

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-111-116

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННОЙ ПОЧКИ ПАЦИЕНТУ С ГЕМОФИЛИЕЙ В

Пурло Н.В.¹, Ахметшин Р.Б.², Буланов А.Ю.³, Лихачева Е.А.⁴, Бирюкова Л.С.¹

¹ Научно-клиническое отделение гемодиализа и полиорганной патологии

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

² Хирургическое отделение трансплантологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

³ Отдел анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-клиническое отделение коагулопатий ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Представляем случай успешной трансплантации аллогенной почки 56-летнему пациенту с гемофилией В в Гематологическом научном центре. Пациенту проводилась заместительная терапия IX фактором с 2010 г. Трансплантат функционирует в течение 13 месяцев после трансплантации почки без эпизодов отторжений и кровотечений. Возможно выполнение сложных хирургических вмешательств пациентам с гемофилией В и терминальной стадией хронической почечной недостаточности при назначении заместительной терапии IX фактором с целью достижения оптимального гемостаза.

Ключевые слова: гемофилия В, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, трансплантация почки, фактор IX.

RENAL ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN PATIENT WITH HAEMOPHILIA B

Purlo N.V.¹, Achmetshin R.B.², Bulanov A.J.³, Likhacheva E.A.⁴, Birjukova L.S.¹

¹ Unit of Hemodialysis and Multiorgan Pathology, Hematology Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Surgical Unit of Transplantology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

³ Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Therapy, Hematology Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ Unit of Coagulopathy, Hematology Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

We report the case of successful renal allogeneic transplantation and treatment in a 56-year-old patient with haemophilia B at Hematology Research Center. He has received replacement therapy by factor IX since 2010. The transplant is marked with good renal function during 13 post-transplant months without episodes of rejection or bleeding complications. The complicated surgical interventions are possible in patients with haemophilia B and end-stage chronic renal failure in the presence of replacement therapy of IX factor for the purpose of achievement of optimum hemostasis.

Key words: hemophilia B, end-stage chronic renal failure, kidney transplantation, factor IX.

ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) – наследственное, сцепленное с полом заболевание крови, обусловленное недостаточностью коагуляционно-

го фактора IX и проявляющееся рецидивирующими кровотечениями. Это могут быть массивные кровоизлияния в суставы, мышцы или внутренние органы, которые происходят либо спонтанно, либо

Для корреспонденции: Пурло Наталья Владимировна. Адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. Тел. 8 (495) 613-24-68. E-mail: n-purlo@yandex.ru.

For correspondence: Purlo Natalia Vladimirovna. Address: 4 Noviy Zykovsky pr., Moscow, 125167, Russian Federation. Tel. 8 (495) 613-24-68. E-mail: n-purlo@yandex.ru.

в результате случайных травм или операций. Частота появления гемофилии В составляет один на 25 000–30 000 новорожденных мальчиков. При этом гемофилия В встречается примерно в 5 раз реже, чем гемофилия А [1].

Ранее заместительная терапия при гемофилии В осуществлялась концентратом нативной плазмы или свежезамороженной плазмой, однако невозможность использовать необходимые объемы вещества и отсутствие стандартизации препятствовала достижению безопасного уровня фактора в крови. В настоящее время основным и наиболее эффективным способом лечения кровотечений у пациентов, страдающих гемофилией В, является заместительная терапия концентратами коагуляционного фактора IX, плазматическими (pFIX) и рекомбинантными (rFIX) факторами. Другие гемостатические препараты в большинстве клинических ситуаций следует рассматривать лишь как вспомогательные.

Фактор IX представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой около 68 000 дальтон. Он синтезируется в печени и является К-зависимым фактором свертывания. Заместительная терапия препаратами IX фактора повышает его плазменный уровень в крови, позволяет временно корректировать дефицит фактора.

Одна МЕ активности IX фактора эквивалентна активности IX фактора, содержащегося в 1 мл нормальной человеческой плазмы. Расчет дозы вводимого IX фактора производится по следующей формуле:

$$\text{Необходимая доза} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение уровня IX фактора (\%)} \times 1,2.$$

Адекватная дозировка зависит от объема плазмы, уровня фактора в крови на момент лечения, активности используемого препарата и степени восстановления его активности при подготовке к введению [2] (табл. 1).

