровообращения, приведшего к смерти головного мозга. По результатам обследования: АСТ – 62 Ед/л, АЛТ – 36 Ед/л, общий билирубин – 2,6 мкмоль/л, креатинин – 108 мкмоль/л, натрий – 149 ммоль/л в периферической крови. Гемодинамика – стабильная на фоне постоянной инфузии норадреналина в дозе 180 нг/кг/мин. Эксплантация печени без технических особенностей. Прогнозируемая длительность статической холодовой консервации – 8,5 часа.

Оценка индивидуального предоперационного риска раннего неблагоприятного исхода трансплантации с помощью разработанной в нашем Центре прогностической модели¹ составила 2%. Оценки по шкалам SOFT (11 баллов) и BAR (10 баллов) также не свидетельствовали о наличии высоких рисков. Перекрестную лимфоцитотоксическую пробу (кросс-матч) не проводили.

Длительность операции составила 5 часов 45 минут, холодовая ишемия трансплантата – 9 часов, тепловая ишемия – 40 минут. Операция прошла без осложнений. Кровопотеря не превысила 1000 мл, было перелито 1250 мл свежезамороженной плазмы, реинфузия аутокрови – 520 мл. Для индукции иммуносупрессии интраоперационно до реперфузии трансплантата печени внутривенно было введено 500 мг метилпреднизолона и 20 мг базиликсимаба.

¹ Вероятность утраты трансплантата в течение первых 3 месяцев после пересадки при оценке на основании предоперационных данных о доноре и реципиенте:

$$p = \frac{e^{\text{logit}(p)}}{1 + e^{\text{logit}(p)}} \times 100\%,$$

где $\text{logit}(p) = 5,0561 - \text{Tx.Type} + 2,2324 - \text{Tx.No} - 2,7390 - \text{LT.Ind} + 0,0310 - \text{MDRD.Rec.0} + 0,0006 - \text{D.MELD} + 0,0362 - \text{Max.AST.ALT.Don} + 0,6099 - \text{CIT.Est} - 14,0849$.

Tx.Type – срочность трансплантации (1 – ургентная, 0 – стандартная), Tx.No – номер трансплантации (1 – повторная, 0 – первичная), LT.Ind – показание к трансплантации (1 – вирусный ЦП, 0 – другое), MDRD.Rec.0 – скорость клубочковой фильтрации реципиента перед трансплантацией, рассчитанная по формуле MDRD4, мл/мин/1,73м², D.MELD – произведение возраста донора (количество полных лет) на актуальное значение индекса MELD реципиента (баллы), Max.AST.ALT.Don – наибольшее из значений АСТ или АЛТ донора перед изъятием, CIT.Est – прогнозируемое время статической холодовой ишемии донорской печени (часы).

При ретроспективном гистологическом исследовании донорской печени значимых проявлений стеатоза или воспалительных изменений выявлено не было. После трансплантации и восстановления артериального кровотока в условиях постгипоксической ишемии наблюдали начальные морфологические признаки ишемического реперфузионного повреждения (рис. 1).

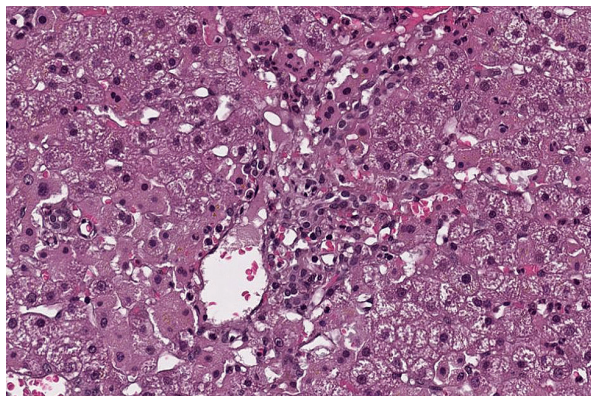


Рис. 1. Микрофотография. Фрагмент печеночной паренхимы донорской печени после пуска кровотока с сохранным дольковым строением, неравномерным полнокровием синусоидов, наличием в их просветах диффузно рассеянных нейтрофильных лейкоцитов. Гепатоциты перипортально с внутрицитоплазматическим отложением мелкозернистого бурого пигмента (Гематоксилин/эозин, при увеличении $\times 200$)

Fig. 1. Micrograph taken after the start of reperfusion. Fragment of the donor liver parenchyma with the preserved lobular structure, uneven plethora of sinusoids, the presence of diffusely scattered neutrophilic leukocytes in their lumens. Pericentrally located hepatocytes are characterized by intracytoplasmic deposition of fine-grained brown pigment (Hematoxylin/eosin, at magnification $\times 200$)

Спустя 6 часов после окончания операции пациент был экстубирован, была прекращена вазопрессорная поддержка. Результаты лабораторных исследований к исходу первых суток: лактат артериальной крови – 1,2 ммоль/л, АСТ – 360 Ед/л, АЛТ – 540 Ед/л, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,32, общий билирубин – 11 мкмоль/л, креатинин – 56 мкмоль/л. Функция трансплантата была расценена как удовлетворительная, острого почечного повреждения не было.

