



Редкое геморрагическое осложнение пункционной биопсии почечного трансплантата

С.А. Шутов, К.И. Данишян, Г.М. Галстян, Д.П. Максимов

Адрес для переписки: Сергей Александрович Шутов, oktava08@mail.ru

Представлен анализ клинического случая острой массивной кровопотери после диагностической манипуляции, выполненной на фоне нарушения плазменного звена гемостаза у пациента, перенесшего аллогенную трансплантацию почки. Показана эффективность и безопасность применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (эптаког альфа (активированный)) препарата Коагил-VII (ЗАО «Генериум», Россия) с целью достижения гемостаза в экстренной ситуации. Быстрая и надежная остановка кровотечения позволила в дальнейшем выполнить необходимые лечебные мероприятия в полном объеме.

Ключевые слова: активированный VII фактор свертывания, острая массивная кровопотеря, аллогенная трансплантация почки, пункционная биопсия

Введение

Аллотрансплантация почки в наше время является рутинным методом радикального лечения терминальной хронической почечной недостаточности, что связано с совершенствованием и стандартизацией методов

хирургических операций, диагностики и лечения различных осложнений, внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов. Выживаемость взрослых пациентов, которым была выполнена пересадка почки после диализа,

увеличилась почти вдвое [1, 2]. При необходимости подобную операцию выполняют повторно. Это связано с утратой функции трансплантата в остром периоде после вмешательства и, в особенности, в отдаленном посттрансплантационном периоде. Так, если к концу первого года после операции число функционирующих трансплантатов достигает 90% и более, то после 5 лет составляет 70%, а через 10–15 лет – лишь около 50% и даже ниже [3–6]. Одной из основных причин «потерь» трансплантированной почки в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность, обусловленную широким спектром патологий различной природы. Важнейшими из них признаются нефросклероз вследствие хронического нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина и/или от-

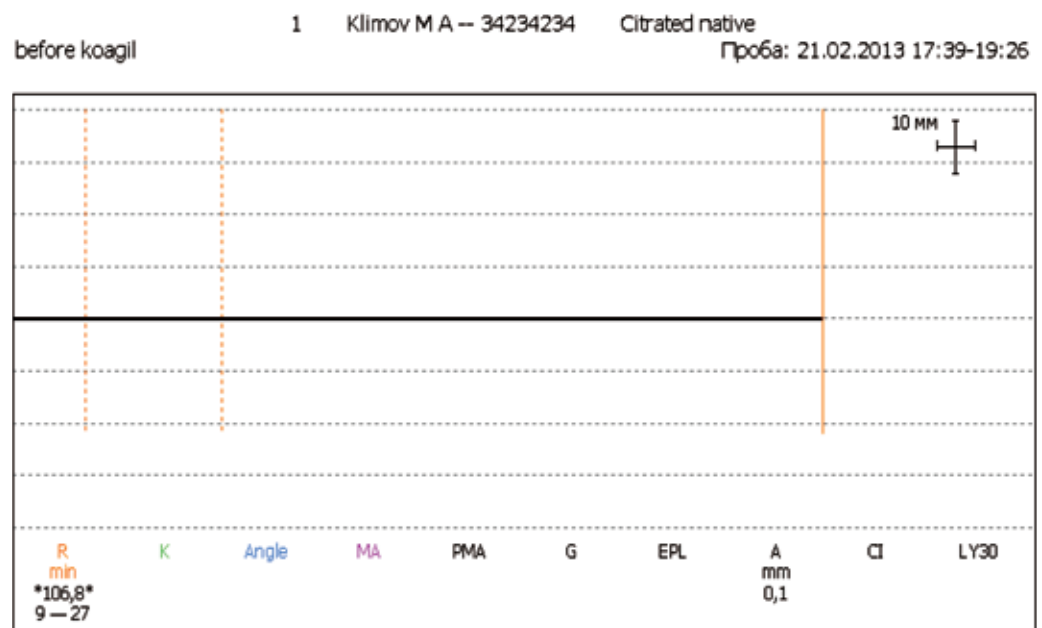


торжение – позднее острое либо хроническое. Бесспорную роль играют также неспецифический тубулоинтерстициальный склероз и рецидив основного заболевания в трансплантате [7–10]. Заболевания пересаженной почки в большинстве случаев характеризуются латентным течением и практически полным сходством клинико-функциональных проявлений [11–15]. Именно поэтому верификация повреждения трансплантата и выявление его доминирующего патогенетического механизма в настоящее время возможны только методами прижизненной морфологической диагностики. При наличии разнообразных методов исследования только гистологическая картина трансплантата, наличие или отсутствие тех или иных структурных изменений позволяют объективно диагностировать патологию, контролировать эффективность терапии и, в определенной мере, прогнозировать функциональное состояние органа.