Таблица 1
Рекомендуемые дозы концентратов F IX при лечении гемофилии В

Тип кровотечения	Средние дозы (МЕ F IX /кг)	Учет эффекта
Острые гемартрозы и обширные гематомы	20–35	Повышение уровней F IX на 30–60%
Хирургическое вмешательство и кровотечения, угрожающие жизни	40–60	Повышение уровней F IX на 60–100%

Для снижения вероятности кровоточивости, учитывая относительно короткий период полужизни препаратов фактора IX, их назначение требуется 2–3 раза в неделю. Современные биоинженерные технологии позволяют разрабатывать новые моди-

фицированные рекомбинантные препараты факторов свертывания крови с более продолжительным периодом полужизни [3, 4].

Кроме нарушений гемостаза у больных гемофилией существует проблема патологии мочевыводящей системы: папиллярный некроз, гидронефроз, обструктивные поражения мочевых путей, канальцевые нарушения (гиперкальциурия в результате использования цитрата, содержащего криопреципитат), стойкие почечные кровотечения (гематурия), пиелонефрит, вторичные инфекции, гломерулопатии иммунного (контаминация вирусными гепатитами) и неиммунного характера (постоянная перегрузка белковыми препаратами), артериальная гипертензия. Любое из вышеперечисленных нарушений может приводить в конечном итоге к развитию хронической почечной недостаточности.

В зарубежной литературе встречаются единичные клинические случаи трансплантации трупной почки пациентам с гемофилией А и хронической почечной недостаточностью [5, 6].

В первом случае пациенту с диагнозом «гемофилия А, средней степени тяжести» дважды выполнялись операции трансплантации почки. Из анамнеза известно, что начиная с 5-летнего возраста частым признаком при сохранной функции почек являлась гематурия. Анемия и протеинурия впервые обнаружены в возрасте 13 лет. Гемодиализ был начат в 15-летнем возрасте. Трансплантация аллогенной трупной почки выполнена через три месяца после начала лечения гемодиализом. В раннем послеоперационном периоде развилось массивное внутрипузырное кровотечение, осложнившееся тампонадой мочевого пузыря. Аллотрансплантат удален через 3 мес., и пациент находился в течение восьми лет на домашнем гемодиализе. Вторая трансплантация трупной почки выполнена в 23-летнем возрасте. Послеоперационный период повторно протекал с осложнениями в виде развития массивной забрюшинной гематомы и тампонады мочевого пузыря, которые стали большой проблемой после трансплантации. На момент описания данного клинического наблюдения почечный аллотрансплантат функционировал в течение 27 мес. Фактор VIII колебался от 5 до 40% на фоне трансфузионной поддержки [7].

Во втором случае пациенту в возрасте 37 лет была выполнена трансплантация почки. Ему проводилась заместительная терапия препаратом VIII фактора перед оперативным вмешательством и в послеоперационном периоде в течение 21 дня. Активность VIII фактора поддерживалась на уровне 80% во время оперативного вмешательства и последующие 3 дня, затем уровень фактора колебался на уровне 30–60%. В дальнейшем трансплантат функционировал на протяжении 28 мес. без эпизодов от-

торжения трансплантата и кровотечений на момент описания клинического случая [8].

В работах отечественных авторов подобных наблюдений мы не встречали.

В Гематологическом научном центре накоплен опыт лечения 7 больных, страдающих гемофилией А и В, получавших заместительную почечную терапию. Продолжительность лечения программным гемодиализом составила от 4 мес. до 5 лет.

Приводим клиническое наблюдение трансплантации аллогенной трупной почки, выполненной в ФГБУ «ГНЦ» МЗ РФ, впервые в РФ, пациенту, страдающему гемофилией В и терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Д. 56 лет поставлен на учет в Гематологическом научном центре в июне 2000 г. с диагнозом «гемофилия В, среднетяжелая форма, осложненная поражением опорно-двигательного аппарата (артропатия правого тазобедренного и левого голеностопного сустава 4-й ст.)».

