

Особенности проведения заместительной почечной терапии у больного гемофилией А

А.Ю. Гавриш¹, Л.С. Бирюкова¹, Г.М. Галстян¹, А.В. Голобоков¹, Т.Ю. Полянская¹,
В.Ю. Зоренко¹, Н.И. Коняшина¹, Л.А. Горгидзе¹, Е.С. Столяревич^{2,3,4}

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" МЗ РФ,
125167, Новый Зыковский пр., д. 4, г. Москва, Россия

² ГБУЗ "Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы",
Московский городской нефрологический центр, 123182, ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, Россия

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных
органов имени академика В.И. Шумакова" МЗ РФ, 123182, ул. Щукинская, д. 1, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, Россия

Features of renal replacement therapy in a patient with hemophilia A

A.Yu. Gavrish¹, L.S. Biryukova¹, G.M. Galstyan¹, A.V. Golobokov¹, T.Yu. Polyanskaya¹, V.Yu. Zorenko¹,
N.I. Konyashina¹, L.A. Gorgidze¹, E.S. Stolyarevich^{2,3,4}

¹ National Research Center of Hematology, 4, Novyi Zykovsky pr., Moscow 125167, Russian Federation

² Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52,
3, Pekhotnaya Str, Moscow 123182, Russian Federation

³ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research
Center of Transplantology and Artificial Organs, 1, Shchukinskaya Str., Moscow 123182, Russian Federation

⁴ Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, трансплантация почки, биопсия почки, гемофилия А, фактор VIII, концентрат фактора VIII

Резюме

Фон. Гемофилия А – врожденное нарушение свертывающей системы крови, обусловленное дефицитом фактора свертывания крови VIII. Вопросы выбора метода заместительной почечной терапии, обеспечения сосудистого доступа и применения безопасной антикоагуляции во время проведения гемодиализа при развитии почечной недостаточности у больных гемофилией А не изучены. Цель настоящего клинического наблюдения показать особенности проведения заместительной почечной терапии у больного с тяжелой формой гемофилии А.

Наблюдение. Приведён клинический случай больного гемофилией А, у которого вследствие хронической болезни почек возникла потребность в проведении программного гемодиализа. В качестве сосудистого доступа первоначально была сформирована артериовенозная фистула. Сеансы гемодиализа проводились без применения антикоагулянтов, используя только естественную гипокоагуляцию, обусловленную гемофилией, однако перед окончанием процедуры вводился концентрат фактора VIII для профилактики кровотечений из мест пункций артериовенозной фистулы. Через два года от начала лечения программным гемодиализом больному была выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. Из-за самостоятельной отмены больным иммуносупрессивной тера-

Адрес для переписки: Гавриш Анна Юрьевна
e-mail: dok.gavrish@mail.ru

Corresponding author: Anna Yu. Gavrish
e-mail: dok.gavrish@mail.ru

пии у него развилось отторжение трансплантата, в связи с чем через год трансплантат был удален. Возобновлено лечение программным гемодиализом. В качестве сосудистого доступа стал использоваться перманентный туннелируемый катетер, что позволило осуществлять сеансы гемодиализа без антикоагуляции, используя только естественную гипокоагуляцию, и без последующего введения концентрата фактора FVIII.

Заключение. Описан второй случай трансплантации почки у больного гемофилией в России. Тактика антикоагулянтной терапии у больных гемофилией при проведении процедур гемодиализа зависит от активности дефицитного фактора в плазме крови и выбранного сосудистого доступа.

Abstract

Background. Hemophilia A is a congenital coagulation disorder caused by a deficiency of blood coagulation factor VIII. The method of choice for renal replacement therapy ensuring vascular access and safe anticoagulant therapy during hemodialysis in patients with hemophilia A and developing renal failure have not been studied. The aim of this clinical observation is to show the peculiarities of renal replacement therapy in a patient with severe hemophilia A.

Observation. A clinical case of a patient with hemophilia A is presented. The patient needed programmed hemodialysis due to chronic kidney disease. An arteriovenous fistula was originally formed as a vascular access. Hemodialysis sessions were carried out without the use of anticoagulants, using only natural hypocoagulation due to hemophilia. However, before the end of the procedure, the factor VIII concentrate was administered to prevent bleeding from punctures of arteriovenous fistula. Two years after the start of programmed hemodialysis, the patient underwent allogenic cadaveric kidney transplantation. Due to the self-cancellation of an immunosuppressive therapy, graft rejection has developed, and therefore the graft was removed a year later. Programmed dialysis was resumed. As a vascular access, a permanent tunneled catheter was used that allowed one to perform hemodialysis sessions without anticoagulant therapy using only natural hypocoagulation, and without a subsequent introduction of the factor FVIII concentrate.

Conclusion. A second case of kidney transplantation in a patient with hemophilia in Russia is described. The tactics of anticoagulant therapy in hemophilia patients during hemodialysis procedures depends on the activity of the deficient factor in the blood plasma and the selected vascular access.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation, kidney biopsy, hemophilia A, coagulation factor VIII, concentrate factor VIII

Гемофилия – врожденное нарушение свертывающей системы крови, сцепленное с X-хромосомой и проявляющееся недостатком фактора свертывания крови VIII (FVIII) (гемофилия А) или фактора IX (FIX) (гемофилия В). Количество больных гемофилией в мире оценивается примерно в 400 000 человек [1]. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В и составляет 80–85% общего числа случаев. В Российской Федерации, по данным регистра Всероссийского общества гемофилии, в 2017 г. было зарегистрировано 6342 больных гемофилией А и 1109 больных гемофилией В.

