

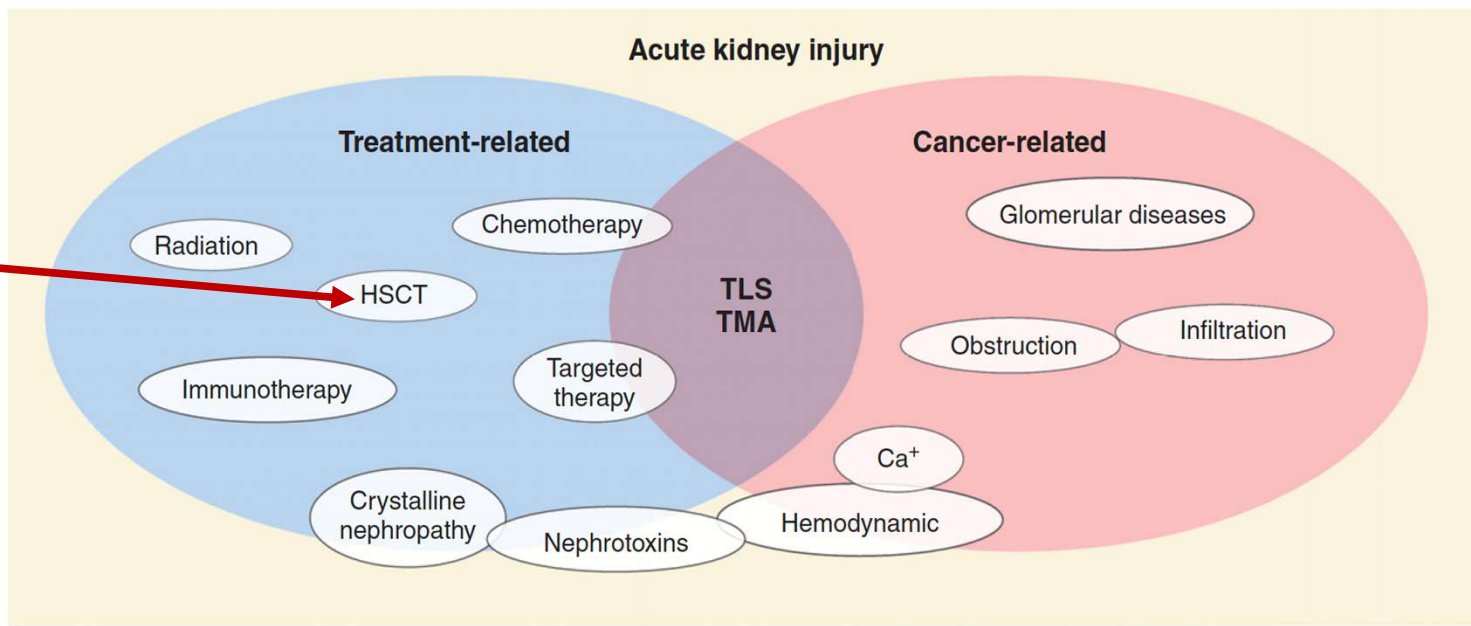


სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომი

თსსუ პროფესორი ირმა ჭოხონელიძე
1 ივლისი, 2023

თირკმლის მწვავე დაზიანების მიზეზები ონკოლოგიურ პაციენტებში

ჰემოპოეზური
დეროვანი
უჯრედების
ტრანსპლანტაცია
ჰელუტ



Cancer- and treatment-specific risk factors for AKI
 Post-nephrectomy, hematological malignancy, obstructive nephropathy, HSCT, Ca⁺, nephrotoxic chemotherapy, paraneoplastic glomerular diseases, tumor lysis syndrome, neutropenic sepsis

Patient-specific risk factors for AKI
 Age >65 years, CKD, diabetes mellitus, hypertension, heart failure, liver disease, treatment with RAASi, diuretics and NSAIDS, antibiotics, hyponatremia, ICU admission

თირკმლის მწვავე დაზიანების მიზეზი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდეგ

ადრეული დასაწყისი

სეფსისი

ჰიპოტენზია

ჰიპოვოლემია

ნეფროტოქსიური საშუალებები

აციკლოვირი ამფოტერიცინ B

აგფ ინჰ/ბლოკ

კალცინევრინის ინჰ CNI

კონტრასტი

მეტოტრექსატი

აასს NSAID

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის
სინდრომი (ღსოს)

გვიანი დასაწყისი

თრომბოტული მიკროანგიოპათია TMA

კალცინევრინის ინჰიბიტორების CNI ტოქსიურობა

თირკმლის მწვავე დაზიანების ძირითადი მექანიზმები

ინტრავასკულური მოცულობის შემცირება

ღებინება და დიარეა

სისტემური ვაზოდილატაცია

სეფსისი

რენული ვაზოკონსტრიქცია

სინუსოიდური ობსტრუქციის
სინდრომი

კალცინევრინის ინჰიბიტორები

ენდოთელიუმის დაზიანება

- მწვავე ტმწდ **GVHD**
- კალცინევრინის ინჰიბიტორები **CNI**
- მთელის სხეულის დასხივება
- ინფექცია
- თრომბოტული მიკროანგიოპათია **TMA**

მილაკმოვანი დაზიანება

- მედიკამენტები
- ვირუსები

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომი (ღვიძლის ვენა-ოკლუზიური დაავადება)

დეფინიცია

მაღალდოზირებული კონდიციების ან ჰეპატოტოქსიური ქიმიოთერაპიის ან სხვიური თერაპიის გართულება, რომელიც იწვევს ღვიძლის წილაკებში სინუსოიდური სივრცის მესამე ზონის ობსტრუქციას

50% ვითარდება თირკმლის მწვავე დაზიანება, რომელიც არ განივრცევა ჰეპატორენული სინდრომისგან!!!!