На 2-й день после операции пациент был переведен в хирургическое отделение, где была продолжена иммуносупрессивная терапия по стандартному протоколу (метилпреднизолон перорально 16 мг/сут, такролимус в дозе 1 мг/сут с последующим увеличением под контролем концентрации в крови, на 4-е сутки – вторая инфузия базиликсимаба в дозе 20 мг) и антибактериальная профилактика меропенемом в дозе 3 г/сут. В последующие дни состояние пациента оставалось стабильным, функция пересаженного органа была удовлетворительной (рис. 2).

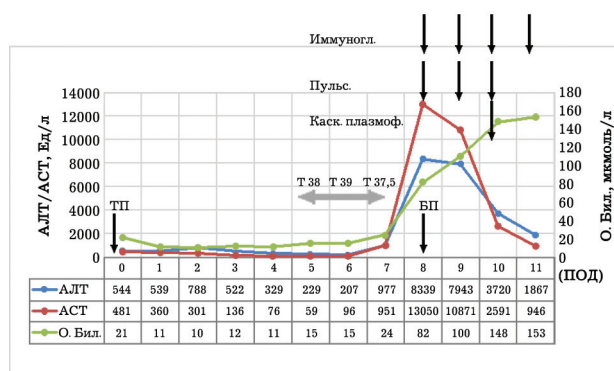


Рис. 2. График изменений показателей активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы и содержания общего билирубина у пациента X. после трансплантации печени. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; О.Бил. – общий билирубин; ТП – трансплантация печени; Иммуногл. – иммуноглобулин; Пульс – пульс-терапия; БП – биопсия печени; Каск. плазм. филт. – каскадная плазмафильтрация; ПОД – послеоперационные дни

Fig. 2. Graph of changes in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities and bilirubin content in patient Kh. after liver transplantation. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; T.Bil., total bilirubin; LT, liver transplantation; Immunogl., immunoglobulin; Pulse, pulse therapy; LB, liver biopsy; Casc. plasmafilt., cascade plasmafiltration; POD, postoperative day

На 5-е сутки после операции – лихорадка до 38 °С, водянистая диарея без примеси крови, зелени или слизи. Содержание лейкоцитов в крови – $6,4 \times 10^9$ /л, без признаков омоложения ростка, С-реактивный белок – 31 мг/л. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, вирусологическом и бактериологическом исследованиях крови, мочи и кала данных за клостридиальную или герпетическую (цитомегаловирус – ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, герпес 1-го и 2-го типов) инфекции не было получено. Была продолжена терапия меропенемом в прежней дозе, начата профилактика ЦМВ (ганцикловир в дозе 500 мг в сутки).

На 7-е сутки после операции температура тела и стул нормализовались, однако было отмечено значительное увеличение активности печеночных ферментов: АСТ – до 951 Ед/л, АЛТ – 977 Ед/л.

На 8-й день утром: АСТ – 13 050 Ед/л, АЛТ – 8235 Ед/л, увеличение содержания билирубина с 24 до 82 мкмоль/л, трехкратный рост концентрации креатинина: с 63 до 198 мкмоль/л (см. рис. 2, табл. 1). Повторно была выполнена КТ – печеночная артерия, воротная вена проходимы, нарушений оттока крови от трансплантата нет (рис. 3). Состояние было расценено как возможное острое клеточное отторжение (ОКО) трансплантата – была выполнена биопсия. Не дожидаясь результатов гистологического исследования, была начата высокодозная терапия метилпреднизолоном (500 мг/сут в течение 3 дней) и внутривенное введение иммуноглобулина (0,5 г/кг/

сут). Одновременно было начато упреждающее противовирусное лечение гепатита С фиксированной комбинацией софосбувира и велпатасвира в стандартных дозах. Тогда же впервые было высказано предположение о наличии у пациента С7Д.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей в послеоперационный период

Table 1. Dynamics of laboratory parameters in the postoperative period

Сутки	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	СРБ, мг/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Тромбоциты, $10^9/л$	Такролимус, нг/мл	Креатинин, мкмоль/л	МНО	АЧТВ, сек
0	12,7	3,2	—	5,5	123	—	75	1,6	103
1	7,9	1,2	—	7,2	77	—	56	1,3	61
2	6,8	—	46,8	11,2	—	—	48	1,2	33
3	5,1	—	21,2	8,2	87	0,5	54	—	—
4	5,3	—	26,8	4,1	51	—	40	1	34
5	4,7	—	31	6,4	—	4,2	57	—	—
6	5,5	—	79,7	8,3	107	—	63	1,2	45
7	7,2	—	86,3	8,5	112	—	63	1,4	43
8	8,5	2,7	62,4	—	—	4,9	198	3,2	72
9	5	—	47,8	7,4	53	8,9	300	3,8	75
10	5,2	—	33,5	11,3	51	9,2	409	5,9	82
11	2,2	13,2	16,6	16,8	103	—	431	4	102