До открытия криопреципитата в 1965 г. большинство больных гемофилией умирало в детском или юношеском возрасте. После внедрения в клиническую практику криопреципитата, концентратов протромбинового комплекса, плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови проблема лечения геморрагического синдрома у больных гемофилией была во многом решена [2]. Применение заместительной терапии дефицитными факторами свертывания крови у больных гемофилией позволило, с одной стороны, повысить качество и увеличить продолжительность их жизни, а с другой стороны, привело к тому, что у многих

из них стали возникать болезни, до которых они ранее не доживали [3, 4, 5, 6]. В частности, к таким заболеваниям относятся болезни почек, включающие рецидивирующее почечное кровотечение, папиллярный некроз, обструктивные поражения мочевых путей, канальцевые нарушения, пиелонефрит, гломерулопатии иммунного и неиммунного характера, артериальную гипертензию, которые могут приводить к развитию хронической болезни почек и почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии [7, 8, 9, 10]. В США при метаанализе, в который было включено 3422 больных гемофилией, то или иное заболевание почек было диагностировано у 2075 человек, причем у 52% из них выявили хроническую болезнь почек (ХБП), у 48% – острое повреждение почек [11]. При прогрессии почечной недостаточности возникают вопросы выбора метода заместительной почечной терапии, обеспечения сосудистого доступа, а также тактики антикоагуляции.

Цель настоящей работы – представить клиническое наблюдение, отражающее особенности обеспечения заместительной почечной терапии у больного с тяжелой формой гемофилии А.

Клиническое наблюдение

Больному Б., 36 лет, диагноз тяжёлой формы гемофилии А был установлен в раннем детском возрасте. Два родных брата больного также страдают гемофилией А. С детства отмечал рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы конечностей. В августе 2014 г. у него был выявлен нефротический синдром (общий белок 54 г/л, альбумин 26 г/л, протеинурия 5 г/сут, гиперхолестеринемия 8,2 ммоль/л, отеки нижних конечностей). Одновременно были выявлены повышение артериального давления до 170/100 мм рт.ст., сывороточной концентрации креатинина до 200 мкмоль/л, уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 37 мл/мин, на основании чего диагностирована ХБП, стадия С3бА3 согласно классификации KDIGO [12]. Проводилась нефропротективная терапия, включавшая кетоаналоги аминокислот, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, но несмотря на это, при очередном обследовании выявлено повышение концентрации креатинина сыворотки до 400 мкмоль/л (СКФ 16 мл/мин), диагностирована ХБП, С4А3 [12]. При ультразвуковом исследовании почек выявлено уменьшение их размеров (правая 73×38 мм, толщина паренхимы 10 мм; левая 85×46 мм, толщина паренхимы 11 мм), в связи с чем от биопсии почки было решено воздержаться. Продолжена консервативная терапия почечной недостаточности. В ноябре 2015 г. выявлена прогрессия ХБП (сывороточная концентрация креатинина 700 мкмоль/л, СКФ 5 мл/мин, ХБП, С5, повышение сывороточной концентрации калия до 6,8 ммоль/л, повышение артериального давления до 210/100 мм рт.ст.), в связи с чем больной госпитализирован в реанимационное отделение ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ, где ему был установлен центральный венозный катетер (ЦВК) для экстренного начала заместительной почечной терапии. Активность в плазме крови FVIII 34% (накануне самостоятельно вводил концентрат FVIII 2000 МЕ), в связи с чем для профилактики геморрагических осложнений перед манипуляцией было введено 4000 МЕ концентрата FVIII (Октоког альфа, Австрия). Для продолжения лечения программным гемодиализом выполнено формирование радиоцефальной артериовенозной фистулы (АВФ), перед операцией введено 4000 МЕ концентрата FVIII с целью профилактики геморрагических осложнений. В течение последующих 5 дней

продолжена заместительная терапия концентратом FVIII (2000-4000 МЕ/сутки), плазменная активность FVIII поддерживалась в пределах 50%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 45-50 с. Геморрагических осложнений не было, рана зажила первичным натяжением. Через 10 недель ЦВК был удален, процедуры гемодиализа проводились через АВФ в течение 2 лет (около 300 пункций) без применения антикоагулянтов, т.е. гепаринизации контура не требовалось за счет естественной гипокоагуляции, обусловленной дефицитом FVIII у больного гемофилией. Ни в одном случае не отмечалось тромбирования экстракорпорального контура или кровотечения из мест пункций АВФ. Во время гемодиализа у больного сохранялась гипокоагуляция: АЧТВ 60-70 сек, протромбин по Квику 101%, фибриноген по Клауссу 3 г/л, плазменная активность FVIII 1%, по данным тромбоэластографии (ТЭГ) – R 50-52 мин, K 20-22 мин (Рис. 1).

