

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.CASE.3>

CASE DESCRIPTION

УДК 616-089.819.843:616.153.478.6

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ****Н.В. Загородникова¹, И.В. Дмитриев^{1,2}, А.Г. Балкаров^{1,2,3}, Ю.А. Анисимов^{1,4},
А.Ю. Буланов¹, А.И. Костин¹, Н.В. Шмарина^{1,2}**¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва, 117997, Россия³Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента,
Шарикоподшипниковская ул., д. 9, г. Москва, 115088, Россия⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Делегатская ул., д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

Резюме. Введение. Во всем мире наблюдается ежегодный прирост трансплантаций почки. Увеличивается и число реципиентов с гипергомоцистеинемией до и после трансплантации почки, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, потери нефротрансплантата и смерти пациентов. **Материалы и методы.** Пациентке 28 лет с терминальной хронической почечной недостаточностью в исходе хронического гломерулонефрита выполнили аллогенную трансплантацию почки, от донора 52 лет, с констатированной смертью головного мозга в исходе острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. **Результаты.** Ранний послеоперационный период осложнился тромбозом. **Заключение.** Исследование гомоцистеина крови обязательно, при обследовании пациентов на трансплантацию почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, гипергомоцистеинемия, тромбоз, утрата трансплантата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Загородникова Н.В., Дмитриев И.В., Балкаров А.Г., Анисимов Ю.А., Буланов А.Ю., Костин А.И., Шмарина Н.В. Трансплантация почки при гипергомоцистеинемии: клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(2):97-103. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.CASE.3>

**KIDNEY TRANSPLANTATION IN RECIPIENT WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA:
A CASE REPORT****Natal'ya V. Zagorodnikova¹, Il'ya V. Dmitriev^{1,2}, Aslan G. Balkarov^{1,2,3}, Yuriy A. Anisimov^{1,4},
Andrey Yu. Bulanov¹, Aleksandr I. Kostin¹, Nonna V. Shmarina^{1,2}**¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia³Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management,
9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russia⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Abstract. Introduction. There is an annual increasing of kidney transplantation all over the world. The number of recipients with hyperhomocysteinemia before and after the operation is also increasing, which increases the risk of cardiovascular complications, graft loss and patients' death.

Materials and methods. A 28-year-old patient with terminal chronic renal disease in the outcome of chronic glomerulonephritis had underwent an allogeneic kidney transplant from a 52-year-old donor, with confirmed brain death in the outcome of acute hemorrhagic cerebral circulatory disorders. **Results.** The early postoperative period has complicated by thrombosis. **Conclusion.** The study of blood homocysteine levels is mandatory when examining patients for kidney transplantation.

Key words: kidney transplantation, hyperhomocysteinemia, thrombosis, graft loss.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Zagorodnikova N.V., Dmitriev I.V., Balkarov A.G., Anisimov Yu.A., Bulanov A.Yu., Kostin A.I., Shmarina N.V. Kidney transplantation in recipient with hyperhomocysteinemia: a case report. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(2):97-103. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.CASE.3>

Введение

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) представляет собой биохимическое изменение уровня гомоцистеина в плазме крови выше 15 мкмоль/л, связанное с повышенной склонностью к тромбообразованию и рассматривающееся как фактор риска развития ишемической болезни сердца, атеросклероза, венозного тромбоза и инсульта [1-3]. ГГЦ сопровождается формированием выраженного гиперкоагуляционного синдрома и угнетением активности естественных антикоагулянтов [2]. При отсутствии патогенетической терапии риск повторного тромбообразования увеличивается в 4,7 раза. Патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку включают: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов, усиление тромбогенеза и коагуляции (рис. 1) [4, 5].