Результат гистологического исследования ткани печени был получен на следующий день: доступных для исследования портальных трактов – 11–12. Отмечаются множественные некрозы гепатоцитов в центроlobулярных и промежуточных зонах, местами сливные; относительно сохранены гепатоциты центроlobулярных зон с признаками интрацеллюлярного холестаза. Наблюдается экстравазация эритроцитов центроlobулярно в пространства Диссе, среди которых имеются единичные лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты; без признаков долькового воспаления. В портальных трактах отмечается слабо выраженная клеточная инфильтрация, не выходящая за пределы пограничной пластинки, представленная лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами. Нативные междольковые желчные протоки визуализируются во всех портальных трактах, без признаков воспаления. Эпителициты желчных протоков со слабо выраженными реактивными изменениями в виде гиперхромии ядер без атипии и в виде сдвига ядерно-цитоплазматического индекса. Признаков перивенулиты в пределах исследованного материала нет. Портальные вены без признаков тромбоза (рис. 4).

Таким образом, при гистологическом исследовании признаков ОКО или активного гепатита обнаружено не было. Морфологическая картина, в первую очередь – геморрагические некрозы центра долек, не противоречила диагнозу С7Д, но и не исключала

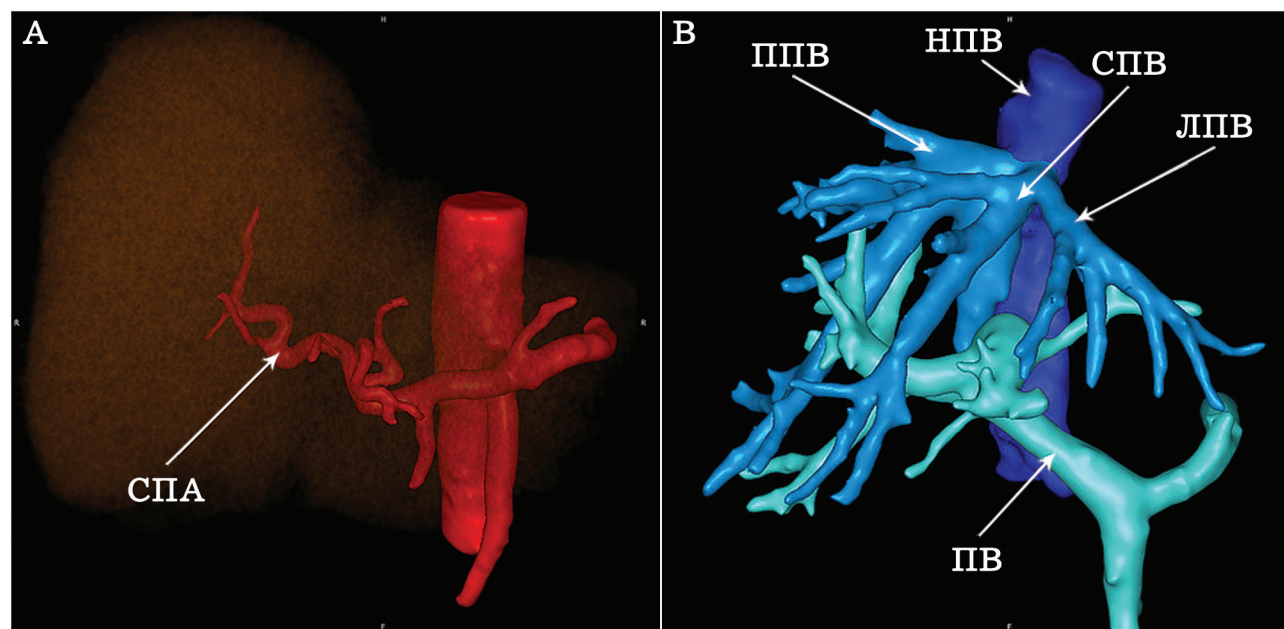


Рис. 3. Компьютерная томограмма печени на 8-е сутки после трансплантации печени, 3D-реконструкция. СПА – собственная печеночная артерия. ЛПВ – левая печеночная вена, СПВ – средняя печеночная вена, ППВ – правая печеночная вена. ППВ, ПВ, ЛПВ, СПВ, ППВ – проходимы

Fig. 3. Computed tomography of the liver on day 8 after liver transplantation, 3D reconstruction. SPA, proper hepatic artery; LHV, left hepatic vein; MHV, middle hepatic vein; RHV, right hepatic vein; PV, portal vein. SPA, PV, LHV, MHV, RHV are patent

отторжения, опосредованного антителами (ООА). На протяжении 9-го послеоперационного дня состояние пациента оставалось удовлетворительным. При лабораторном контроле было отмечено некоторое снижение активности АСТ и АЛТ, нарастание уровня билирубина замедлилось по сравнению с предыдущими сутками.