Из анамнеза известно, что впервые гемофилия В (фактор IX – 3,2%) была диагностирована в возрасте 22 лет в результате развившегося кровотечения из лунок двух одномоментно удаленных зубов (5, 6). У гематолога не наблюдался, заместительная гемостатическая терапия не проводилась. С 2000 г. в связи с развитием периодически возникающих гематом (левой икроножной мышцы, в области лучезапястного сустава, подкожная гематома в области левого локтевого сустава) проводилась профилактическая коррекция гемостаза. В мае 2010 г. в связи с развившимся желудочно-кишечным кровотечением была выполнена резекция и ушивание 12-перстной кишки. Данных за почечную патологию на момент оперативного вмешательства не наблюдалось.

С 2010 г. начато амбулаторно профилактическое введение концентрата IX фактора (иммунина) в дозе 1800 МЕ 2 раза в неделю. Был исключен прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

В августе 2010 г. появились отеки нижних конечностей и лица, артериальная гипертензия, выявлена протеинурия до 6 г/сут, микрогематурия. В мае 2011 г. – госпитализация в ГКБ № 52, диагностирован хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность. Биопсия почки не выполнялась. Концентрация креатинина 520 мкмоль/л, мочевины – 37 ммоль/л. Проводилась симптоматическая терапия. В октябре 2011 г. повторно госпитализирован в ГКБ № 52. Выявлено нарастание креатинина (810 мкмоль/л), мочевины (40 ммоль/л) крови, больной был переведен в Гема-

тологический научный центр для введения в программный гемодиализ. Сформирован сосудистый доступ для гемодиализа. Перед оперативным вмешательством гемостаз осуществлялся введением 1800 МЕ иммунина, геморрагических осложнений не наблюдалось. Артерио-венозный анастомоз функционировал удовлетворительно. Начата заместительная почечная терапия и введение концентрата IX фактора (иммунина) в профилактическом режиме 25 МЕ/кг перед каждой процедурой гемодиализа. Был исключен прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Программный гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа с индексом Готча 1,2 за процедуру. Достигнут «сухой» вес 71 кг. Гепаринотерапия проводилась в дозе 5000 ЕД за процедуру под контролем показателей коагулограммы.

Пациент в течение 2 лет находился на программном гемодиализе, был включен в «лист ожидания» почечного трансплантата с диагнозом «хроническая болезнь почек V ст.; хронический гломерулонефрит; анемический уремический синдром; артериальная гипертензия; уремическая кардиомиопатия; НК II A ст.».

Уремическая гастроэнтеропатия. Язвенная болезнь 12-перстной кишки. Состояние после резекции и ушивания 12-перстной кишки от 2010 г. Рубцовая деформация пилоробульбарной области. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2-й ст. Эрозивный эзофагит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Вторичный гиперпаратиреоз.

Гемофилия В, среднетяжелая форма, осложненная поражением опорно-двигательного аппарата (артропатия правого тазобедренного и левого голеностопного сустава 4-й ст.)

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Хронический двусторонний гайморит.

30.06.2013 г. выполнена трансплантация аллогенной почки в левую подвздошную область. Функция трансплантата восстановилась отсроченно. В связи с тем что пациент страдает гемофилией В, среднетяжелой формой, перед операцией с целью оценки плазменного и тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови выполнена тромбоэластограмма (рис. 1). Перед операцией нагрузочная доза рFIIa составила 68 МЕ/кг. После операции наблюдалась тенденция к гиперкоагуляции, подтвержденная контрольной тромбоэластограммой (рис. 2). В дальнейшем проводилась коррекция фактора IX препаратом иммунин в поддерживающих дозах: 25–34 МЕ/кг с целью восполнения дефицита IX фактора под контролем показателей коагулограммы. Целевые значения IX фактора поддерживались на уровне 30–60% (рис. 3).