Повышению уровня гомоцистеина в крови могут способствовать различные факторы. ГГЦ может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, дефицитом фолиевой кислоты, витаминов B12 и B6, вредными привычками (курение, чрезмерное употребление алкоголя и кофе), некоторыми заболеваниями (гипотиреоз, лейкоз, системная красная волчанка, раковые опухоли, болезнь Крона и др.), применением ряда лекарственных препаратов (метотрексат, метформин, карбамазепин) [6]. Поскольку почки являются основным органом выделения гомоцистеина, то в случае хронической болезни почек (ХБП) его уровень возрастает [7]. Достоверной разницы уровня гомоцистеина в зависимости от причин, приведших к терминальной хронической почечной недостаточности не выявлено. Наиболее выражена ГГЦ у больных, находящихся на гемодиализе.

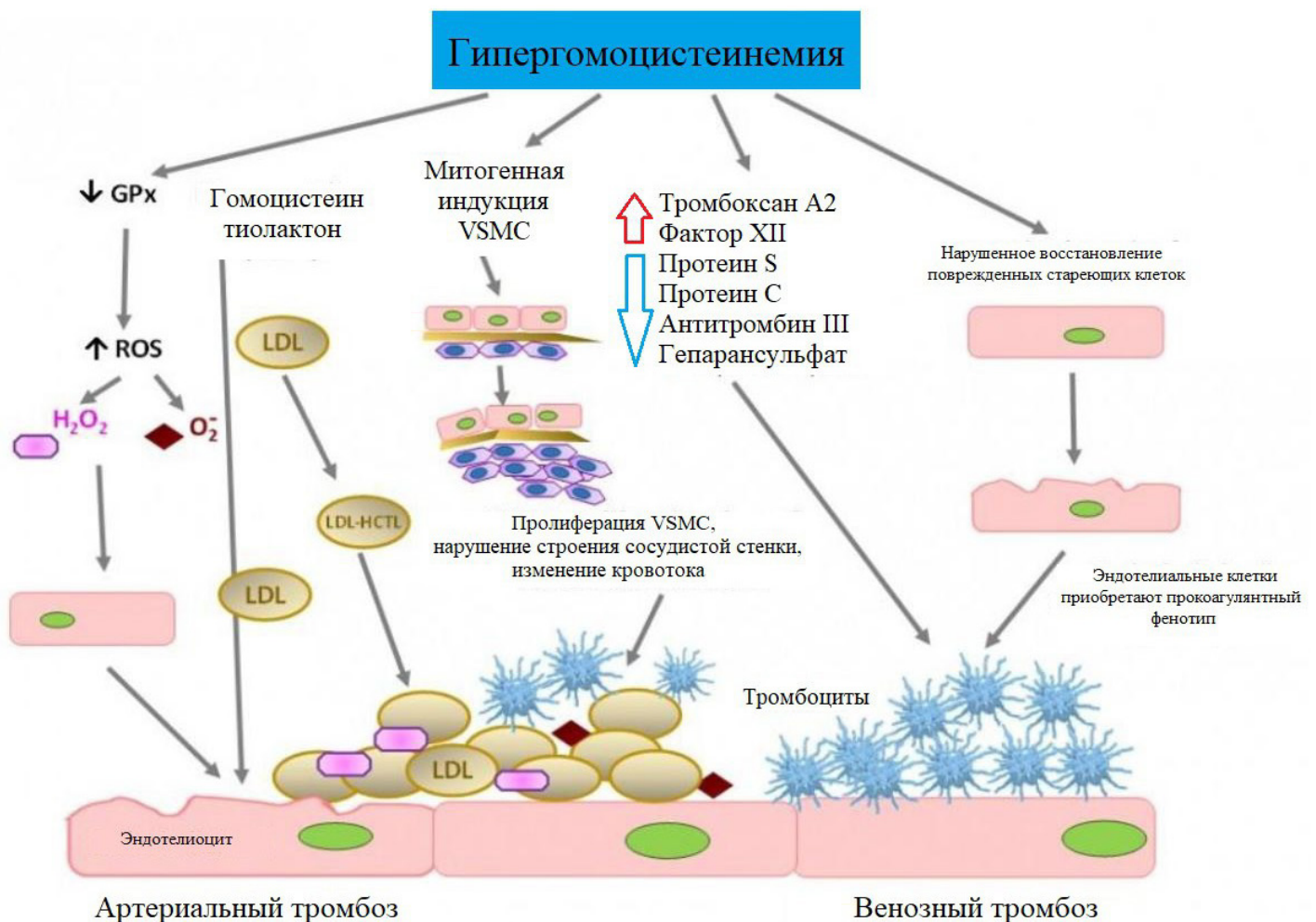


Рисунок 1. Патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку [4, 5]
Figure 1. Pathogenetic mechanisms of the effect of homocysteine on the vascular wall [4, 5]

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 28 лет, поступила в отделение трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ 20.02.2022 года для проведения операции трансплантации почки. Диагноз при поступлении: хронический гломерулонефрит (морфологически фокально-сегментарный гломерулосклероз + тромботическая микроангиопатия), нефротический вариант. Хроническая болезнь почек С5Д (заместительная почечная терапия программным гемодиализом с февраля 2019 г.). Вторичная компенсированная нефрогенная анемия. Вторичный гиперпаратиреоз. Комбинированная тромбофилия (первичный антифосфолипидный синдром + мультигенная форма тромбофилии).

Из анамнеза известно, что пациентка была больна с 2012 года, когда после перенесённой пневмонии отметила появление отёков нижних конечностей и массивной протеинурии, однако за медицинской помощью не обращалась. В 2013 г. выполнили нефробиопсию, диагностировали фокально-сегментарный гломерулосклероз в сочетании с тромботической микроангиопатией. Дважды в год пациентка получала стационарное лечение в клинике, где проводили массивную патогенетическую терапию глюкокортикостероидами, цитостатиками, ритуксимабом с незначительным клиническим эффектом. Несмотря