На 10-е сутки, учитывая возможный опосредованный антителами механизм повреждения трансплантата, был проведен сеанс каскадной плазмафильтрации (Plasmaflow+Cascaflow EC-20W, Asahi Kasei Medical, Япония; объем обработанной плазмы – 4100 мл). Ввиду высоких рисков инфекционных осложнений и репликации HCV от введения ритуксимаба было решено воздержаться.

В течение дня состояние пациента начало ухудшаться: появились жалобы на снижение остроты зрения и слабость в левых конечностях. При магнитно-резонансной томографии головного мозга не было выявлено очаговых образований или нарушений кровоснабжения. Лечение было продолжено в условиях реанимационного отделения. Пациент был внесен в Лист ожидания ретрансплантации печени с присвоением ургентного статуса.

К исходу дня были получены результаты мультиплексного анализа (Luminex) образца сыворотки крови, взятого перед плазмафильтрацией, и иммуногистохимического исследования биоптата пересаженной печени: ни анти-HLA антител, ни фиксации C4d-компонента комплемента на эндотелии сосудов и в строме портальных трактов обнаружено не было.

В связи с развившейся дыхательной недостаточностью и гипотонией пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких, начата вазопрессорная поддержка. Тяжесть полиорганной недостаточности стремительно нарастала, что привело к смертельному исходу на 11-е сутки после ТП.

Патологоанатомическое исследование

Аллотрансплантат печени в ортотопической позиции массой 1530 г, размерами 24,5х17,0х13,0х6,0 см. Поверхность печени красно-коричневого цвета с участками белесовато-желтого цвета и шероховатыми наложениями желтоватого цвета. В области ворот печени – зона оперативного вмешательства со следами термовоздействия, структуры ворот печени визуально герметичны, сформированные сосудистые анастомозы состоятельны, проходимы на всем протяжении. На разрезе ткань печени пестрая, светло-коричневая с красно-бурым крапом. Долевые и сегментарные желчные протоки и сосуды визуально проходимы на всем протяжении (рис. 5А).

Микроскопически – фрагменты печени с субтотальным некрозом паренхимы с развитием коллапса стромы, дисконфлексацией печеночных балок и резким отеком пространств Диссе. Относительно сохранены гепатоциты с белковой дистрофией и интрацеллюлярным холестазом. Просматриваемые портальные тракты минимально фиброзированы, не отечны, содержат минимальную лимфоцитарную инфильтрацию, с визуализируемыми желчными протоками без признаков воспаления. Признаков эндотелита и перивенулита не обнаружено (рис. 5В).

Непосредственной причиной смерти стал отек головного мозга с дислокацией и вклиниванием стволовых структур и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, развившийся на фоне фульминантной печеночной недостаточности.

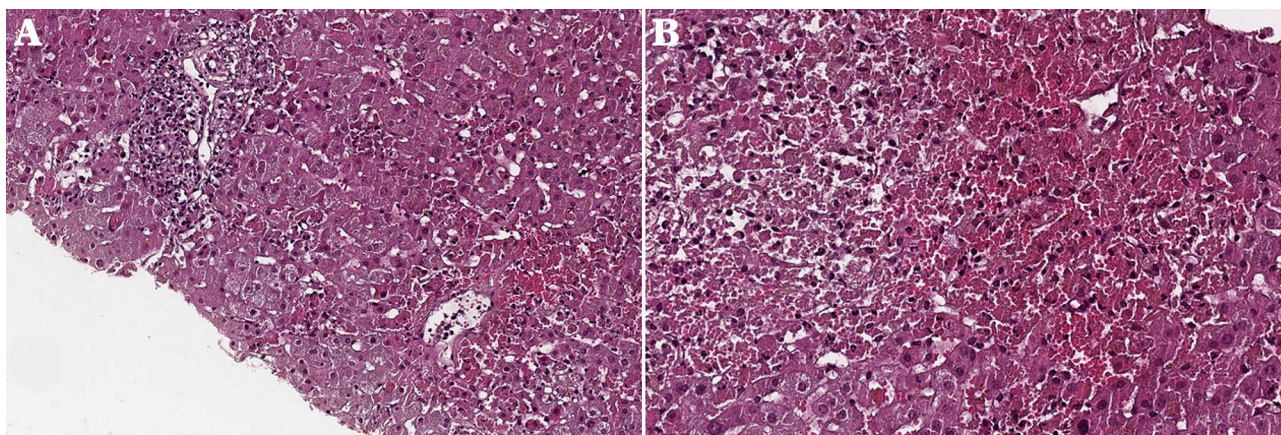


Рис. 4. Микрофотография печени на 8-е сутки после операции. А – Изменения в портальных трактах (увеличение $\times 100$). В – Изменения в центролобулярных и промежуточных зонах (увеличение $\times 200$). Окраска: гематоксилин/эозин