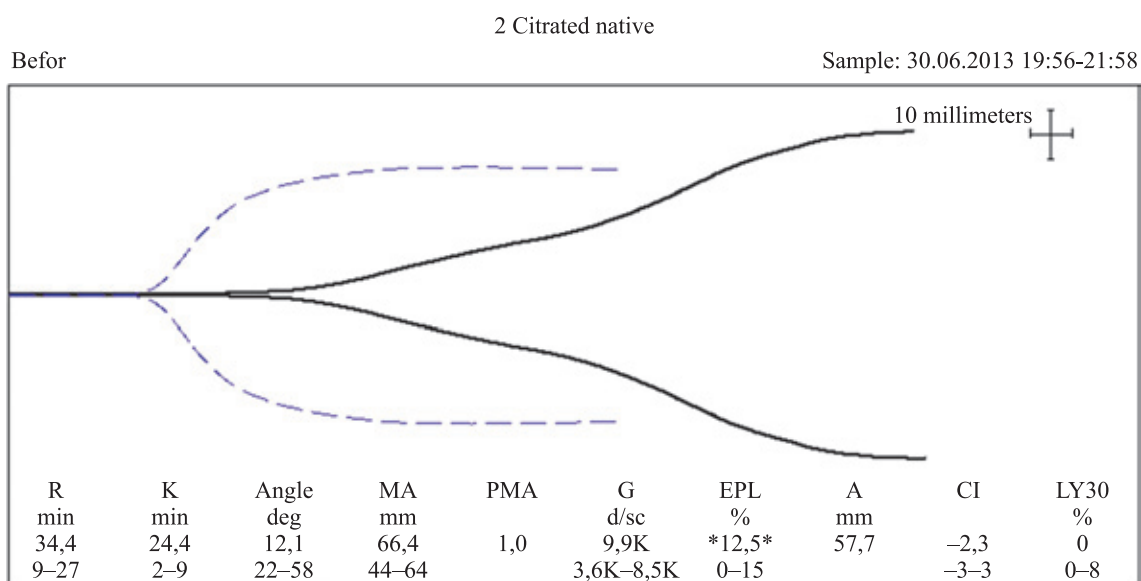


Рис. 1. Тромбоэластограмма перед операцией

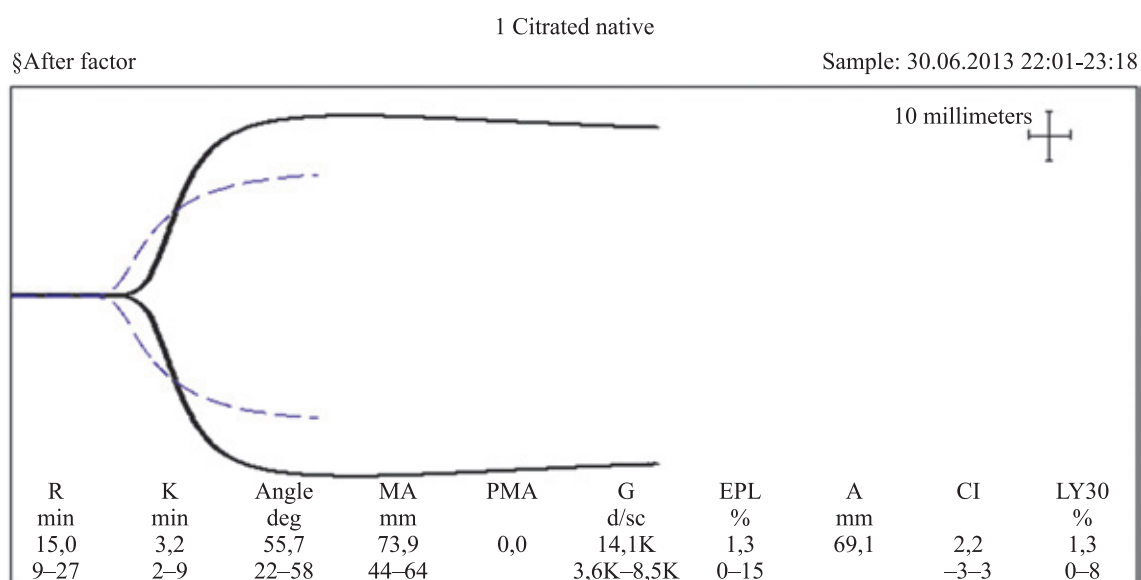


Рис. 2. Тромбоэластограмма после операции

Проводилась иммуносупрессивная терапия ингибитором рецептора интерлейкина 2 (симулект). Базовая иммуносупрессивная терапия включала прием прографа 10 мг/сут, азатиоприна 100 г/сут, преднизолона 30–20 мг/сут. **Концентрация такролимуса в крови: 10,1; 16,1; 13,0; 8,4; 8,1; 6,4 нг/мл.** Суммарная доза метипреда составила 2,5 г.

Проводилась коррекция артериальной гипертензии препаратами конкор – 2,5 мг/сут, коринфар – 10 мг 3 раза в сут), АД – на уровне 150–145/80 мм рт. ст. Гастропротективная терапия – омез 10 мг × 1 раз на ночь.

К началу восстановления функции трансплантата (на 11-е сут) отмечено обильное промокание повязки в области послеоперационной раны. При биохимическом исследовании отделяемого установлено, что это моча (креатинин исследуемой

жидкости – 5 мкмоль/л). В связи с развитием мочевого затека была проведена ревизия послеоперационной раны, обнаружена несостоятельность уретероцистоанастомоза. В полость лоханки и мочевого пузыря установлен стент, сформирован неуретеро-цистоанастомоз, в область анастомоза был установлен дренаж. На 12–13-е сут – обильное промокание повязки в области послеоперационной раны. Выполнена повторная ревизия послеоперационной раны, ушивание дефекта пузырно-мочеточникового анастомоза, послойно была восстановлена целостность тканей. На 22-е сут обнаружено обильное промокание повязки в области послеоперационной раны и отделяемое из шва в верхней трети послеоперационного шва. Выполнена ревизия послеоперационной раны, дефекта пузырно-мочеточникового анастомоза не выявля-