на проводимую терапию, постепенно прогрессировала хроническая почечная недостаточность. В феврале 2019 г. диагностировали терминальную стадию почечной недостаточности и начали проведение заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ПГД) через центральный венозный катетер. Позже, на левом предплечье была сформирована артерио-венозная фистула (АВФ). По амбулаторным данным от 04.11.2021 г. выявили тяжёлую гипергомоцистеинемию, уровень гомоцистеина плазмы крови составлял 55,6 мкмоль/л., по поводу чего назначили терапию фолиевой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в сутки. Также в анамнезе имелись указания на отёк Квинке на нефракционированный гепарин, пациентка постоянно принимала сулодексид в дозе 250 ЛЕ 2 раза в сутки.

20.02.2022 г. пациентке выполнили аллотрансплантацию почки от посмертного донора мужского пола европеоидной расы возрастом 52 года с констатированной смертью головного мозга в исходе острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. К моменту эксплантации креатинин сыворотки крови составлял 78 мкмоль/л, мочевины крови – 12 ммоль/л, гемоглобин – 131 г/л, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Продолжительность пребывания донора в реанимации со-

ставляла трое суток. Типаж донора – А 2,3; В 35, 17(58); Dr 1,6(13).

Иммунологическая совместимость по антигенам I класса HLA составила 1 антиген (25 %), несовместимость – 3 антигена (75 %), совместимость по антигенам II класса HLA – 1 антиген (50 %), несовместимость – 1 антиген (50 %).

Пациентка получала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) с индукцией метилпреднизолоном в суммарной дозе 1000 мг в течение трёх дней. Поддерживающая ИСТ включала ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин в дозе 125 мг 2 раза в сутки), антиметаболиты (микофеноловая кислота в дозе 720 мг 2 раза в сутки) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон в дозе 24 мг в сутки, начиная с третьих послеоперационных суток). Отметили отсроченную функцию нефротрансплантата. Учитывая отягощённый анамнез на нефракционированный гепарин в виде отёка Квинке и высокий риск развития кровотечения на фоне применения других препаратов данной группы, антикоагулянтную терапию не назначали.