Fig. 4. Micrograph of the liver on day 8 after surgery. A. Changes in the portal tracts (magnification $\times 100$). B. Changes in the centrilobular and intermediary zones (magnification $\times 200$). Staining: hematoxylin/eosin

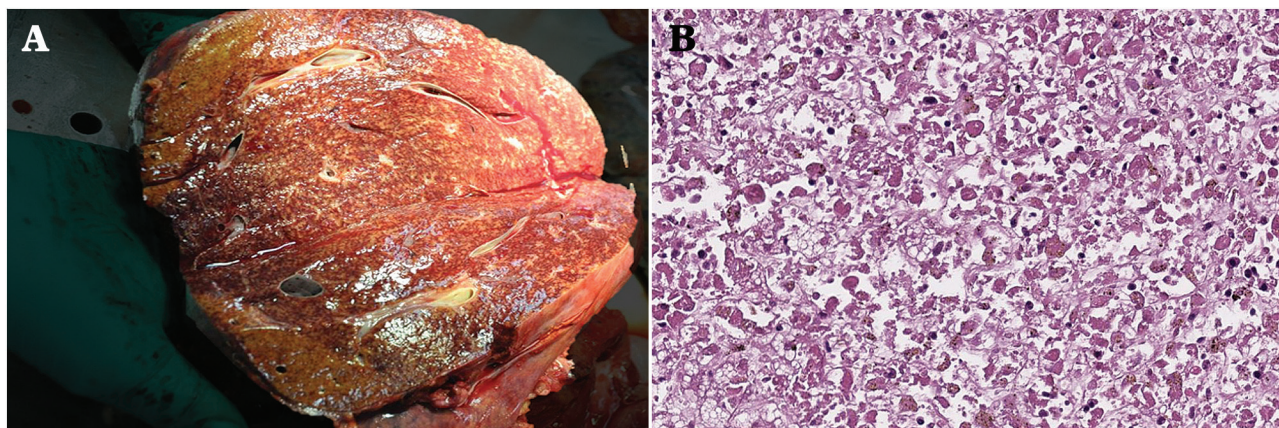


Рис. 5. А – Секционная фотография печени при аутопсии. В – Микрофотография. Субмассивные гепатоцеллюлярные некрозы (увеличение $\times 200$). Окраска: гематоксилин/эозин

Fig. 5. A. Liver photograph at autopsy section. B. Micrograph. Submassive hepatocellular necroses (magnification $\times 200$). Staining: hematoxylin/eosin

Обсуждение

В представленном клиническом случае тяжелое нарушение функции пересаженной печени манифестировало спустя неделю в целом гладкого течения послеоперационного периода. Пик ферментемии пришелся на 8-е сутки, после чего наблюдалось снижение активности аминотрансфераз с одновременным нарастанием желтухи и коагулопатии, последующим развитием гипогликемии, вазоплегии и полиорганной недостаточности.

Гистологическое исследование биоптатов донорской печени, полученных во время изъятия и перед окончанием трансплантации, течение анестезии и первых послеоперационных суток исключали тяжелое ишемическое реперфузионное повреждение, которое часто является причиной ранней дисфункции трансплантата.

Резкий рост активности аминотрансфераз в ближайшие дни после трансплантации, как правило, происходит при тромбозе печеночной артерии. Ежедневные ультразвуковые исследования и дважды (на 5-е и 8-е сутки) выполненная КТ свидетельствовали об отсутствии каких-либо нарушений кровоснабжения трансплантата.

Одним из возможных осложнений, которые могли привести к нарушению функции трансплантата, является синдром «обкрадывания». Этот синдром характеризуется снижением кровотока по печеночной артерии вследствие перераспределения крови в пользу других сосудистых бассейнов, таких как селезеночная или желудочно-двенадцатиперстная артерии, что приво-

дит к ишемии трансплантированной печени [7]. Синдром «обкрадывания» обычно развивается в ранние сроки после трансплантации и проявляется повышением активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина или персистирующим асцитом при отсутствии острого клеточного отторжения, инфекции или токсичности [7]. Диагностика синдрома «обкрадывания» основывается на данных доплеровского ультразвукового исследования и ангиографии. При данном синдроме пациенты обычно демонстрируют высокий ($IR > 0,8$) или низкий ($IR < 0,5$) индекс резистентности в печеночной артерии с низкой диастолической скоростью кровотока или даже реверсией диастолического потока. Систолическая скорость кровотока в печеночной артерии обычно снижена (< 35 см/с), что указывает на слабый кровоток [7]. В нашем случае синдром обкрадывания был исключен, поскольку при ежедневных доплеровских исследованиях скорость кровотока в печеночной артерии вплоть до 7-х суток после операции превышала 35 см/с и составляла на 7-е сутки 85 см/с, а индекс резистентности на 7-е сутки составил 0,68.