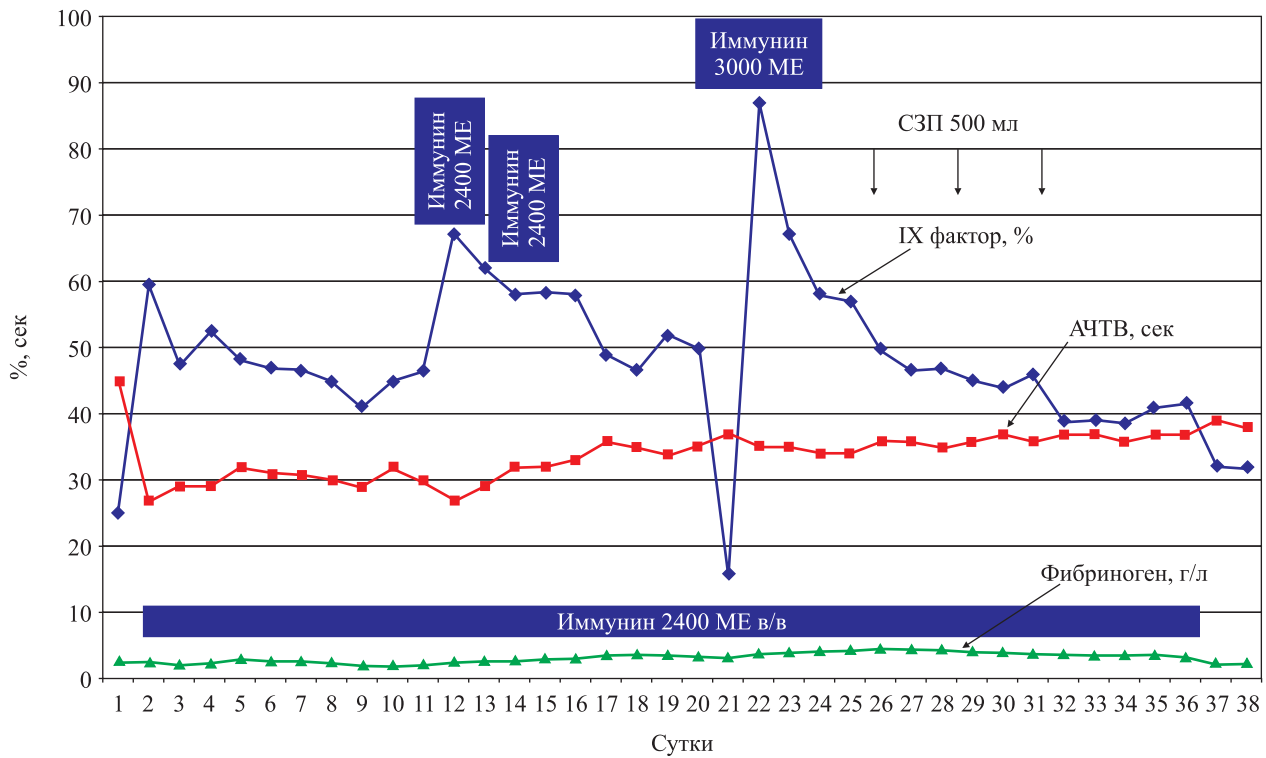


Рис. 3. Динамика некоторых параметров свертывающей системы крови в раннем послеоперационном периоде

но, дренирование 2 дренажами в верхней и нижней трети п/о раны. Были взяты посевы из раны: по данным бактериологического исследования, из раны высевалась *Klebsiella pneumoniae* – обильный рост. В этот же период развилась двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проведена антибактериальная терапия тиенамом 1 г/сут с учетом клиренса креатинина крови и чувствительности к антибиотикам. После улучшения клинической картины, нормализации температуры тела и лабораторных показателей тиенам отменен.

После удаления мочевого катетера появились выраженные дизурические явления с болевым синдромом (в анамнезе доброкачественная гиперплазия предстательной железы), назначен омник 0,4 мг 1 раз в сут, мочеиспускание нормализовалось, болевой синдром купирован.

В послеоперационном периоде до восстановления функции трансплантата пациенту потребовалось проведение 3 сеансов гемодиализа. В дальнейшем происходило снижение концентрации креатинина вплоть до его нормализации (рис. 4). Восстановле-