Ранний послеоперационный период (первые послеоперационные сутки) осложнился развитием венозного тромбоза почечного аллотрансплантата (ПАТ), тромбоза АВФ и внутренней яремной вены справа, потребовавшим выполнения ревизии ПАТ в экстренном порядке. Интраоперационно отметили наличие плотных тромботических масс в вене ПАТ, провели венотомию и тромбэктомию, венозный отток полностью восстановили. Учитывая тяжёлую ГГЦ в сочетании с антифосфолипидным синдромом, тромбозом вены почечного трансплантата, пациентка была консультирована гематологом. Коллективно согласовали коррекцию терапии, выполнили введение антитромбина III в дозе 1000 МЕ внутривенно капельно в течение двух дней, провели сеанс плазмафереза с замещением свежезамороженной плазмой в объеме 1,5 л, назначили высокие дозы фолиевой кислоты (кальция фолинат) в дозе 50 мг в сутки в течение трёх дней с дальнейшим переводом на пероральные формы фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг в сутки, а также сулодексид в дозе 250 ЛЕ 2 раза в сутки, эноксапарин в дозе 4000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки. Коррекцию терапии выполняли под контролем гемограммы, развернутой коагулограммы (с уровнем антитромбина) и тромбозластограммы.

На фоне проводимой терапии на третьи послеоперационные сутки выявили ультразвуковые признаки гематомы ложа ПАТ, в экстренном порядке выполнили ревизию послеоперационной раны, выявили наличие гематомы ложа ПАТ объемом 1000 мл, при этом артерия и вена нефротрансплантата проходимы, признаков тромбоза не отмечено. Явного источника кровотечения не обнаружено, выполнили гемостатическую терапию, переливание аутологич-

ной крови реципиента с использованием аппарата «cell saver».

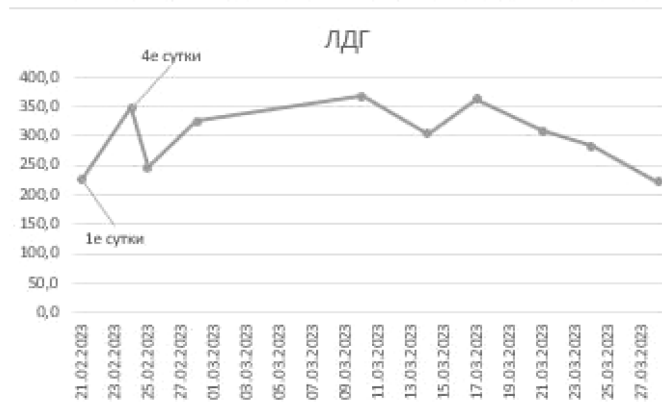
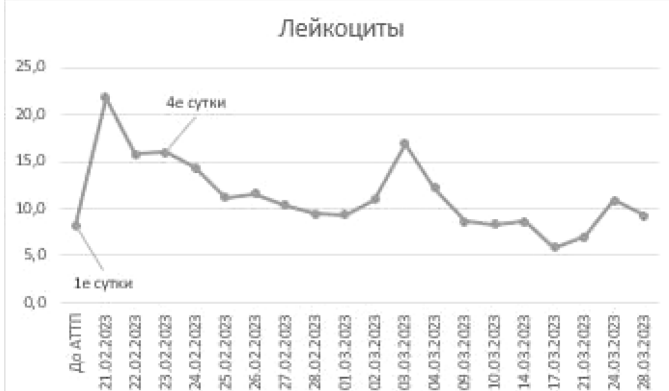
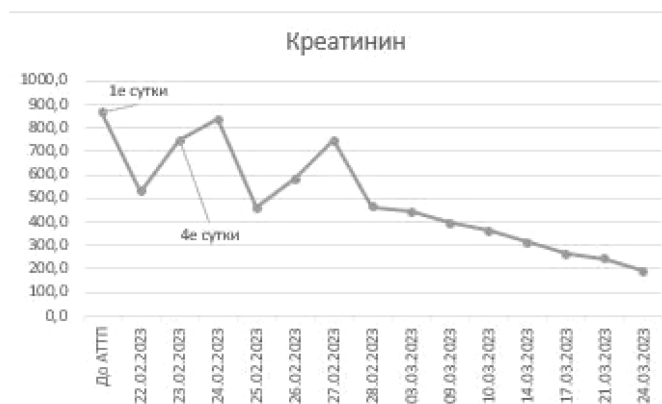
На четвёртые послеоперационные сутки по данным ультразвукового исследования были выявлены эхографические признаки неокклюзионного тромбоза вены трансплантата почки, а также гематомы ложа почечного трансплантата. В экстренном порядке выполнили повторную ревизию послеоперационной раны, выявили гематому ложа ПАТ объёмом 500 мл, при этом артерия и вена нефротрансплантата проходимы, трансплантат был признан жизнеспособным. Явного источника кровотечения не отмечено, выполнили эвакуацию гематомы, санацию и дренирование ложа ПАТ.