Герпетическая инфекция вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов также может приводить к значительному увеличению активности аминотрансфераз в первые 2 недели после ТП. Приблизительно в эти же сроки может наблюдаться ОКО, однако тяжесть повреждения трансплантата обычно значительно менее выражена (активность АЛТ и АСТ менее 1,000 Ед/л), а прогноз для трансплантата и реципиента благоприятен.

Очевидно, что реинфекция трансплантата вирусом гепатита С, которая несомненно произошла у нашего пациента, не могла проявиться в такие сроки развитием острого гепатита и не участвовала в объяснении клинической картины. Более того, в первые дни после трансплантации была начата упреждающая противовирусная терапия гепатита С высокоэффективными препаратами.

Очевидно также, что лихорадка в первую очередь требует исключения инфекционных осложнений и эмпирического назначения антибактериальной терапии широкого спектра, если пациент не получал ее ранее. Результаты микробиологических тестов, отсутствие признаков омоложения лейкоцитарного ростка, нейтропении и проведение адекватной противомикробной профилактики исключили инфекционный генез дисфункции трансплантата. Противогрибковую профилактику не проводили из-за отсутствия факторов высокого риска инвазивных грибковых инфекций до трансплантации, таких как ретрансплантации, длительная операция и др. [8]. Однако при развитии тяжелой дисфункции трансплантата и планировании ретрансплантации было принято решение о необходимости профилактической противогрибковой терапии.

Пересадка печени от донора с идентичной группой крови, а также отсутствие в анамнезе пациента сенсibilизирующих событий (многократные переливания крови, трансплантация органа), способных привести к выработке предсуществующих антител к молекулам главного комплекса гистосовместимости, позволила считать риск ООА минимальным.

Сильной стороной нашего наблюдения является наличие серии биопсий донорского органа и биопсии трансплантата. Тщательное обследование донорского органа позволяет исключить предпосылки для развития обширных некрозов в связи с качеством донорского органа.

Таким образом, наблюдавшаяся клиническая картина, хронология событий и динамика лабораторных показателей наиболее точно соответствовали так называемому синдрому седьмого дня, что подтвердилось прижизненным и посмертным гистологическими исследованиями ткани печени. Впервые термин С7Д был предложен исследователями из Великобритании в 2001 году для описания стремительного роста активности аминотрансфераз у реципиентов к концу первой недели после ТП на фоне уменьшения признаков повреждения трансплантата в результате ише-

мии и реперфузии [9]. Патологическим субстратом являлось центрлобулярное геморрагическое пропитывание без существенного воспаления на фоне проходимости крупных сосудов. Имеются и более ранние описания развития нетромботических геморрагических инфарктов паренхимы трансплантированной печени, клиническая картина при этом соотносилась с синдромом, который впоследствии получил название С7Д [10]. Важным клиническим проявлением, по-видимому, отражающим развитие массивных некрозов печени, но обычно предшествующим регистрации чрезмерно высокой активности аминотрансфераз, является лихорадка.

В 2022 году группа исследователей из госпиталя Бирмингемского университета (Великобритания) опубликовала обзор серии случаев С7Д, который включал всего 44 наблюдения. О редкости данной патологии можно судить по тому, что в собственном архиве исследователей, которые ретроспективно пристрасно анализировали 1907 ТП, проведенных за период с 2010 по 2020 год, было выявлено всего 6 случаев С7Д, то есть частота его развития составила 0,3% [11]. С другой стороны, можно допустить существование менее тяжелых форм С7Д, при которых высокие дозы метилпреднизолона задерживают прогрессирование синдрома, как описано исследователями из Кореи [12]. Возможно, в этих случаях имело место сочетание С7Д с ОКО. Имеются описания С7Д после ТП как от посмертных, так и от прижизненных доноров. За последние 2 года после публикации обзора британских авторов, нам удалось найти единственную публикацию случая С7Д, развившегося у ребенка, получившего фрагмент печени (K. Hartjes et al., 2024) [13]. Несмотря на проводимые мероприятия (тимоглобулин, ритуксимаб, иммуноглобулин и плазмаферезы), трансплантат спасти не удалось. Ретрансплантация была выполнена на 11-й день после ТП. Интересно, что у ребенка, получившего другой фрагмент той же печени (сплит-трансплантация от посмертного донора), имело место неосложненное послеоперационное течение.