В настоящее время чрескожная пункционная биопсия аллотрансплантированных почек стала рутинным диагностическим методом [16–18]. Общепринятым считается, что клинический диагноз отторжения почки и, соответственно, выбор лечения не могут быть правомочны без подтверждения результатами гистологического исследования биоптата трансплантированной почки. Его информативность составляет 92,8%, а серьезное осложнение пункционной биопсии – кровотечение – встречается крайне редко, с частотой не более 0,5% наблюдений [19–21]. В этой связи большой интерес представляет разбор клинического наблюдения массивного кровотечения после пункционной биопсии трансплантированной почки.

Клиническое наблюдение

Больной К., 48 лет, поступил в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

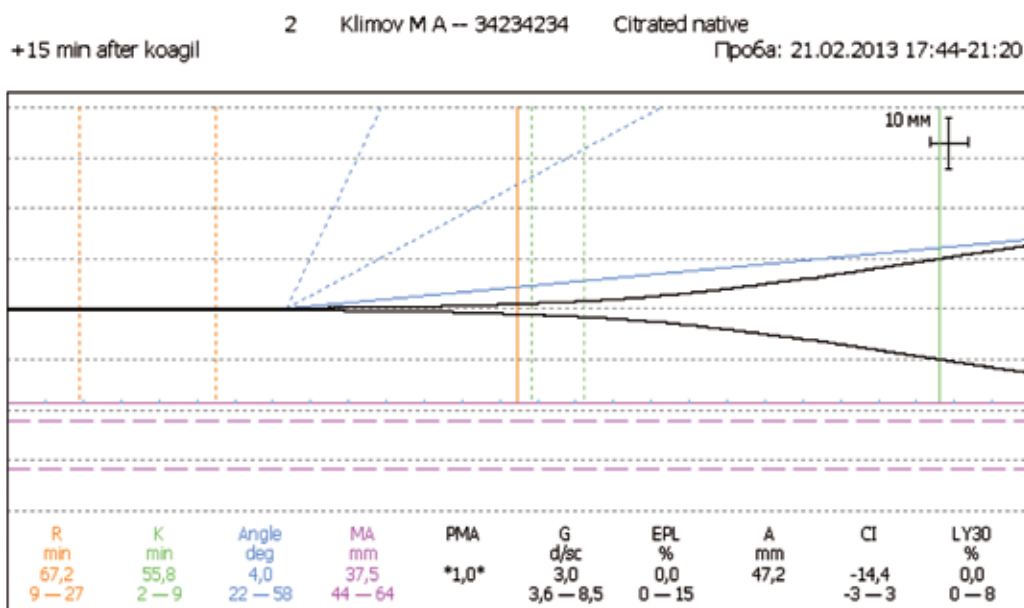


R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 1. Тромбоэластограмма до введения препарата Коагил-VII

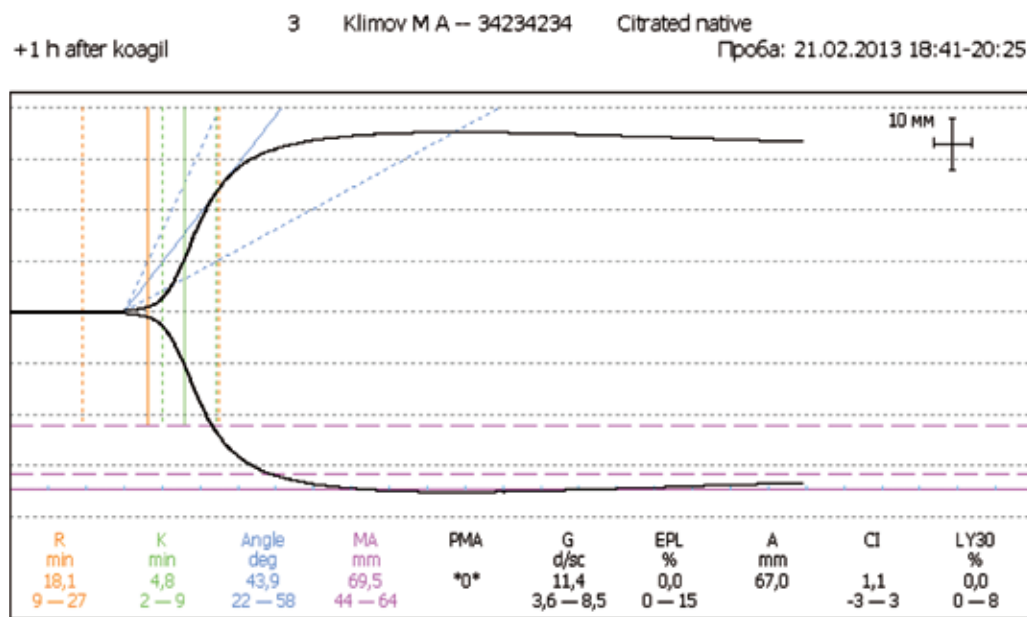
в феврале с.г. с клиническими и лабораторными признаками нарушения функции почечного трансплантата. Пациент находился на лечении программным гемодиализом с 25-летнего возраста. Причиной явилось прогрессирование хронического гломерулонефрита с исходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности. В 1991 г. впервые была выполнена аллогенная трансплантация почки в правую подвздошную область. Трансплантат функционировал в течение 5 лет, в 1996 г. была выполнена трансплантатэктомия. В 1998 г. была выполнена аллогенная трансплантация в левую подвздошную область. Трансплантат также функционировал в течение 5 лет, постепенно произошла утрата функции почечного трансплантата и его склерозирование. Трансплантатэктомия не выполнялась, поэтому пересаженный в 2004 г. третий по счету трансплантат был помещен в брюшную полость. В течение 2012 г. наблюдалось постепенное ухудшение функции почечного трансплантата, повышался уро-