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის ეპიდემიოლოგიური მონაცემები

მოზრდილები – 8-14%

- ალოგენური ტრანსპლანტაცია 10-60%
- აუტოლოგიური 5-30%

ბავშვები 20-30%

1/3 არ აქვს ჰიპერბილირუბნემია!

დაგვიანებულია დიაგნოსტიკა 20%

რეფრაქტორული თრომბოციტოპენია 1
კვირით ადრე უსწრებს დიაგნოზს

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის განვითარების რისკ ფაქტორები

ტრანსპლანტი

HLA-შეთავსებლობის ხარისხი
კონდიციონების რეჟიმი: ფლუდარაბინი,
ციკლოფოსფამიდი, მაღალდოზირებული
მელფალანი, ბუსულფანი (ი/ვ დროს ნაკლებად)
მთელი სხეულის მაღალდოზირებული
არაფრაქციონირებული დასხივება

პაციენტთან/დაავადებასთან

კარნოვსკის (Karnofsky) სტატუსი, პარენტერულ
კვებაზე დამოკიდებულება მალიგნაზირების სიმძიმე
გაზრდილი ღვიძლის ფერმენტები, ფერიტინი,
ბილირუბინი , თალასემია
გენეტიკური მუტაციები GSTM1-null,22 C282Y allele,23
MTHFR 677CC/1298CC ჰაპლოტიპი

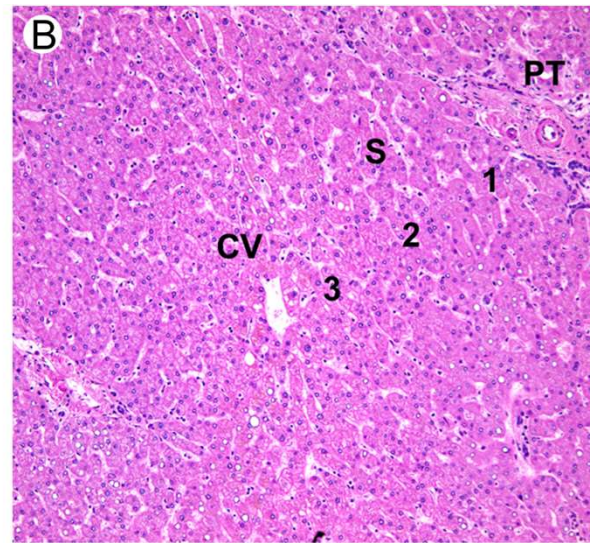
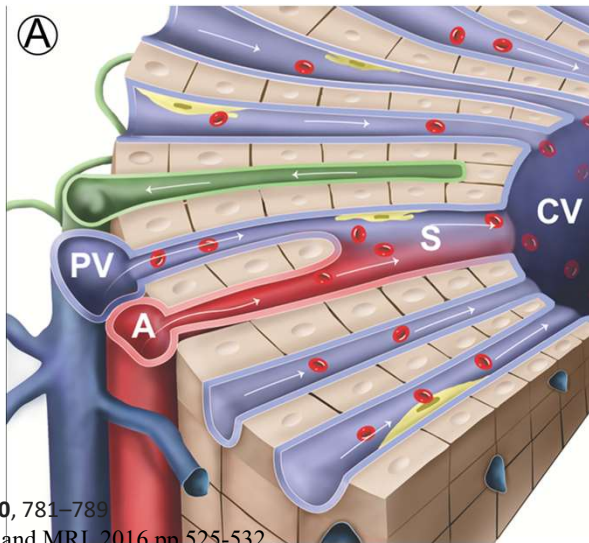
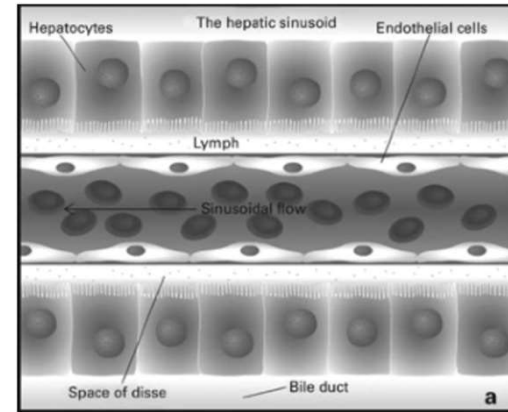
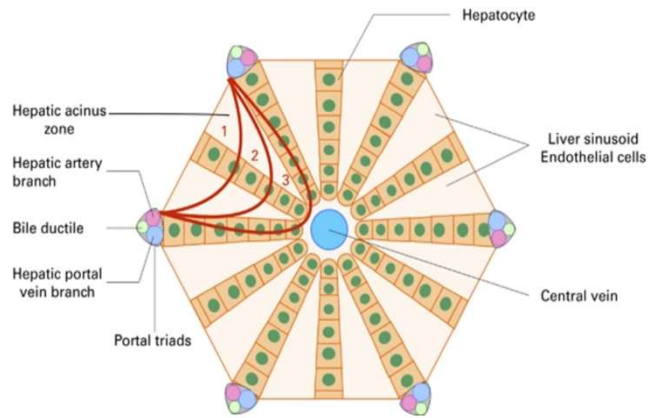
ღვიძლის მდგომარეობასთან

ციროზი, ფიბროზი, ჰეპატოტოქსიური
მედიკამენტები

პედიატრიული სპეციფიკა

ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი,
ადრენოლეიკოდისტროფია, ოსტეოპეტროზი
იუვენილური მიელო-მონოციტური ქრ. ლეიკემია
დაბალი წონა
ასაკი < 2წ