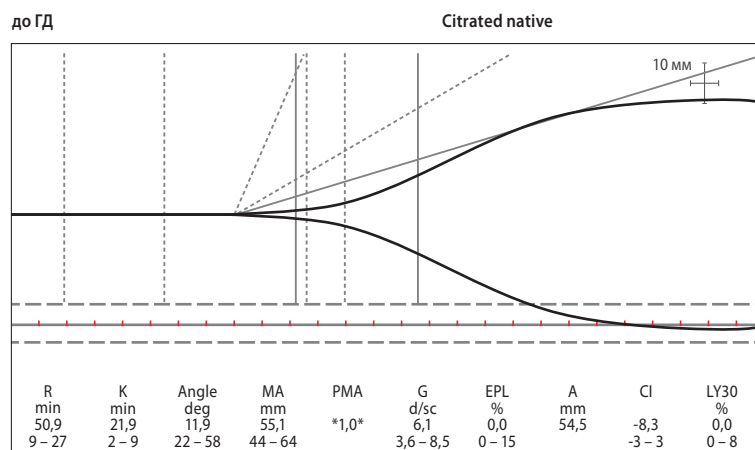


Рис. 1. ТЭГ больного Б. перед процедурой гемодиализа

Fig. 1. TEG of patient B. before hemodialysis

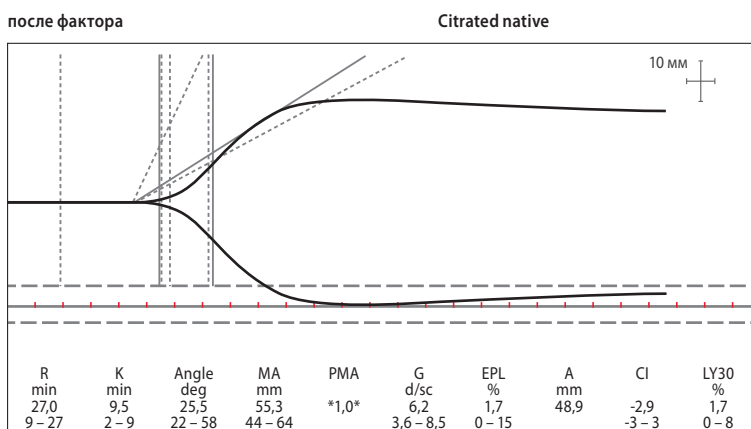


Рис. 2. ТЭГ больного Б. после гемодиализа и инфузии концентрата FVIII 1000 МЕ

Fig. 2. TEG of patient B after hemodialysis and FVIII 1000 IU concentrate infusion

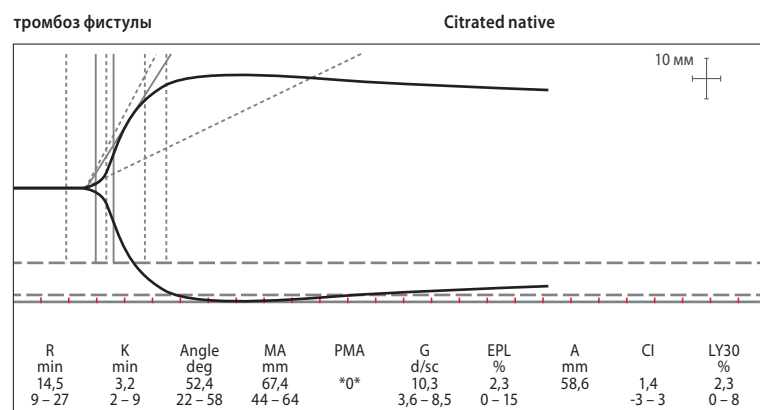


Рис. 3. ТЭГ больного Б. при развитии тромбоза АВФ

Fig. 3. TEG of patient B during AVF thrombosis

Для предотвращения кровотечения из мест пункции АВФ после удаления игл калибром 15 G перед окончанием процедуры больному вводили 1000 МЕ концентрата FVIII, что приближало параметры гемостаза к нормокоагуляции: АЧТВ 40 сек, протромбин по Квику 90-100%, фибриноген по Клауссу 3 г/л, плазменная активность FVIII повышалась до 13%, на ТЭГ R 27 мин, K 8-10 мин (Рис. 2).

Абсолютных противопоказаний к выполнению трансплантации почки не было, и больной был включен в лист ожидания почечного трансплантата. В декабре 2017 г. ему была выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. Перед операцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 60 МЕ/кг массы тела, активность FVIII в плазме в первые 3 дня после операции поддерживалась на уровне 100%, далее в течение недели – 80%, затем – 50%. В первые три дня после операции отмечено снижение сывороточной концентрации креатинина с 740 до 380 мкмоль/л, восстановление диуреза до 2500 мл. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус 15 мг/сутки, микофенолата мофетил 2 г/сут, преднизолон 30 мг/сут, дополнительная профилактика острого отторжения почечного трансплантата обеспечивалась метилпреднизолоном по 1000 мг в сутки в течение первых 3 дней после операции. Геморрагических осложнений не было. На 21-е сутки после операции с удовлетворительной функцией трансплантата (по данным ультразвукового исследования размеры трансплантата 116×47 мм, толщина паренхимы 16 мм, сывороточная концентрация креатинина 126 мкмоль/л, суточный диурез адекватный инфузионной нагрузке) больной был выписан под наблюдение нефролога по месту жительства.