Дальнейшее течение раннего послеоперационного периода без хирургических осложнений. В составе консервативной терапии проводили

антибактериальную, гастропротективную терапию, коррекцию электролитных нарушений, иммуносупрессивную терапию. С 11-х суток возвращена антикоагулянтная терапия эноксапарином и сулодексидом. В связи с отсроченной функцией нефротрансплантата пациентке проводили заместительную почечную терапию ПГД (суммарно 8 сеансов).

С 22-х послеоперационных суток отметили восстановление водо-выделительной функции ПАТ, постепенное снижение уровня азотистых шлаков. На 37-е сутки с удовлетворительной функцией нефротрансплантата пациентка была переведена на амбулаторный этап лечения под наблюдение нефролога МГНЦ ГKB № 52.

Динамика гематологических и биохимических показателей пациентки иллюстрирована на рисунке 2.



а

б

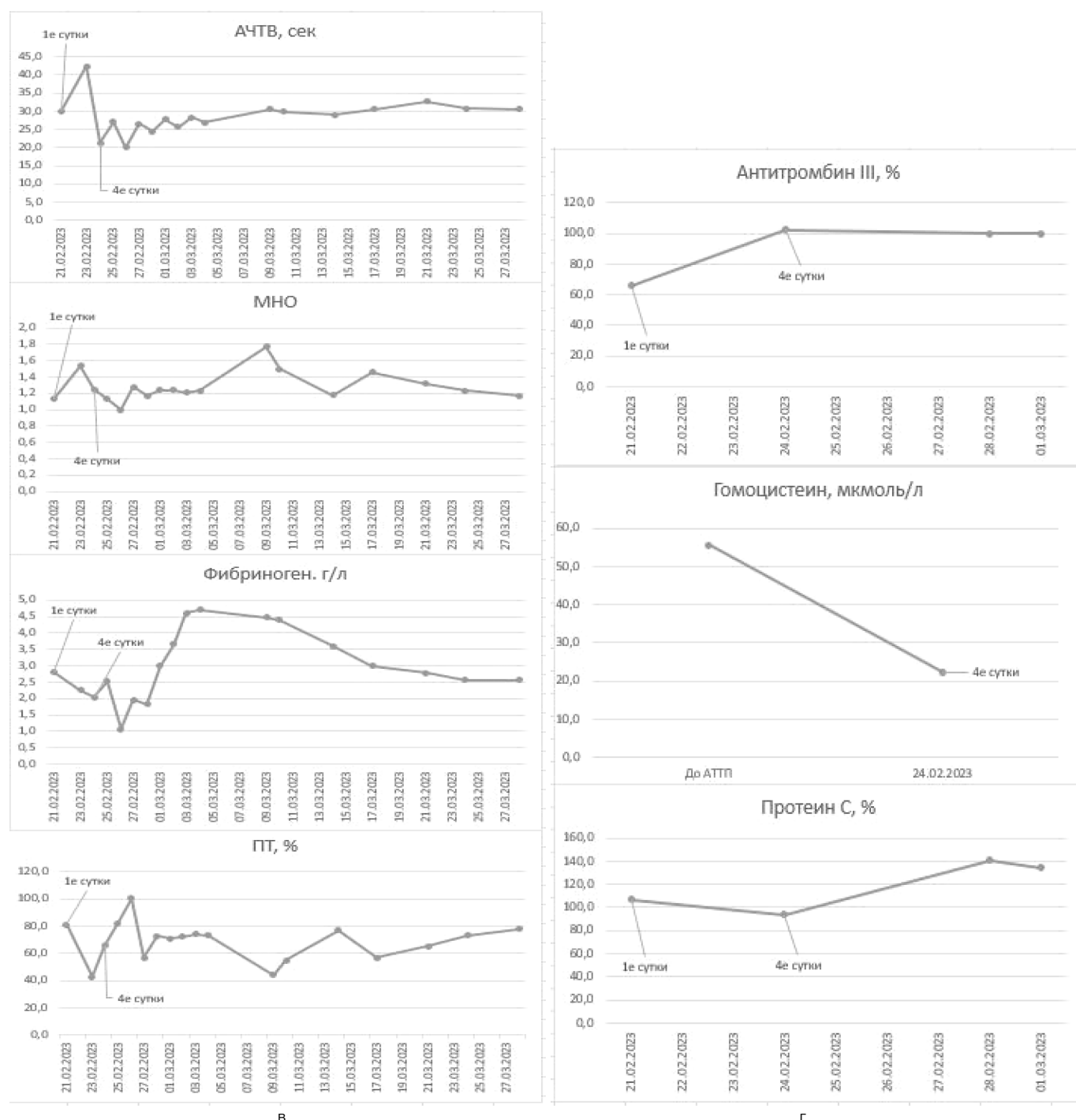


Рисунок 2. Динамика показателей крови: а - биохимических; б - общего анализа крови; в - коагулограммы; г - коагулограммы и гомоцистеина
Figure 2. Dynamics of blood parameters: а - biochemical; б - general blood analysis; в - coagulograms; г - coagulograms and homocysteine

В настоящий момент у пациентки сохраняется удовлетворительная функция ПАТ - уровень креатинина сыворотки крови по состоянию на 01.04.2024 составил 130 мкмоль/л, мочевины крови - 12,5 ммоль/л, уровень гемоглобина - 134 г/л, содержание тромбоцитов - $284 \times 10^9/\text{л}$, общий анализ мочи - без особенностей, уровень гомоцистеина плазмы крови - 12,7 мкмоль/л.