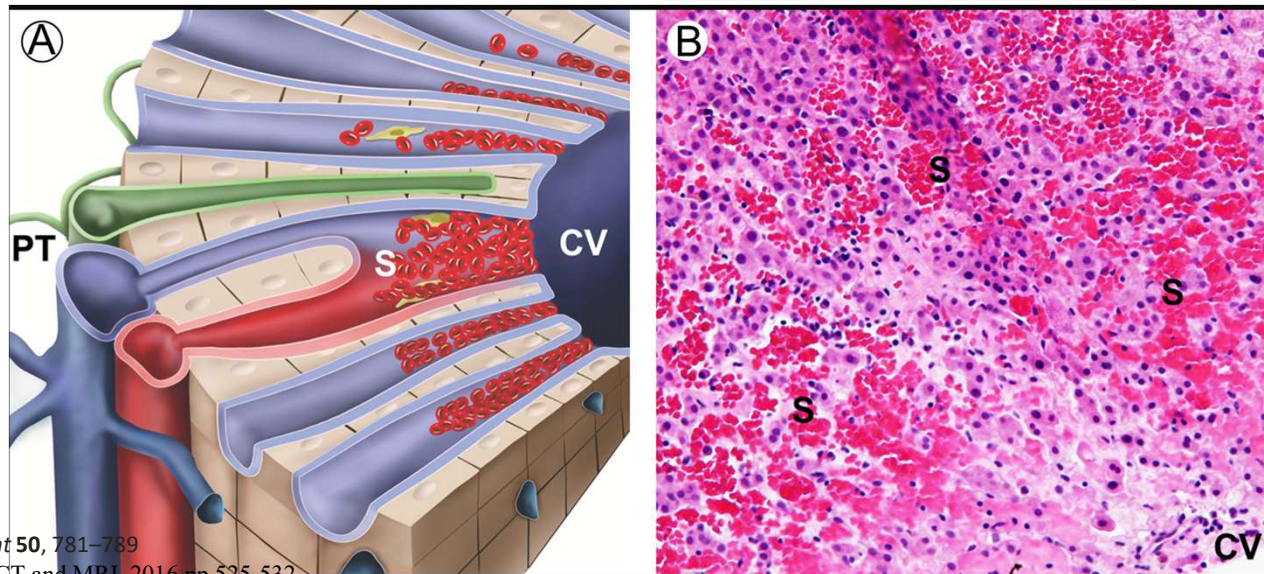
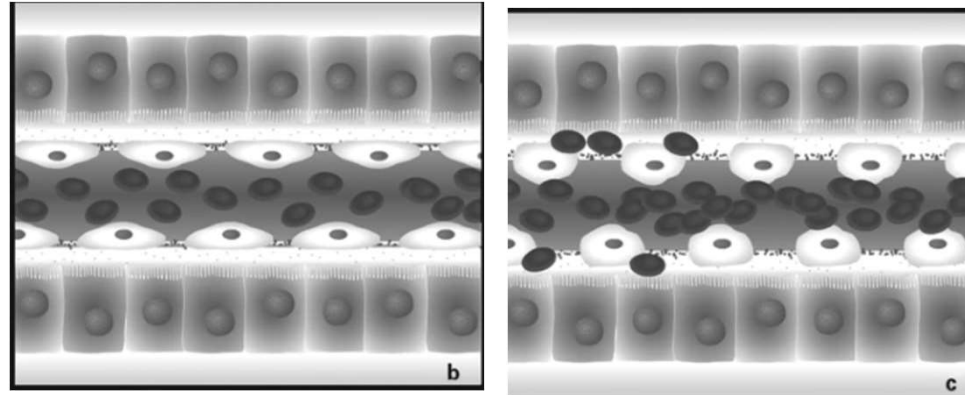
ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომი პათოფიზიოლოგია: ღვიძლის წილაკის ნორმალური სტრუქტურა



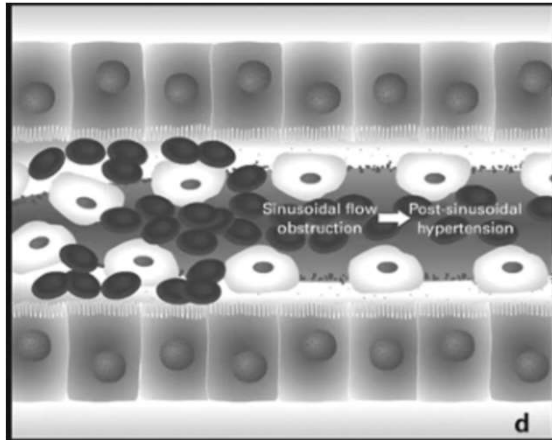
Mohty, M, et al. *Bone Marrow Transplant* **50**, 781–789

Furlan A., et al. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2016, pp 525-532