вень азотемии (концентрация креатинина до 400 мкмоль/л), снижался объем диуреза, и в ноябре 2012 г. были возобновлены процедуры гемодиализа. Поводом для госпитализации в наш центр явилась необходимость уточнения характера поражения почечного трансплантата. С целью решения этой задачи 21.02.2013 была выполнена чрескожная пункционная биопсия трансплантата. Через 1,5 часа после манипуляции у пациента развилась картина геморрагического шока: потеря сознания, бледность кожного покрова, холодный липкий пот, артериальное давление 74/30 мм рт. ст., снижение уровня гемоглобина на 29 г/л (с 70 г/л до 41 г/л). В крайне тяжелом состоянии больной был переведен в отделение реанимации. По данным ультразвукового исследования в брюшной полости – значительное количество свободной жидкости. Показатели тромбоэластограммы (рис. 1) и удлинение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) до 155 с отражали гипокоагуляцию в плазменном звене гемостаза. Таким образом,



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 2А. Тромбоэластограмма через 15 минут после введения препарата Коагил-VII



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 2Б. Тромбоэластограмма через 1 час после введения препарата Коагил-VII

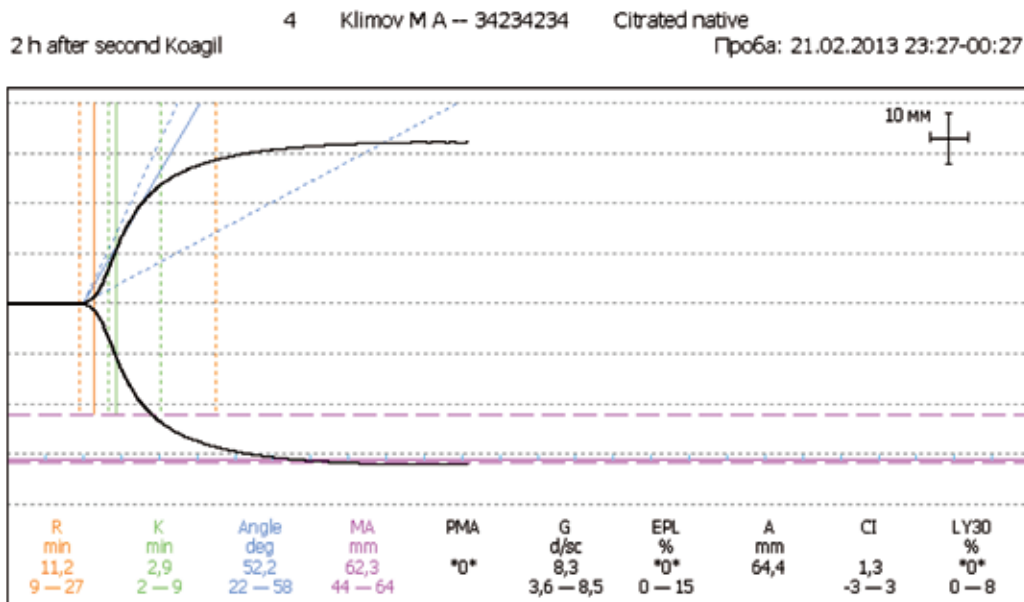
у пациента было диагностировано внутрибрюшное кровотечение с развитием геморрагического шока после чрескожной пункционной биопсии почечного трансплантата в брюшной полости, выполненной на фоне выраженной гипокоагуляции.