Обсуждение

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует влияние повышенного уровня гомоцистеина плазмы крови у пациентки с хронической болезнью почек на развитие хирургических осложнений. Учитывая высокий риск тромбообразования в послеоперационном периоде, пациентке продолжили введение фолиевой кислоты в необходимой дозе, но, несмотря на это, ранний послеоперацион-

ный период осложнился развитием венозного тромбоза ПАТ – сосудистого осложнения категории тяжести IIIb по Clavien-Dindo. Это потребовало проведения экстренного оперативного вмешательства и назначения усиленной антикоагулянтной терапии, даже несмотря на высокий риск развития кровотечения. Дальнейший послеоперационный период сопровождался двумя эпизодами диффузного кровотечения с формированием гематомы ложа ПАТ, что требовало проведения экстренного оперативного вмешательства и коррекции консервативной терапии, это позволило сохранить почечный аллотрансплантат.

Выводы

Одним из важных организационных выводов считаем необходимость тщательного подхода к обследованию пациентов при постановке в лист ожидания и обязательного включения в алгоритм исследования определения уровня гомоцистеина крови. При выявлении уровня гомоцистеина более 15 мкмоль/л, необходим комплексный подход к предоперационной подготовке и коллегиальному определению тактики послеоперационного ведения пациента совместно с гематологами.