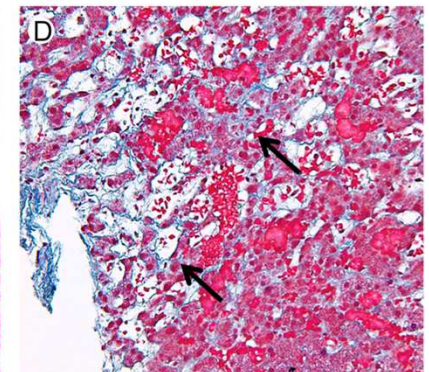
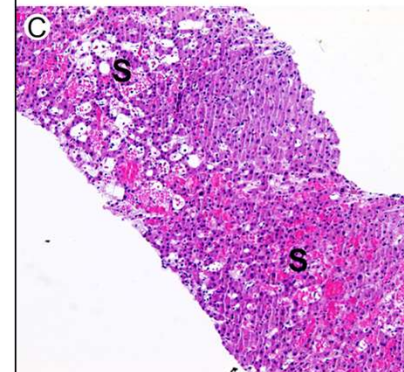
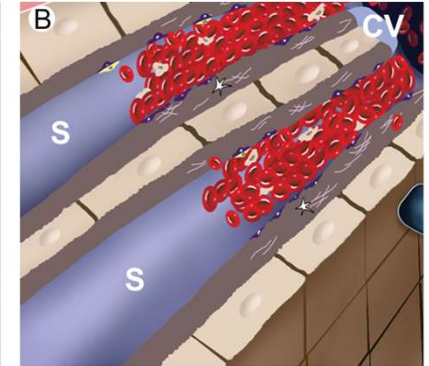
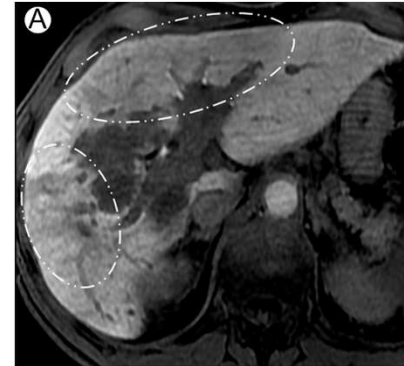
ღვიძლის სინუსოიდური ენდოთელიოციტების დაზიანება, ჩამოშლა და სინუსოიდურ ბარიერში ნაპრალის ჩამოყალიბება



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომი პათოფიზიოლოგია: საბოლოო სურათი



ღისეს სივრცეში დაშლილი უჯრედების შეღწევა,
ჩამოშლილი ენდოთელიოციტებით ვენულების
ობსტრუქცია,
ლოკალური თრომბოზის ჩამოყალიბება



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის მანიფესტირების კლინიკური სურათი

ჰპუ ტრანსპლანტაციიდან პირველი 30 დღის განმავლობაში, იშვიათად უფრო გვიან

- *ჰიპერჰიდრატაცია*
- *ასციტური სითხე*
- *წონაში მატება > 5%*
- *სიყვითლე და მტკივნეული ჰეპატომეგალია*
- *ხშირია თმდ, რაც ემსგავსება ჰეპატორენულ სინდრომს - ჰიპოტონიით, ჰიპონატრემიით, დაბალი FE^{Na}*

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის კლინიკური მანიფესტირება

Seattle criteria
HCT პირველი 20 დღის განმავლობაში ქვემოთ მოყვანილი კრიტერიუმებიდან არანაკლებ ≥ 2
ბილირუბინი > 2 მგ/დლ
ჰეპატომეგალია ან ტკივილი მარჯვენა ფერდქვეშა არეში
წონაში მატება (საბაზისოდან 2%)

Baltimore criteria
HCT პირველი 21 დღის განმავლობაში ბილირუბინს ≥ 2 მგ/დლ დამატებული ≥ 2 ქვემოთმოყვანილი კრიტერიუმი
მტკივნეული ჰეპატომეგალია
ასციტი
წონაში მატება

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის კლინიკური მანიფესტირება

დაავადების მანიფესტირების სიმძიმე

მსუბუქი და შუალოს სიმძიმის დროს

ზემოთ ჩამოთვლილი კრიტერიუმებიდან მანიფესტირებულია < 2

რისკ-ფაქტორების შემთხვევაში საშუალო სიმძიმის მჭიდრო მონიტორინგი - მძიმე ფორმაში გადასვლის რისკი მაღალია!