Именно эти два момента – гипокоагуляция и внутрибрюшное расположение почечного трансплантата – явились ключевыми в развитии угрожающего жизни осложнения. В реанимационном отделении была начата заместительная трансфузионно-ин-

фузионная терапия. С гемостатической целью был введен рекомбинантный активированный VII фактор свертывания Коагил-VII в дозе 80 мкг/кг (4,8 мг), через 15 минут после этого по данным тромбоэластограммы было зафиксировано улучшение показателей свертывания крови (рис. 2А), а через 1 час – нормализация (рис. 2Б). Было также определено АЧТВ, которое сократилось до 44 с. После стабилизации состояния пациент был переведен в операционную для выполнения экстренного хирургического вмешательства. При лапароскопии было обнаружено около 3000 мл крови со сгустками в брюшной полости. На передней поверхности почечного трансплантата были выявлены два отверстия до 3 мм – следы биопсии. Кровотечения на момент ревизии не было. Санация продолжалась около двух часов и закончилась дренированием брюшной полости. На заключительном этапе операции было отмечено ухудшение гемостаза, повышение кровоточивости раневой поверхности, что дало нам основание предположить рецидив гипокоагуляционного состояния. Был повторно введен рекомбинантный активированный VII фактор свертывания в дозе 80 мкг/кг (4,8 мг), и показатели тромбоэластограммы сместились в зону нормальных значений (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений. Кровотечение не рецидивировало. Дренажи были последовательно удалены на вторые и третьи сутки. В отделении реанимации пациент находился в течение четырех суток. Гистологическая картина биопсионного материала соответствовала острому и хроническому процессу отторжения трансплантата. В дальнейшем больному была выполнена нефрэктомия.

Обсуждение

Сочетание атипичного расположения почечного трансплантата и гипокоагуляции привело к раз-



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 3. Тромбоэластограмма через 2 часа после повторного введения препарата Коагил-VII

витию массивного внутрибрюшного кровотечения и геморрагического шока после чрескожной пункционной биопсии. Интенсивная заместительная инфузионно-трансфузионная терапия позволила стабилизировать состояние пациента и выполнить санационную операцию. Ключевым моментом явилось введение с целью гемостаза рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. Следует отметить, что при выполнении хирургического вмешательства клиническая картина является ведущей в определении результативности гемостатической терапии. При выполнении операции мы наблюдали картину остановившегося кровотечения из дефектов почечного трансплантата, не было отмечено повышенной кровоточивости тканей. Интраоперационная картина подтверждалась данными тромбоэластограммы, которые отражали нормализацию показателей гемостаза. К концу операции через два часа после первого введения препарата Коагил-VII на тромбоэластограмме вновь зафиксирована гипокоагуляция, которая также

была успешно скорректирована повторным введением рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. В настоящее время изучается эффективность рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rVIIa) при использовании по незарегистрированным показаниям. При введении rVIIa активированные тромбоциты предоставляют свою поверхность для активации фактора X, что ведет к образованию большого количества тромбина, достаточного для превращения фибриногена в фибрин, а также для активации ингибитора фибринолиза. При введении избыточного количества rVIIa пациенту препарат продолжает активировать фактор X в течение всего времени существования rVIIa в организме, и весь образующийся при этом фактор Xa включается в протромбиновый комплекс. Прямая активация фактора X на активированных тромбоцитах в отсутствие тканевого фактора значительно улучшает генерацию тромбина, что объясняет механизм гемостатического действия rVIIa при кровотечениях, возника-

ющих у пациентов с нормальным содержанием факторов свертывания.

Одним из интегральных лабораторных тестов объективной оценки системы гемостаза является тромбоэластограмма. Метод тромбоэластограммы широко используется во время хирургического вмешательства, поскольку позволяет оценить в реальном времени все звенья свертывающей системы крови (плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза). Это выгодное отличие тромбоэластографии от стандартных коагулологических тестов, которые могут оценить лишь некоторые цепочки коагулологического каскада или уровень отдельных факторов свертывания, но не весь каскад в целом. Полученные данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, упругости и растворении сгустка в процессе фибринолиза позволяют оценить практически все ключевые моменты в системе гемостаза и своевременно назначить патогенетически обоснованную терапию.