В дальнейшем больной отказался от обследования, и в течение 3 месяцев концентрация такролимуса в крови и показатели азотемии не оценивались, кроме того, он самостоятельно прекратил прием иммуносупрессивных препаратов. В октябре 2018 г. через 2 недели после прекращения имму-

носупрессии его состояние резко ухудшилось: уменьшился диурез, появились периферические отеки, тошнота. При обследовании в ноябре 2018 г. выявлено повышение сывороточной концентрации креатинина до 1700 мкмоль/л, мочевины до 50 ммоль/л, и больной вновь поступил в ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ. По данным ультразвукового исследования отмечено увеличение размеров трансплантата до 128×74 мм, толщины паренхимы до 29 мм, снижение скорости кровотока до 15 мл/с, индекс резистентности – 0,9 (норма 0,5-0,7), что косвенно свидетельствовало об отторжении трансплантата. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в сутки в течение 3 дней, возобновлен программный гемодиализ через АВФ с прежней тактикой антикоагуляции, однако на третий день госпитализации развился тромбоз АВФ, при этом по данным коагулограммы сохранялась гипокоагуляция (АЧТВ 45 с, протромбин по Квику 94%, фибриноген по Клауссу 3,1 г/л), активность FVIII 47,5%, но по данным ТЭГ – нормокоагуляция (R 14,5 мин, K 3,2 мин) (Рис. 3).

Для подтверждения диагноза острого отторжения трансплантата выполнена биопсия трансплантата, перед процедурой было введено 1000 МЕ концентрата FVIII. Геморрагических осложнений не было. По данным гистологического исследования выявлено острое отторжение трансплантата по смешанному типу (клеточное 1а-б и гуморальное), формирующаяся трансплантационная васкулопатия. Морфологическая картина биоптата почечного трансплантата больного Б. представлена на Рисунках 4 и 5, данные флюоресценции – на Ри-

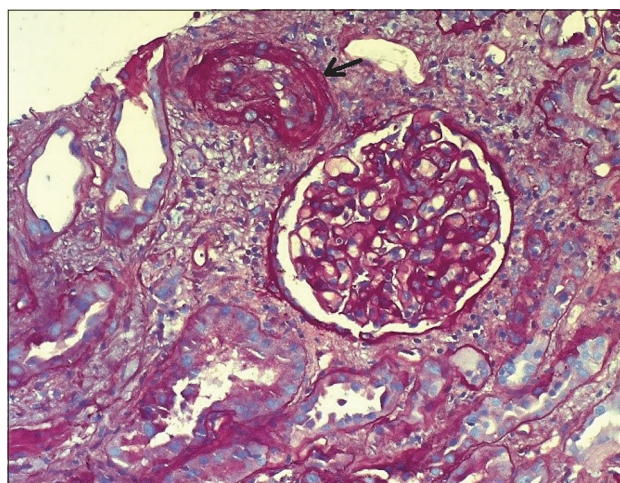


Рис. 4. Артерия малого калибра, просвет которой резко сужен за счет набухания и пролиферации эндотелиальных клеток (стрелка). Клубочек с явлениями гломерулита. PAS ×200.

Fig. 4. Artery of small caliber, the lumen of which is sharply narrowed due to swelling and proliferation of endothelial cells (arrow). The glomerulus has manifestations of glomerulitis. PAS ×200.

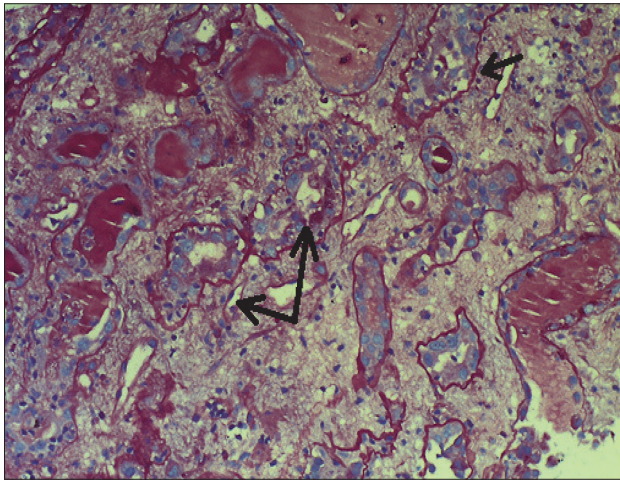


Рис. 5. Выраженный отек интерстиция. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами с явлениями тубулита до 10 клеток на сечении канальца. PAS ×200.

Fig. 5. Severe interstitial edema. Diffuse-focal infiltration of interstitium by mononuclear cells with tubulitis up to 10 cells per tubule section. PAS ×200.