Редкость развития данного осложнения не позволила выработать не только клинических рекомендаций по его лечению, но и каких-либо патогенетически обоснованных советов. Одним из важных наблюдений является неэффективность глюкокортикостероидов у больных с С7Д. Имеются основания предполагать, что в основе развития С7Д (хотя бы частично) участвуют те же механизмы, которые задействованы в повре-

ждении печени в рамках ООА. Хорошим примером является случай синдрома посттрансплантационной синусоидальной обструкции, связанный с ООА, описанный испанскими авторами [14]. Исследователи обнаружили преобладание внутридольковых повреждений над изменениями в портальных трактах, фиксацию С4d-компонента комплемента в синусоидах и выявили донор-специфические анти-HLA антитела в крови реципиента. Применение стероидных «пульсов» и дефибротида практически не привели к улучшению гистологических проявлений, однако сеансы плазмафереза в сочетании с введением иммуноглобулина оказались эффективными. T. Matsuura et al. (2021) сообщили об эффективности ритуксимаба, плазмообмена и внутривенного введения высоких доз иммуноглобулина в лечении больного с С7Д [6].

По данным метаанализа 48 наблюдений смертность больных с С7Д составила 75% [11]. Только 6 реципиентов из 50 (включая собственную серию наблюдений авторов) выжили без ретрансплантации на фоне консервативной терапии.

В нашем случае была проведена каскадная плазмофильтрация, однако, учитывая проведенный анализ литературных источников, возможно более целесообразным было бы проведение плазмообмена, так как он позволяет удалять не только антитела, но и продукты распада, выделяющиеся при массивном некрозе паренхимы печени.

Отдельные наблюдения, в которых комбинация лимфоцит-истощающих антител, в том числе ритуксимаба, высоких доз иммуноглобулина и сеансов плазмообмена, обычно используемая для лечения ООА или предоперационной десенсибилизации, приводила к регрессу С7Д, что стоит интерпретировать критически. Возможно, в этих случаях, несмотря на отсутствие классических признаков (донор-специфические анти-HLA

антитела, положительная иммуногистохимическая реакция на С4d), причиной дисфункции было именно отторжение, обусловленное антителами к МICA или АТII-1R, а не С7Д. Также известны варианты С4d-негативного ООА. Тем не менее при подозрении на развитие С7Д незамедлительное начало сеансов плазмафереза и введения высоких доз иммуноглобулина нам представляется оправданным подходом, который если и не приведет к спасению трансплантата, то позволит расширить терапевтическое окно для выполнения ретрансплантации.

В нашем случае повторная пересадка была невозможной из-за быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента и отсутствия потенциального донора в эти дни.

Заключение

Редкость развития синдрома седьмого дня у реципиентов печени компенсируется фатальностью этого осложнения. При этом на корректную диагностику и начало адекватной терапии у врача есть часы, но не дни. Принципиально важно своевременное принять решение о необходимости ретрансплантации, несмотря на возможный в ряде случаев диссонанс между пока еще удовлетворительным клиническим состоянием пациента и катастрофическими изменениями в печеночных пробах.

Наше наблюдение подчеркивает необходимость дальнейшего изучения синдрома седьмого дня и разработки новых подходов к его диагностике и лечению. Мы предполагаем, что будущие исследования, направленные на изучение иммунологических и ишемических механизмов повреждения трансплантата, помогут улучшить результаты лечения и повысить выживаемость реципиентов.