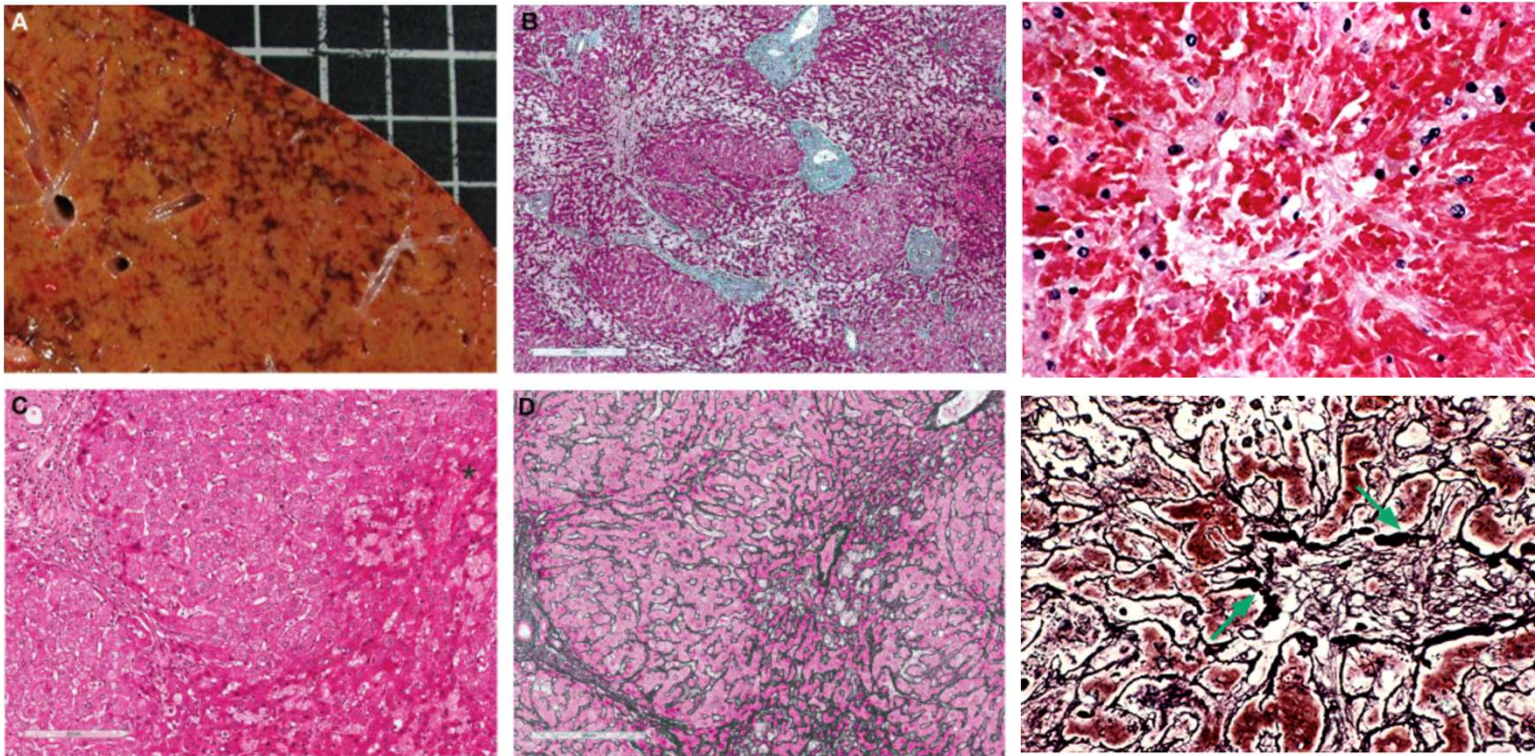
მძიმე და ძალიან მძიმე სიმძიმის დროს

დაავადების დამძიმების დროს ≤ 4 დღეზე ბილირუბინი: ≥ 5 მგ/დლ ან გაორმაგება < 48 სთ

ტრანსამინაზები > 5 -ჯერ გაზრდა ნორმიდან წონის მატება $> 5\%$

თირკმლის ფუნქცია ≥ 1.5 ჯერ გაზრდა საბაზისო მაჩვენებლიდან

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის ჰისტოლოგიური მონაცემები



Valla DC et al. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2016, pp 378-

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის დიაგნოსტიკა

გადახედა EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

ადრეული < 21 დღე -
ბალტიმორის კრიტერიუმი

ბილირუბინს ≥ 2 მგ/დლ +
დამატებული მინიმუმ 2
კრიტერიუმი
(მტკივნეული ჰეპატომეგალია,
ასციტი, წონის მატება >5%)

გვიანი > 21 დღე

კლასიკურ კლინიკურ მონაცემებს დაემატოს
ულტრასონოგრაფიული მონაცემები

ღვიძლის ბიოფსია დიაგნოზის
გაურკვევლობის შემთხვევაში; და თუ საჭირო
გახდა, მხოლოდ ტრანსიუგულარული
მიდგომით

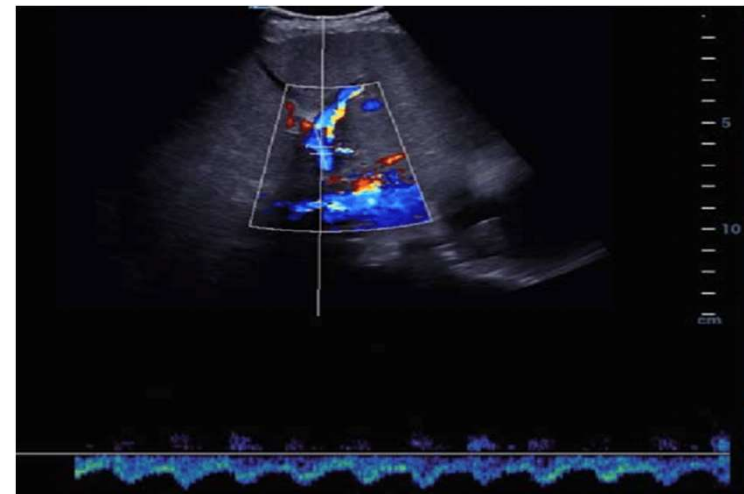
ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის რადიოლოგიური მონაცემები