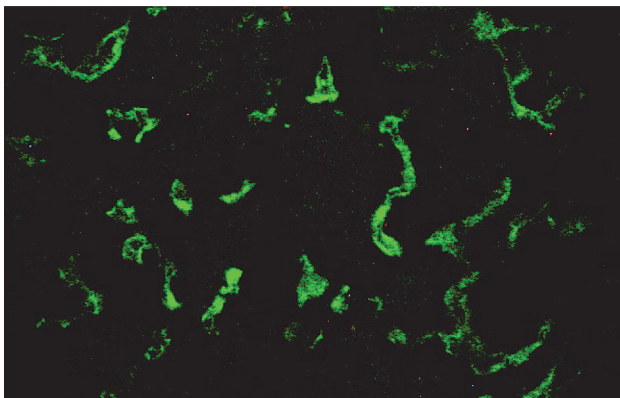


Рис. 6. Свечение C4d на перитубулярных капиллярах

Fig. 6. Glow C4d on peritubular capillaries

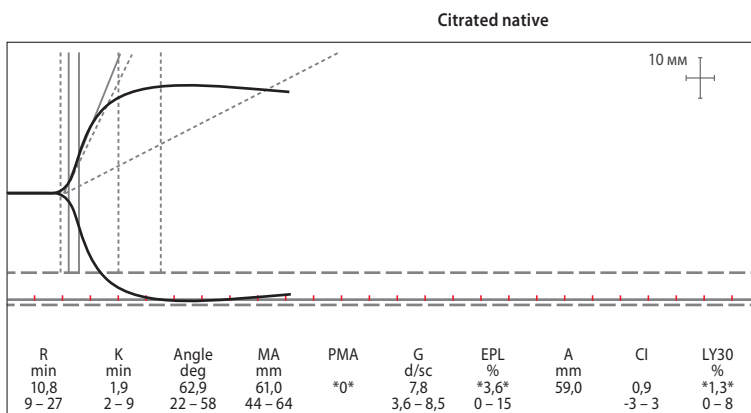


Рис. 7. ТЭГ больного Б. при кровотечении из места установки катетера

Fig. 7. TEG patient B. when bleeding from the installation site of the catheter

сунке 6. Для лечения гуморального отторжения проводились ежедневные процедуры плазмообмена с замещением донорской плазмой в объеме 1000-1500 мл. (№ 7).

В связи с тромбозом АВФ в качестве сосудистого доступа для проведения заместительной почечной терапии в левую внутреннюю яремную вену был имплантирован перманентный туннелируемый катетер. Перед манипуляцией проводилась инфузия концентрата FVIII 3000 МЕ (АЧТВ-54 с, протромбин по Квику 120%, фибриноген по Клауссу 2,6 г/л, активность FVIII 17%). Имплантация катетера осложнилась кровотечением из канала, в котором был установлен катетер, при поддерживаемой нормокоагуляции по данным коагулограммы (АЧТВ 38 с, протромбин по Квику 117%, фибриноген по Клауссу 3,0 г/л, активность FVIII-62%) и ТЭГ (R 10,8 мин, K 1,9 мин) (Рис. 7). Проводилась инфузия концентрата FVIII, активность FVIII в плазме крови поддерживалась в пределах 90-100%. В связи с продолжающимся в течение 3 дней кровотечением из канала установленного катетера, выполнена его хирургическая ревизия, при которой выявлено повреждение артерии мелкого калибра. После лигирования сосуда кровотечение было остановлено.

Несмотря на проводимое лечение, функция трансплантата не восстанавливалась в течение 25 суток. Для определения жизнеспособности трансплантата и решения вопроса о дальнейшей эскалации иммуносупрессивной терапии выполнена повторная биопсия трансплантата (перед манипуляцией проводилась инфузия концентрата FVIII 1000 МЕ (АЧТВ 42 с, протромбин по Квику 101%, фибриноген по Клауссу 2,6 г/л, активность FVIII 47%). По данным гистологического исследования выявлено острое и хроническое (трансплантационная васкулопатия) гуморальное отторжение трансплантата, хроническая трансплантационная нефропатия 2-3 ст. Морфологическая картина биоптата почечного трансплантата представлена на Рисунках 8 и 9.

Биопсия осложнилась ренальным кровотечением и тампонадой мочевого пузыря. Была установлена постоянная промывная система, проводилась трансфузия эритроцитной взвеси при снижении концентрации гемоглобина крови до 66 г/л, и инфузии концентрата FVIII 2000 МЕ/сутки, активность FVIII поддерживалась на уровне 50%, АЧТВ 38-45 с. Несмотря на проводимое лечение, кровотечение продолжалось, в связи с чем на 5 сутки после повторной биопсии была выполнена трансплантатэктомия. Перед операцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 60 МЕ/кг массы тела, активность FVIII в плазме в первые 3 дня после операции поддер-

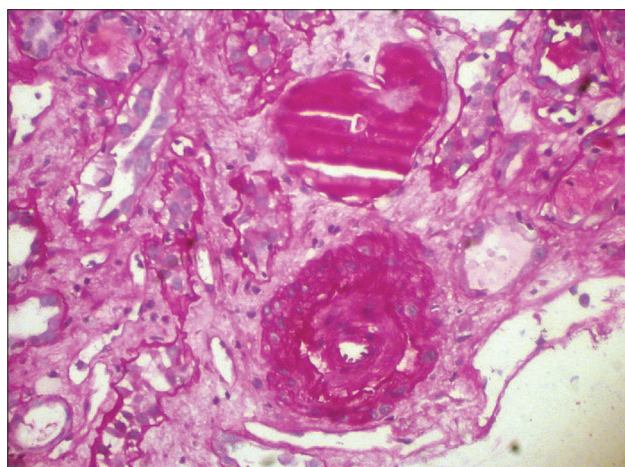


Рис. 8. Артерии среднего калибра, просвет которых резко сужен за счет миоинтимальной пролиферации и склероза интимы. PAS $\times 100$.