Заключение

Переломным моментом в улучшении состояния нашего пациента явилось введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания препарата Коагил-VII с целью гемостаза, что позволило восполнить потерянные объемы и форменные элементы крови инфузионно-трансфузионной терапией и выполнить санационную операцию. Приведенный случай показывает эффективность терапии препаратом Коагил-VII для максимально быстрой остановки массивного кровотечения и его безопасности в отношении тромбообразования при выполнении лапароскопической операции. Объективной оценкой явилась визуальная интраоперационная картина и данные лабораторных тестов. ☺



Литература

1. *Oniscu G.C., Brown H., Forsythe J.L.* Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 6. P. 1859–1865.
2. *Наст С.С., Коэн А.Х.* Патология трансплантированной почки // *Руководство по трансплантации почки: пер. с англ. 3-е изд.* Тверь: Триада, 2004. С. 325–350.
3. *Kawut S.M., Lederer D.J., Keshavjee S. et al.* Outcomes after lung retransplantation in the modern era // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 1. P. 114–120.
4. *Meier-Kriesche H.U., Morris J.A., Chu A.H. et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 11. P. 2864–2869.
5. *Opelz G., Döhler B.; Collaborative Transplant Study.* Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation // *Transplantation.* 2009. Vol. 87. № 6. P. 795–802.
6. *Opelz G., Döhler B., Süsal C.* Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study // *Hum. Immunol.* 2009. Vol. 70. № 8. P. 627–630.
7. *Столяревич Е.С.* Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования (Обзор литературы, часть 2) // *Нефрология и диализ.* 2002. Т. 4. № 1. С. 24–32.
8. *Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Баранова Ф.С. и др.* Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки // *Нефрология и диализ.* 2003. Т. 5. № 1. С. 70–75.
9. *Freese P.M., Svalander C.T., Mölne J., Nyberg G.* Renal allograft glomerulopathy and the value of immunohistochemistry // *Clin. Nephrol.* 2004. Vol. 62. № 4. P. 279–286.
10. *Abo-Zenah H., Katsoudas S., de Takats D. et al.* Early progressive interstitial fibrosis in human renal allografts // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57. № 1. P. 9–18.
11. *Alperovich G., Maldonado R., Moreso F. et al.* Glomerular enlargement assessed by paired donor and early protocol renal allograft biopsies // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. № 4. P. 650–654.
12. *Azevedo F., Alperovich G., Moreso F. et al.* Glomerular size in early protocol biopsies is associated with graft outcome // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. № 12. P. 2877–2882.
13. *Banfi G., Villa M., Cresseri D., Ponticelli C.* The clinical impact of chronic transplant glomerulopathy in cyclosporine era // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. № 10. P. 1392–1397.
14. *Câmara N.O., Silva M.S., Nishida S. et al.* Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 2. P. 269–275.
15. *Cosio F.G., Grande J.P., Wadei H. et al.* Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. № 10. P. 2464–2472.
16. *Шумаков В.И., Малое И.П., Ильинский И.М.* Виды патологии аллотрансплантированных трупных почек в позднем послеоперационном периоде по данным исследования пункционных биоптатов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2000. № 1. С. 11–14.
17. *Gibney E.M., Edelstein C.L., Wiseman A.C., Bak T.* Page kidney causing reversible acute renal failure: an unusual complication of transplant biopsy // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. № 2. P. 285–286.
18. *Hara S., Matsushita H., Yamaguchi Y. et al.* Allograft glomerulitis: histologic characteristics to detect chronic humoral rejection // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 714–716.
19. *Ishii Y., Sawada T., Kubota K. et al.* Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 1. P. 321–332.
20. *Lopes J.A., Moreso F., Riera L. et al.* Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 4. P. 1595–1600.
21. *Seron D.* Early diagnosis of chronic allograft nephropathy by means of protocol biopsies // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 3. P. 763–764.

Rare bleeding complication after needle biopsy of kidney allograft

S.A. Shutov, K.I. Danishyan, G.M. Galstyan, D.P. Maksimov

Federal State Budgetary Institution 'Hematological Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Aleksandrovich Shutov, oktava08@mail.ru

This is a case report of acute massive bleeding after diagnostic intervention in patient with kidney allograft and plasma coagulation disorder. Efficacy and safety of recombinant activated coagulation factor VII eptacog alpha (activated) (Coagil-VII, ZAO Generium, Russia) was demonstrated in the emergency control of bleeding. Fast and safe bleeding control enabled further accomplishing full-scale treatment procedures.

Key words: *activated coagulation factor VII, acute massive hemorrhage, renal allograft, needle biopsy*

гематология