ულტრასონოგრაფიული მონაცემები

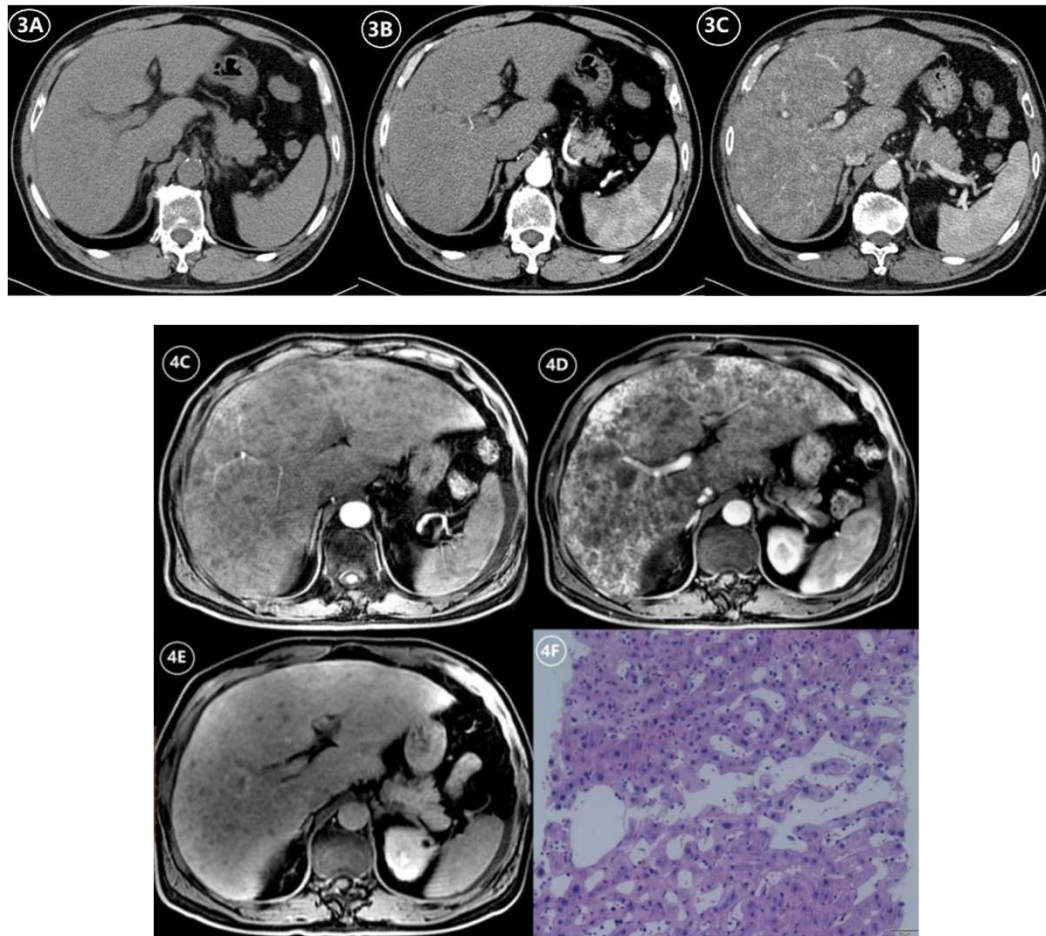
1. ასციტი

2. პორტული ვენის ტალღის შეცვლა, რევერსიული ტიპის ნაკადი, ღვიძლის არტერიების RI გაზრდა

3. ნაღვლის ბუშტის კედლების გასქელება



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის რადიოლოგიური მონაცემები



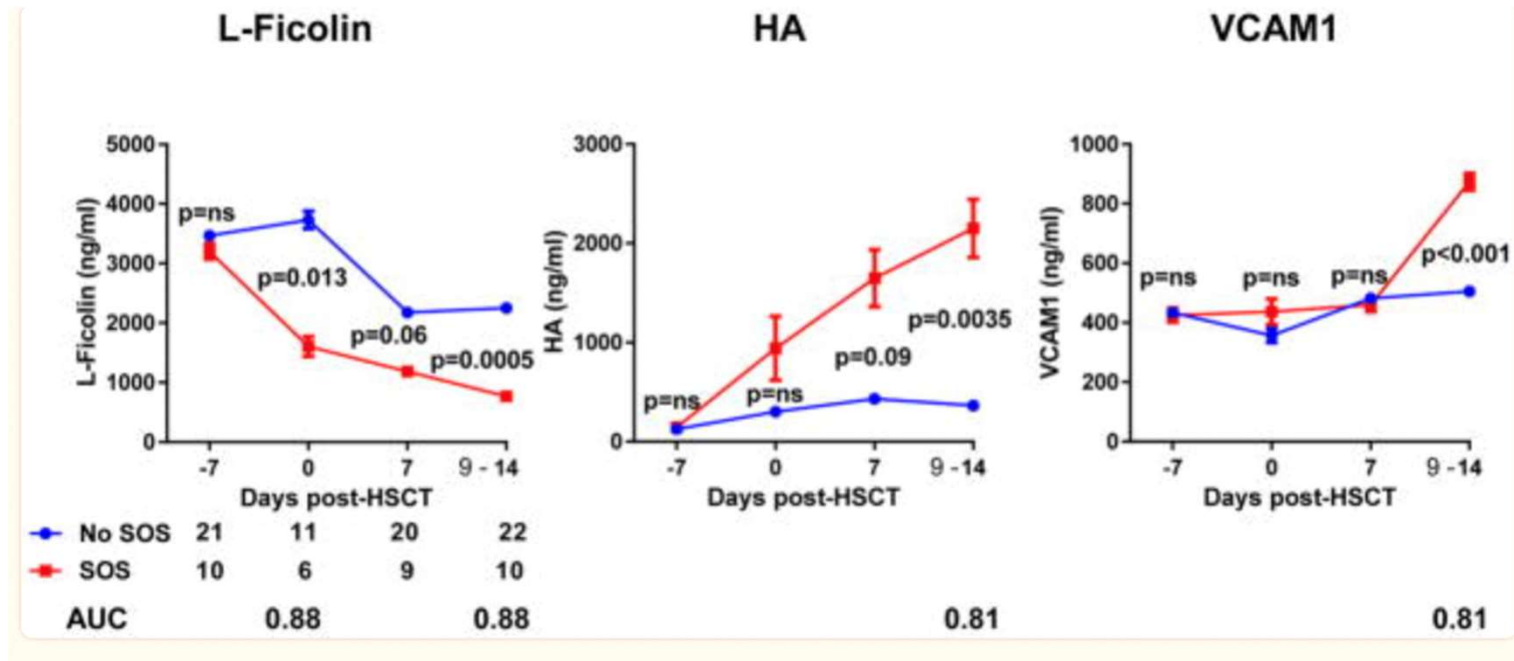
ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის დიფერენციული დიაგნოსტიკა

*ჩანერგვის სინდრომი/სისტემური კაპილარების ჟონვის
სინდრომი/პერიტრანსპლანტაციური რესპირატორული დისტრესს
სინდრომი **PERDS** (ჰლუტ 9-16 დღეში პროანთებითი ციტოკინების შტორმი,
ვლინდება არაინფექციური ცხელებით და მაკულოპაკულოური
გამონაყრით)*

*მწვავე ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადება **GVHD**
ჰეპატიტი (აუტოიმუნური, ვირუსული, ტოქსიური ქოლესტაზი)
ბადკიარის სინდრომი*