Fig. 8. Medium-caliber arteries, the lumen of which is sharply narrowed due to myointimal proliferation and intimal sclerosis. PAS $\times 100$.

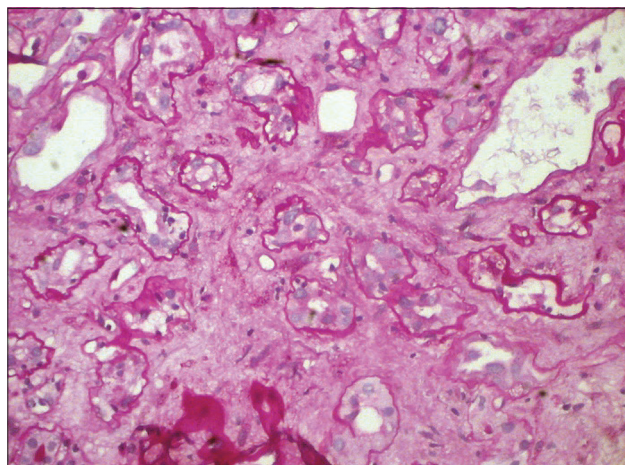


Рис. 9. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев. Тяжелое повреждение канальцевого эпителия. Редкая интерстициальная инфильтрация с незначительными явлениями тубулита (до 2-3 лимфоцитов на срез) преимущественно атрофических канальцах. PAS $\times 100$.

Fig. 9. Diffuse-focal sclerosis interstitium and tubular atrophy. Severe damage to the tubular epithelium. Rare interstitial infiltration with minor signs of tubulitis (up to 2-3 lymphocytes per section) of predominantly atrophic tubules. PAS $\times 100$.

живалась на уровне 80%, далее в течение недели 60%, затем в течение 14 дней 40%, геморрагических осложнений не было.

Больному продолжен программный гемодиализ через туннелируемый катетер, введение концентрата FVIII после процедуры не проводится.

Обсуждение

Заместительная терапия концентратом FVIII у больных гемофилией позволяет выполнять полостные или ортопедические операции, формирование

постоянного сосудистого доступа для гемодиализа [13, 14], трансплантацию почки или печени [15, 16], биопсию почки.

Чрескожная почечная биопсия считается безопасной процедурой, однако одним из редких осложнений является кровотечение. В большом многоцентровом исследовании из 2563 больных у 56 (2,2%) развилось серьезное кровотечение [17]. В литературе описаны случаи успешно выполненных чрескожных пункционных биопсий почки у больных гемофилией А. I. Kobayashi и соавт. [18] сообщили о 47-летнем больном гемофилией А с нефротическим синдромом, гепатитом С и криоглобулинемией. Перед выполнением биопсии почки ему было введено 4000 МЕ концентрата FVIII. Геморрагических осложнений не было. Выполнение биопсии почки позволило выявить криоглобулинемический мембранопротрофирующий гломерулонефрит и провести адекватную противовирусную терапию. М.М. Althaf и соавт. [19] наблюдали больного гемофилией А, сахарным диабетом 1 типа, гепатитом С и острым почечным повреждением на фоне острой задержки мочи (нейрогенный мочевой пузырь). Для дифференциального диагноза между поражением почек на фоне гепатита С или диабетической нефропатией ему была выполнена пункционная биопсия почки. Перед манипуляцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 50-60 МЕ/кг массы тела. Морфологически доказан прогрессирующий диабетический гломерулосклероз с хроническим интерстициальным воспалением.

При прогрессии почечной недостаточности у больных гемофилией возникает проблема выбора метода заместительной почечной терапии, применения безопасной антикоагулянтной терапии, необходимости и времени введения и доз концентрата FVIII. У больных гемофилией могут быть использованы разные варианты замещения функции почек: перитонеальный диализ, программный гемодиализ или их комбинация [20], трансплантация почки [15, 21, 22]. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. При перитонеальном диализе не требуется введения концентрата FVIII (только при имплантации катетера в брюшную полость), нет необходимости в применении антикоагулянтов, больной получает лечение дома. Однако при этом сохраняется риск развития перитонита и внутрибрюшного кровотечения. Имеются сообщения о случаях кровотечения из места установки перитонеального катетера [23] и двух эпизодов гемоперитонеума [20] у больных гемофилией А.