Список литературы/References

1. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2024;24(Suppl 1):176–265. PMID: 38431359 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.01.014>
2. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Рудаков В.С., Колышев И.Ю., Губарев К.К. и др. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2024;(7):45–60. Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiev AI, Rudakov VS, Kolyshev IYu, Gubarev KK, et al. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2024;(7):45–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145>
3. Сушков А.И., Попов М.В., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Пашков А.Н., Лукьянчикова А.С. и др. Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риски раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование. *Трансплантология.* 2023;15(3):312–333. Sushkov AI, Popov MV, Rudakov VS, Svetlakova DS, Pashkov AN, Lukianchikova AS, et al. Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(3):312–333. (In Russ.) <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-312-333>
4. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2537–2546. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x>
5. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the Model for End-Stage Liver Disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745–754. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>
6. Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, et al. Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome after liver retransplantation: a case report and literature review. *Pediatr Transplant.* 2021;25(8):e13907. PMID: 33135813 <https://doi.org/10.1111/petr.13907>
7. Fleckenstein FN, Luedemann WM, Küçükaya A, Auer TA, Plewe J, Hamm B, et al. Splenic artery steal syndrome in patients with orthotopic liver transplant: where to embolize the splenic artery? *PLoS ONE.* 2022;17(3):e0263832. PMID: 35271572 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263832>
8. Dunn D, Huprikar S, Ali M, Hand J, Patel G. Risk stratification for targeted antifungal prophylaxis in adult liver transplant recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(Suppl 1):2334. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1881>
9. Memon MA, Karademir S, Shen J, Koukoulis G, Fabrega F, Williams JW, et al. Seventh Day Syndrome – acute hepatocyte apoptosis associated with a unique syndrome of graft loss following liver transplantation. *Liver.* 2001;21(2):13–17. PMID: 11169067 <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2001.210102.x>
10. Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, Ramsey G, Todo S, Belle S, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. *Am J Pathol.* 1988;132(3):489–502. PMID: 3046369.
11. Halle-Smith JM, Hall LA, Hann A, Hartog H, Perera MTPR, Neil DAH. Seventh Day Syndrome revisited: early recognition of the clinical syndrome and an evolving understanding of its etiology. *Front Transplant.* 2022;1:913584. PMID: 38994381 <https://doi.org/10.3389/frtra.2022.913584>
12. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. Reappraisal of seventh-day syndrome following living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2961–2963. PMID: 17112874 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.169>
13. Hartjes K, Koo D, Al-Ibraheemi A, Sweeny KF, Wehrman A, Elisofon S, et al. Early graft loss with suspected Seventh-Day Syndrome following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2024;28(5):14818. PMID: 38940480 <https://doi.org/10.1111/petr.14818>
14. Baliellias C, Lladó L, Serrano T, Gonzalez-Vilatarsana E, Cachero A, Lopez-Dominguez J, et al. Sinusoidal obstruction syndrome as a manifestation of acute antibody-mediated rejection after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2021;21(11):3775–3779. PMID: 34008326 <https://doi.org/10.1111/ajt.16689>

Информация об авторах

**Сергей Эдуардович
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, voskanyan_se@mail.ru

25% – редактирование статьи и утверждение финального варианта рукописи

**Владимир Сергеевич
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

<https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov_vc@list.ru

20% – написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

**Владимир Евгеньевич
Сюткин**

д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

<https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>, vladsyutkin@gmail.com

15% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи и проверка ее критически важного интеллектуального содержания

**Александр Игоревич
Сушков**

канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

<https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>, sushkov.transpl@gmail.com

15% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи и проверка ее критически важного интеллектуального содержания

**Сергей Владимирович
Лищук**

канд. мед. наук, заведующий паталогоанатомическим отделением ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, sergey.lischuk@mail.ru

6% – оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала

**Андрей Николаевич
Башков**

канд. мед. наук, руководитель центра лучевой диагностики – заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>, abashkov@yandex.ru

5% – описание результатов КТ-исследования, подготовка иллюстративного материала

**Константин Константинович
Губарев**

д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации органов и тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

<https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>, kkgubarev@gmail.com

5% – подготовка и представление информации о доноре

**Антон Николаевич
Пашков**

врач-хирург центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0006-6911-8850>, pashkov-96@mail.ru

4% – обзор публикаций по теме статьи

**Алексей Игоревич
Артемьев**

канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>, coma2000@yandex.ru

5% – обзор публикаций по теме статьи

Information about the authors

Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Surgery with Courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 , voskanyan_se@mail.ru 25%, article editing and approval of the final manuscript version
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-662 , rudakov_vc@list.ru 20%, writing the article, reviewing publications on the topic of the article
Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery with Courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 , vladsyutkin@gmail.com 15%, reviewing publications on the topic of the article, manuscript editing, and critical evaluation of its intellectual content
Alexander I. Sushkov	Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 15%, reviewing publications on the topic of the article, manuscript editing, and critical evaluation of its intellectual content
Sergey V. Lishchuk	Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-0372-5886 , sergey.lischuk@mail.ru 6%, assessment of liver biopsy results, preparation of illustrative material
Andrey N. Bashkov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Radiology – Head of the Department of Radiology, Radioisotope and Computer Diagnostics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-4560-6415 , abashkov@yandex.ru 5%, description of CT scan results, preparation of illustrative material
Konstantin K. Gubarev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X , kkgubarev@gmail.com 5%, preparation and presentation of donor information
Anton N. Pashkov	Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0009-0006-6911-8850 , pashkov-96@mail.ru 4%, reviewing publications on the topic of the article
Alexey I. Artemyev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 , coma2000@yandex.ru 5%, reviewing publications on the topic of the article

Статья поступила в редакцию 12.09.2024;
одобрена после рецензирования 07.10.2024;
принята к публикации 25.12.2024

The article was received on September 12, 2024;
approved after reviewing on October 7, 2024;
accepted for publication on December 25, 2024