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის პრედიქტორი ბიომარკერები

L-ficolin, hyaluronic acid, and VCAM-1 levels 80% სიზუსტე პრედიქტორები



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის პრევენციული ღონისძიებები

ჰლუტ წინა პერიოდის ღონისძიებები

1. ღვიძლის დაზიანების შეფასება: მედიკამენტები, HCV, ვოლემიური სტუატუსის ნორმალიზება, რკინის შებოჭვა
2. ტრანსპლანტაციის წინა თერაპია - გემტუზუმაბ ოზოგამაცინი (ჰუმანიზებული ანტი-CD33 მონოკლონური ანტისხეულები) ან ინოტუზუმაბ ოზოგამაცინი (ანტი-CD22)
3. ტრანსპლანტაციასთან ასოცირებული ასპექტები: არამიელოაბლაციური კონდიცირება / კონდიცირების დამზოგველი რეჟიმი; ბუსულფანით კონდიცირებისა და მთელი სხეულის რადიოთერაპიის თავიდან არიდება
4. ტრანსპლანტატთან ასოცირებული - აუტოლოგიური ტრანსპლანტი ალოგენურთან შედარებით ნაკლებად არის ასოცირებული სოს
5. ტრანსპლანტი მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადების GVHD პროფილქტიკა - სიროლიმუს+მეთოტრექსატი+ტაკროლიმუსის და მეთოტრექსატი+ტაკროლიმუსის კომბინირებისგან თავის არიდება

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის პროფილაქტიკა

მოზრდილებში ურსოდეოქსიქოლის მჟავა (UDCA)

1. ამცირებს ჰეპატოტოქსიურობას

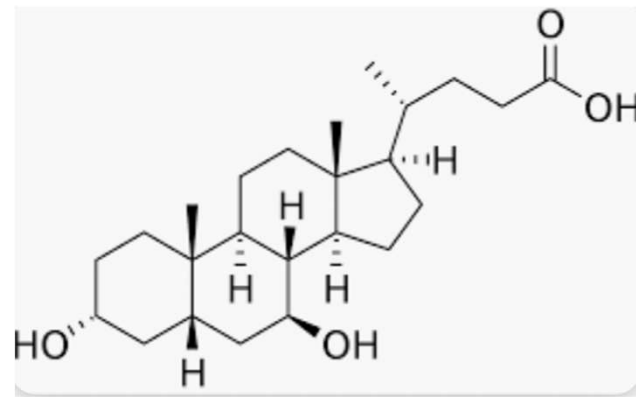
2. ამცირებს პრო-ანთებითი ციტოკინების სეკრეციას

დოზირება: 12მგ/კგ ან 600მგ p.o. გაყოფილი 2 დოზად, 3 თვის განმავლობაში

მტკიცებულების ხარისხი დაბალია: სოს სიხშირეს ამცირებს, თუმცა გამოსავალზე ზეგავლენა არ მოუხდენია

რეკომენდებულია ESBMT და BCSH/BSBMT გაიდლაინებით

ჰეპარინი, ანტითრომბინ-III, PGE1, პენტოქსიფილინით პროფილაქტიკა - სარგებელი არ აჩვენა



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის პროფილაქტიკა და დეფიბროტიდი

ბავშვებში ღსოს პროფილაქტიკაში უპირატესობა ენიჭება დეფიბროტიდს

6.25მგ/კგ ყოველ 6 სთ-ში ი/ვ 21 დღე გადანერგვის შემდეგ ტოქსიურობა დაბალი

ფიქსირდება არაფატალური სისხლდენის შემთხვევები

THE LANCET

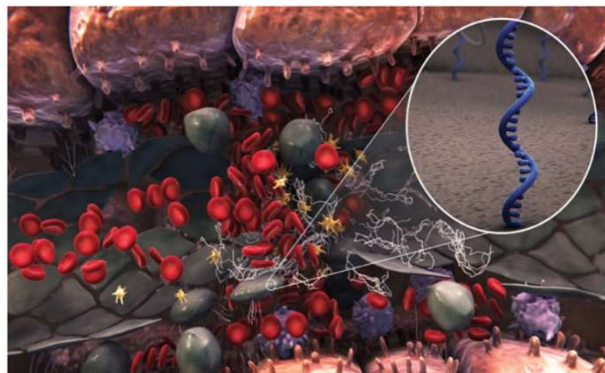
Psychiatry's identity crisis:
"It is time for the specialty to stop devaluing itself because of its chequered history of mental asylums and pseudoscience, and to realign itself as a key biomedical speciality at the heart of mental health."

Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial

Selim Corbacioglu, Simone Cesaro, Maura Faraci, Dominique Valteau-Couanet, Bernd Gruhn, Attilio Rovelli, Jaap J Boelens, Annette Hewitt, Johanna Schrum, Ansgar S Schulz, Ingo Müller, Jerry Stein, Robert Wynn, Johann Greil, Karl-Walter Sykora, Susanne Matthes-Martin, Monika Führer, Anne O'Meara, Jacek Toporski, Petr Sedlacek, Paul G Schlegel, Karoline Ehlert, Anders Fasth, Jacek Winiarski, Johan Arvidson, Christine Mauz-Körholz, Hulya Ozsahin, Andre Schrauder, Peter Bader, Joseph Massaro, Ralph D'Agostino, Margaret Hoyle, Massimo Iacobelli, Klaus-Michael Debatin, Christina Peters*, Giorgio Dini*

დეფიბროტიდი

ფაქტორი	მოქმედების მექანიზმი	დეფიბროლიტი
ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი TPA	პლაზმონოგენის პლაზმინში კონვერტაციის კატალიზება	↑
თრომბომოდულინი	ანტიკოაგულაციური ფაქტორი	↑
ფონ ვილებრანდის ფაქტორი vWf	ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციას	↓
პლაზმონოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1 PAI-1	ამცირებს ფიბრინოლის	↓



ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის მკურნალობა დეფიბროტიდით

მსუბუქი /საშუალო სიმძიმის დროს

მხარდამჭერი მკურნალობა: ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების შემცირება,
ვოლემიური სტატუსის კონტროლი, პარაცეტეზი საჭიროებისას

მძიმე მიმდინარეობა

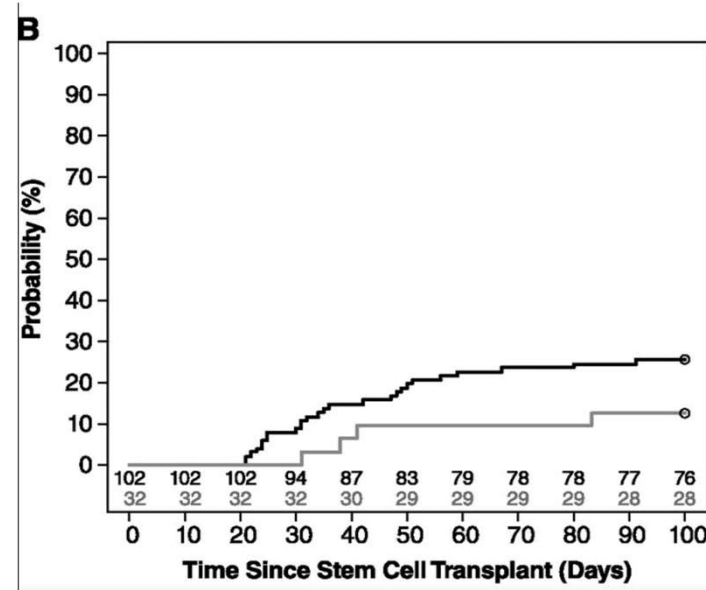
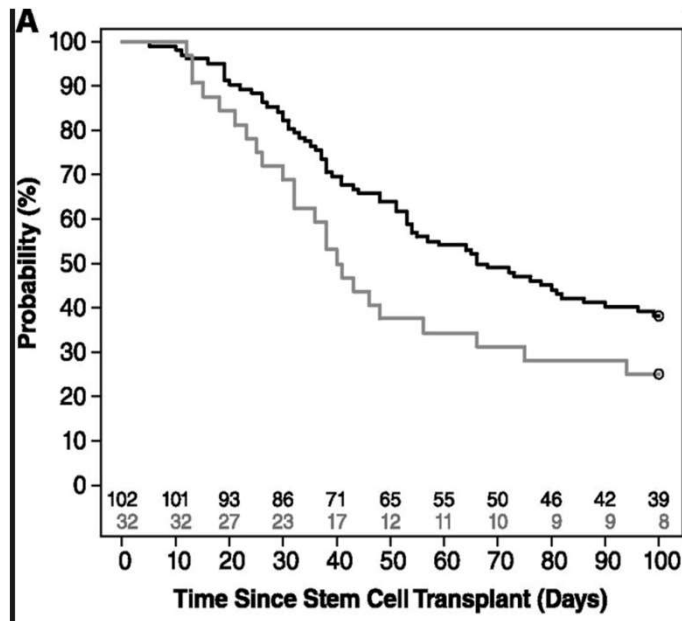
დეფიბროტიდის დოზირება: 6.25მგ/კგ ყოველ 6 სთ-ში ი/ვ; თუ წინ უძღოდა
UDCA, მკურნალობა გაგრძელდეს უწყვეტად

მკურნალობის ხანგრძლივობა: 21 დღე, დაავადების სრულ აღაგებამდე , მაქს.
60 დღე

გვერდითი მოვლენები: ჰიპოტენზია, გულისრევა, ლებინება, ფაღარათი
ჰემორაგია და ჰიპერსენსიბილობა < 2%

დეფიბროტოდის ზეგავლენა ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის მკურნალობის გამოსავალზე

სისტემურმა ანალიზმა აჩვენა დეფიბროტიტით მკურნალობის უპირატესობა სიმპტომურ მკურნალობასთან შედარებით



Richardson PG, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1656-65

ღვიძლის სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომის რეფრაქტორული ფორმა

*მეთილპრედნიზოლონით მკურნალობა სიფრიტხილით
ინფექციის მაღალი რისკის გამო*

*ტრანსიუგულარული შუნტირება - ერთეული შემთხვევებია
აღწერილი*

*ღვიძლის ტრანსპლანტაცია - შემთხვევაზე დაყრდნობით
გადაწყვეტილების მიღება*

ძირითადი გზავნილები

EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

კრიტერიუმები

რისკ ფაქტორები

გადანერგვამდე შეფასება და პრევენციული ზომების გატარება

დიაგნოსტიკა

დიაგნოზი უნდა ეყრდნობდეს კლინიკურ ნიშნებს (ბალტიმორი ან სიეტლი)

ულტრასონოგრაფიული მონაცემები ღვიძლის ბიოფსია გაურკვევლობის შემთხვევაში; და თუ საჭირო გახდა, მხოლოდ ტრანსიუგულარული მიდგომით

პროფილაქტიკა

- დეფიბროტიდი რისკის მქონე ბავშვებში; მოზრდილებშიც დასაშვებია
- პროსტაგლანდინ, პენტოქსიფილინი, ჰეპარინი და ანტითრომბინი არ არის რეკომენდებული
- ურსოდეოქსიქოლის მჟავა დასაშვებია

მკურნალობა

დეფიბროტიდი მეთილპრედიზოლონი შესაძლოა ინფექციის რისკის გათვალისწინებით სითხის მონიტორინგი ინტენსიური თერაპიის ადრეული მზადყოფნა

გმადლობთ ყურადღებისთვის