Литература [References]

- 1 Paradkar MU, Padate B, Shah SAV, Vora H, Ashavaid T. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(4):465-473. PMID: 33013017 <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00846-9>
- 2 Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? *Cardiorenal Med.* 2017;7(4):255-266. PMID: 29118764 <https://doi.org/10.1159/000471813>
- 3 Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Гипергомоцистеинемия – фактор риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме. *Тромбоз, гемостаз, реология.* 2019;78(2):37-44. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Nasonov E.L. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thrombosis, hemostasis, rheology.* 2019;78(2):37-44. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.2.0878>
- 4 Angelini A, Cappuccilli ML, Magnoni G, Croci Chiocchini AL, Aiello V, Napoletano A, et al. The link between homocysteine, folic acid and vitamin B12 in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol.* 2021;38(4). PMID: 34469084
- 5 Rossi GP, Seccia TM, Barton M, Danser AHJ, de Leeuw PW, Dhaun N, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part II: Role in disease conditions: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(3):462-471. PMID: 29135628 <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001600>
- 6 Wu HHL, Wang AY. Vitamin B12 and chronic kidney disease. *Vitam Horm.* 2022;119:325-353. PMID: 35337625 <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.011>
- 7 Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-389. PMID: 28925645

Авторская справка

Загородникова Наталья Валерьевна

Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. ORCID 0000-0002-2521-9565; zagorodnikovanv@sklif.mos.ru
Вклад автора: анализ клинических данных.

Дмитриев Илья Викторович

Д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; кафедра трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. ORCID 0000-0002-5731-3310; dmitrieviv@sklif.mos.ru
Вклад автора: анализ клинических данных.

Балкаров Аслан Галиевич

Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; кафедра трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; организационно-методический отдел по трансплантации, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента. ORCID 0000-0002-1396-7048; Balkarovag@sklif.mos.ru
Вклад автора: анализ данных литературы.

Author's reference

Natal'ya V. Zagorodnikova

Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID 0000-0002-2521-9565; zagorodnikovanv@sklif.mos.ru
Author's contribution: clinical data analysis.

Il'ya V. Dmitriev

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Department of Transplantation and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0002-5731-3310; dmitrieviv@sklif.mos.ru
Author's contribution: clinical data analysis.

Aslan G. Balkarov

Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Department of Transplantation and Artificial Organs, Pirogov Russian National Research Medical University; Organizational and methodological Department of transplantation, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management Department of Health of the City of Moscow. ORCID 0000-0002-1396-7048; Balkarovag@sklif.mos.ru
Author's contribution: анализ данных литературы.

Анисимов Юрий Андреевич

Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; кафедра трансплантологии и искусственных органов, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова.

ORCID 0000-0002-3041-7478; ya@anisimov86.ru

Вклад автора: анализ данных литературы.

Буланов Андрей Юльевич

Отделение биотехнологий и трансфузиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Вклад автора: обоснование ведения основного заболевания.

Костин Александр Игоревич

Отделение клинической, производственной трансфузиологии и гравитационной хирургии крови, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Вклад автора: обоснование ведения основного заболевания.

Шмарина Нонна Валерьевна

Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; кафедра трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

ORCID 0000-0002-8199-905X; shmarinanv@sklif.mos.ru

Вклад автора: написание текста работы.

Yuriy A. Anisimov

Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Department of Transplantation and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

ORCID 0000-0002-3041-7478; ya@anisimov86.ru

Author's contribution: анализ данных литературы.

Andrey Yu. Bulanov

Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

Author's contribution: rationale for management of underlying disease.

Aleksandr I. Kostin

Department of Clinical, Industrial Transfusiology and Gravitational Blood Surgery, N.V. Skli-Fosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

Author's contribution: rationale for management of underlying disease.

Nonna V. Shmarina

Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Department of Transplantation and Artificial Organs, Pirogov Russian National Research Medical University.

ORCID 0000-0002-8199-905X; shmarinanv@sklif.mos.ru

Author's contribution: job writing.