Для больных гемофилией более приемлемым методом заместительной почечной терапии является программный гемодиализ. В качестве сосудистого доступа возможно использование АВФ или сосудистого протеза, что позволяет своевременно выявить кровотечение из места пункции АВФ или синтетического протеза и обеспечить гемостаз. АВФ

также используется у больных гемофилией в качестве сосудистого доступа для ежедневных профилактических инфузий дефицитных факторов [24, 25] с использованием игл калибра 20–22 G, однако при проведении гемодиализа используются иглы крупного калибра 15 G. D. Amberker и соавт. описали случай использования трехслойного самогерметизирующего силиконового сосудистого протеза у больного гемофилией А, при применении которого не требовалось введение концентрата FVIII после процедуры гемодиализа и не наблюдалось геморрагических осложнений [26]. В ряде случаев можно использовать туннелируемый катетер для диализа [27], но как временный доступ, т.к. его длительное использование может увеличить риск инфекции, смерти [28], а также тромбоза, несмотря на то, что больные с гемофилией защищены от тромбозов естественной гипокоагуляцией. В проспективном канадском исследовании, включавшем 16 больных гемофилией, использовали в качестве сосудистого доступа для профилактических инфузий дефицитных факторов ЦВК, у 11 (69%) имелись рентгенологическое подтверждение тромбоза при первой оценке и у 13 (81%) при повторном исследовании 2 года спустя [29]. С.Р. Cost and J.M. Journeycake [30] сообщали о 36 больных гемофилией с ЦВК, у 14 (47%) из них при контрастной венографии и доплерографии также выявили венозные тромбозы.

В тактике использования антикоагулянтов на процедурах гемодиализа у больных гемофилией известно несколько подходов. Описаны случаи использования регионарной антикоагуляции с применением гепарина и введением концентрата FVIII 1000 МЕ до и после процедуры. Эта стратегия подразумевает, что гепарин, введенный в артериальную линию, нейтрализуется протамином сульфатом, введенным в венозную линию, прежде чем кровь возвращается больному [31]. Другим подходом является проведение процедур гемодиализа без использования антикоагулянтов, опираясь на естественную гипокоагуляцию и введение концентрата FVIII фактора перед окончанием процедуры в дозе 1000 МЕ [32], что обеспечивало удаление фистульных игл без геморрагических осложнений. Также известно о применении гепарина во время гемодиализа, его вводили болюсно в дозе 5000 ед. одновременно с концентратом FVIII 2000 МЕ [33].

Альтернативным подходом заместительной почечной терапии является трансплантация аллогенной трушной почки. Известны единичные случаи трансплантации почки у больных гемофилией А и В [15, 16, 21]. Первая в России трансплантация аллогенной почки больному гемофилией В, была выполнена в ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ в 2013 г. Заместительная терапия концентратом FIX позволила избежать геморрагических осложнений. Трансплантат функционирует до сих пор [22]. Некомплаентность больного, отсутствие мониторинга

иммуносупрессивной терапии явились главной причиной отторжения почечного трансплантата в приведенном клиническом наблюдении, но сама трансплантация является методом выбора и не противопоказана больным гемофилией.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении показана возможность обеспечения заместительной почечной терапии у больных гемофилией. Естественная гипокоагуляция позволяет проводить программный гемодиализ без антикоагулянтов. В качестве сосудистого доступа возможно использовать АВФ и выполнять ее пункции иглами крупного калибра, а введение концентрата FVIII перед окончанием процедуры позволяет избежать геморрагических осложнений. Использование в качестве сосудистого доступа центрального венозного катетера позволяет безопасно проводить процедуры гемодиализа без использования концентрата FVIII. Гемофилия А не является противопоказанием для заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, трансплантация аллогенной почки) при наличии хронической почечной недостаточности, а применение концентрата FVIII позволяет предупредить возможные геморрагические осложнения.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Давыдкин П.А., Косякова Ю.А., Гусякова О.А., и др. Особенности системы гемостаза при гемофилии. Казанский медицинский журнал 2010; 4: 438-41.
2. Давыдкин П.А., Косякова Ю.А., Гусякова О.А., et al. Features of the hemostatic system in hemophilia. Kazanskij medical journal 2010; 4: 438-41.
3. Руководство по лечению гемофилии, Публикация Всемирной Федерации Гемофилии 2008 г., с. 7-8; 71; Данная публикация доступна на веб-странице Всемирной Федерации Гемофилии www.wfh.org.
4. Guidelines for the management of hemophilia. 2008: 7-71; website at www.wfh.org.
5. Plug I, Van Der Born JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia 1992-2001: A prospective cohort study. J Thromb Hemost. 2006;4:510-516.
6. Kulkarni R., Soucie J.M., Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia. 2003; 9: 703-710.
7. Mannucci P.M., Iacobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging. Eur J Intern Med. 2017; 43:16-21. doi:10.1016/j.ejim.2017.05.012.
8. Konkle BA. The aging patient with hemophilia. Am. J. Hematol. 2012; 87: S27-32. doi.org/10.1002/ajh.23161.
9. Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Kaya H., Coskun U. Tranexamic acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. Nephrol Dial Transplant. 2000; 16:189-90.
10. Forbes C.D., Prentice C.R. Renal disorders in haemophilia

A and B. Scand J Haematol. 1977; 30 (Suppl): 43 -50.