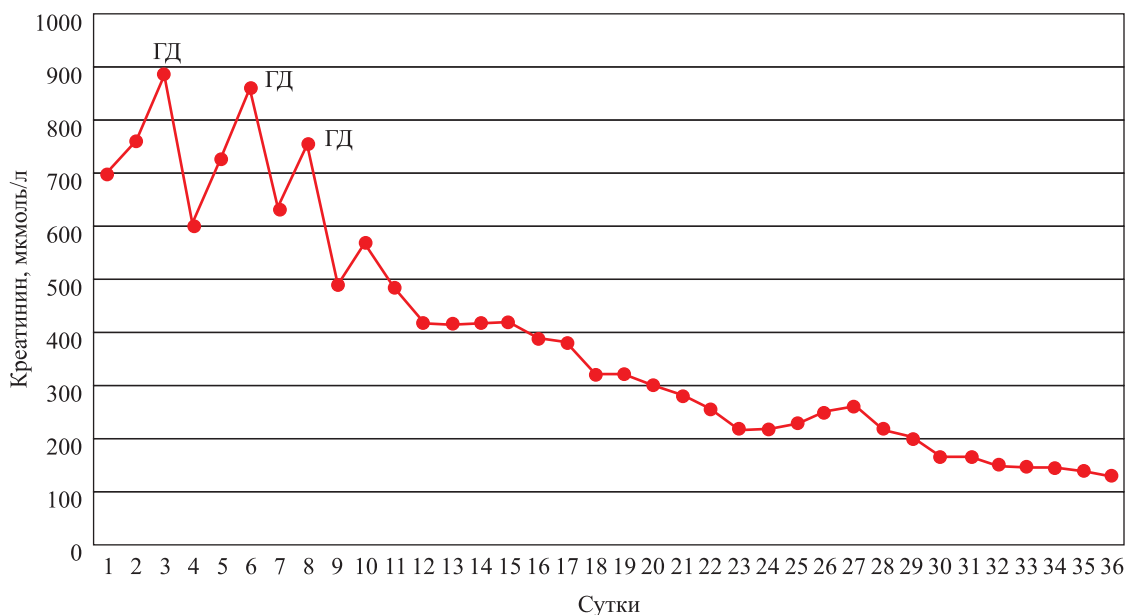


Рис. 4. Динамика восстановления функции трансплантата

ние диуреза на 11-е сут. Нормализация азотемии на 32-е сут, полиурия достигала 3,5 л за сут. Функция трансплантата удовлетворительная.

По данным контрольного ультразвукового исследования, трансплантат 111×53 мм, жидкостных образований вокруг трансплантата не выявлено.

В дальнейшем признаков воспаления и промочения в области послеоперационной раны выявлено не было. С целью улучшения репарации тканей вводились небольшие дозы свежезамороженной плазмы. Дренаж из нижней трети послеоперационной раны был удален на 9-е сут после последней ревизии и из верхней трети – на 11-е сут после ревизии послеоперационной раны. С учетом отсроченной репарации тканей швы сняты через 1 мес. после последней ревизии.

Стент из полости лоханки и мочевого пузыря удален через 2 мес. после его установки, предварительно перед удалением стента введено 2400 ед. иммунина. Осложнений не наблюдалось. После удаления стента продолжено профилактическое введение IX фактора 1 раз в неделю в дозе 2400 МЕ под контролем показателей коагулограммы в течение наблюдаемого периода.

В феврале 2014 г. показатели периферической крови соответствовали норме: Hb – 123 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 320×10^9 /л. Показатели коагулограммы: АЧТВ – 37 сек, ПТИ – 121%, фибриноген – 3,2 г/л, тромбиновое время – 14 сек, антитромбин III – 95%, XII-а зависимый фибринолиз – 11 мин, фактор IX – 29%, агрегация тромбоцитов с АДФ – 54%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система гемостаза у больных с наследственными коагулопатиями требует тщательного контроля, поскольку разнонаправленные сдвиги могут вызывать как развитие массивных кровотечений, так и тромботическую окклюзию сосудов разного калибра, в том числе капилляров клубочка.

Систематический контроль за показателями коагулограммы и своевременное применение препаратов плазменных факторов крови больным, страдающим врожденной коагулопатией (в данном случае мы рассматривали гемофилию В), позволяют поддерживать гемостаз на оптимальном уровне, выполнять сложные оперативные вмешательства и способствует поддержанию хорошего уровня жизни, как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андреев ЮН. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006: 232. Andreev YuN. Mnogolikaya gemofiliya. M.: N'yudiamed, 2006: 232.
2. Современные аспекты лечения гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2001; 5: 16–29. Sovremennye aspekty lecheniya gemofilii. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2001; 5: 16–29.
3. Shapiro AD, Randi MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*. 2012; 119 (3): 666–672.
4. J. Oldenburg, N. Albert. Novel products for haemostasis-current status. *Haemophilia*. 2014; 20 (4): 23–28.
5. Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M, De Ruvo N, Montalti R, Cocchi S. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia. 2008 Oct 1; 22 (15): 2047–2049.
6. Koene RA, Gerlag PG, Jansen JL, Moulijn AC, Skotnicki SH, Debruyne FJ et al. Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient with haemophilia A. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1977; 14: 401–406.
7. Gomperts ED, Malekzadeh MH, Fine RN. Dialysis and renal transplant in a hemophiliac Thromb Haemost. Oct. 1981; 46 (3): 626–628.
8. El Bakkouri J, Mamdouh A, Faez S, Medkouri G, Ramdani B, Benchemsi N. Kidney transplantation in a patient with haemophilia A. *Transfus Clin Biol*. 2009 Nov-Dec; 16 (5–6): 471–473.

Статья поступила в редакцию 15.09.2014 г.