9. *Esposito P., Rampino T., Gregorini M., Fasoli G., Gamba G., Dal Canton A.* Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. Eur J Hematol. 2013;91(4):287-294.

10. *Benedik-Dolnicar M., Benedik M.* Hematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. Haemophilia. 2007;13(5):489-492.

11. *Kulkarni R., Soucie J., Evatt B.* Renal disease among males with hemophilia. Haemophilia 2003; 9:703-10.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl.2013; 3: 1-150.

13. *Konkle B.A., Kessler C., Aledort L., et al.* Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. Haemophilia. 2009; 15: 1197-1209.

14. *Solak Y., Turkmen K., Atalay H., Turk S.* Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. Perit Dial Int. 2010; 30: 114-116.

15. *Bakkouri J. El, Mamdouh A., Faez S., et al.* Kidney transplantation in a patient with haemophilia A. Transfus Clin Biol J. 2009; 16: 471-473.

16. *Goldmann G., Zeidler H., Marquardt N., et al.* Long-term outcome of liver transplantation in HCV/HIV coinfecting haemophilia patients. A single centre study of 10 patients. Hamostaseologie. 2015;35(2):175-80.

17. *Lees J.S., McQuarrie E.P., Mordi N., et al.* Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. Clin Kidney J. 2017; 4(10): 573-7. doi: 10.1093/ckj/sfx012.

18. *Kobayashi I., Ishimura E., Hirowatari K., et al.* Renal biopsy in a patient with haemophilia A and cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. NDT Plus. 2009; 2: 373-375.

19. *Althaf M.M., Hussein M.H., Abdelsalam M.S., Amer S.M.* Acute kidney injury in a diabetic haemophiliac: one step at a time. BMJ Case Rep. BMJ Case Rep. 2014; 8; pii: bcr2014203967. doi: 10.1136/bcr-2014-203967.

20. *Kothapalli S.R.* Peritoneal dialysis in a patient with haemophilia and chronic renal failure. Postgrad Med J 1989; 64: 506.

21. *Koene R.A., Gerlag P.G., Jansen J.L., et al.* Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient with haemophilia A. Proc Eur Dial Transpl, 14 (1977), pp. 401-406.

22. *Пурлю Н.В., Ахметшин Р.Б., Буланов А.Ю., Лихачева Е.А., Бирюкова Л.С.* Трансплантация аллогенной почки пациенту с гемофилией В. Вестник трансплантологии и искусственных органов том XVI № 4-2014 стр.111-116.

Purlo N.V., Akhmetshin R.B., Bulanov A.YU., Likhacheva E.A., Biryukova L.S. Renal allogeneic transplantation in a patient with haemophilia B. Russian journal of transplantology and artificial organs том XVI № 4-2014 pp.111-116.

23. *Bajo M.A., del Peso G., Jiménez V., et al.* Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. Adv Perit Dial. 2000; 16: 170-3.

24. *Santagostino E., Gringeri A., Berardinelli L., Beretta C., Miça-Perja M., Mannucci P.M.* Long-term safety and feasibility of arteriovenous fistulae as vascular accesses in children with haemophilia: a prospective study. Br. J. Haematol. 2003; 123(3):502-6.

25. *Mancuso M.E., Berardinelli L.* Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. Haemophilia. 2010;16 (Suppl 1): 25-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02158.x.

26. *Amberker D., Li T.T., Rampure R.* Successful use of arterio-venous graft for hemodialysis in patient with hemophilia. Hemodial Int. 2018; 22 (S2): S88-S91.

27. *Izzi G., Franchini M., Bonetti L., Tagliaferri A.* The use of central venous catheters in haemophilia patients. Haemophilia. 2010; 16 (Suppl 1): 29-31.

28. *Pastan S., Soucie J.M., McClellan W.M.* Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 62: 620-6.

29. *Price V.E., Carcao M., Connolly B., et al.* A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia. J Thromb Haemost. 2004; 2: 737- 42.

30. *Cost C.R., Journeycake J.M.* Deep venous thrombosis screening in patients with inherited bleeding disorders and central venous catheters. Haemophilia. 2011;17(6):890-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02515.x.

31. *Roy-Chaudhury P., Propper D.J., Catto G.R.D.* Renal replacement therapy for hemophiliacs. J Nephrol. 1993; 6: 93-94.

32. *Propper DJ, Dawson AA, Bennet B, Catto GRD.* Haemodialysis for a haemophiliac with human immunodeficiency virus. Br J Haematol 1988; 70: 381.

33. *Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Горгидзе Л.А., Савченко В.Г.* Тромботические осложнения у больных гемофилией. Терапевтический архив 2017;7:76-84. doi.org/10.17116/terarkh201789776-84.

Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavrish A.YU., Polyanskaya T.YU., Zorenko V.YU., Sampiev M.S., Biryukova L.S., Model S.V., Gorgidze L.A., Savchenko V.G. Thrombotic events in patients with hemophilia. Therapeutic archive 2017;7:76-84. doi.org/10.17116/terarkh201789776-84.

Дата получения статьи: 10.07.2019

Дата принятия к печати: 07.08.2019

Submitted: 10.07.2019

Accepted: 07.08.2019