



Городская  
Клиническая  
Больница  
им. А.К.Ерамишанцева



Российский университет  
дружбы народов  
RUDN University

# Тромботические осложнения у нефрологических больных

Профессор Н.Л. Козловская

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
Томск, 6-7 сентября 2019г.

**Тромбофилия** - это повышенная склонность организма к развитию периферических и микроциркуляторных тромбозов, обусловленная нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств отдельных ее звеньев

*World Health Organization. Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO/International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; November 6–8, 1995*

# Генетические (первичные) причины тромбофилии

- ❑ Дефицит естественных ингибиторов свертывания:

*Дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S*

- ❑ Аномалии регуляторных протеинов гемостаза

*Лейденская мутация V фактора, мутация гена протромбина*

- ❑ Качественные аномалии фибриногена

*Дисфибриногенемия (мутации генов  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -цепей фибриногена)*

- ❑ Дефекты фибринолиза

*Дефицит плазминогена (мутация гена плазминогена), высокий уровень PAI ( мутация гена PAI)*

- ❑ Гипергомоцистеинемия

*Мутация генов MTHFR, MTRR, MTR*

# Приобретенная тромбофилия

## 1. Физиологические факторы:

Возраст > 50 лет, беременность, роды и послеродовой период, ожирение, длительная иммобилизация

## 2. Провоцирующие факторы: курение, травма, хирургические вмешательства

## 3. Патологические факторы:

- Заболевания сердечно-сосудистой системы
- Инфекции (особенно сепсис)
- Злокачественные новообразования
- Воспалительные заболевания кишечника
- **Нефротический синдром**
- Гипогидратация

## Антифосфолипидные антитела

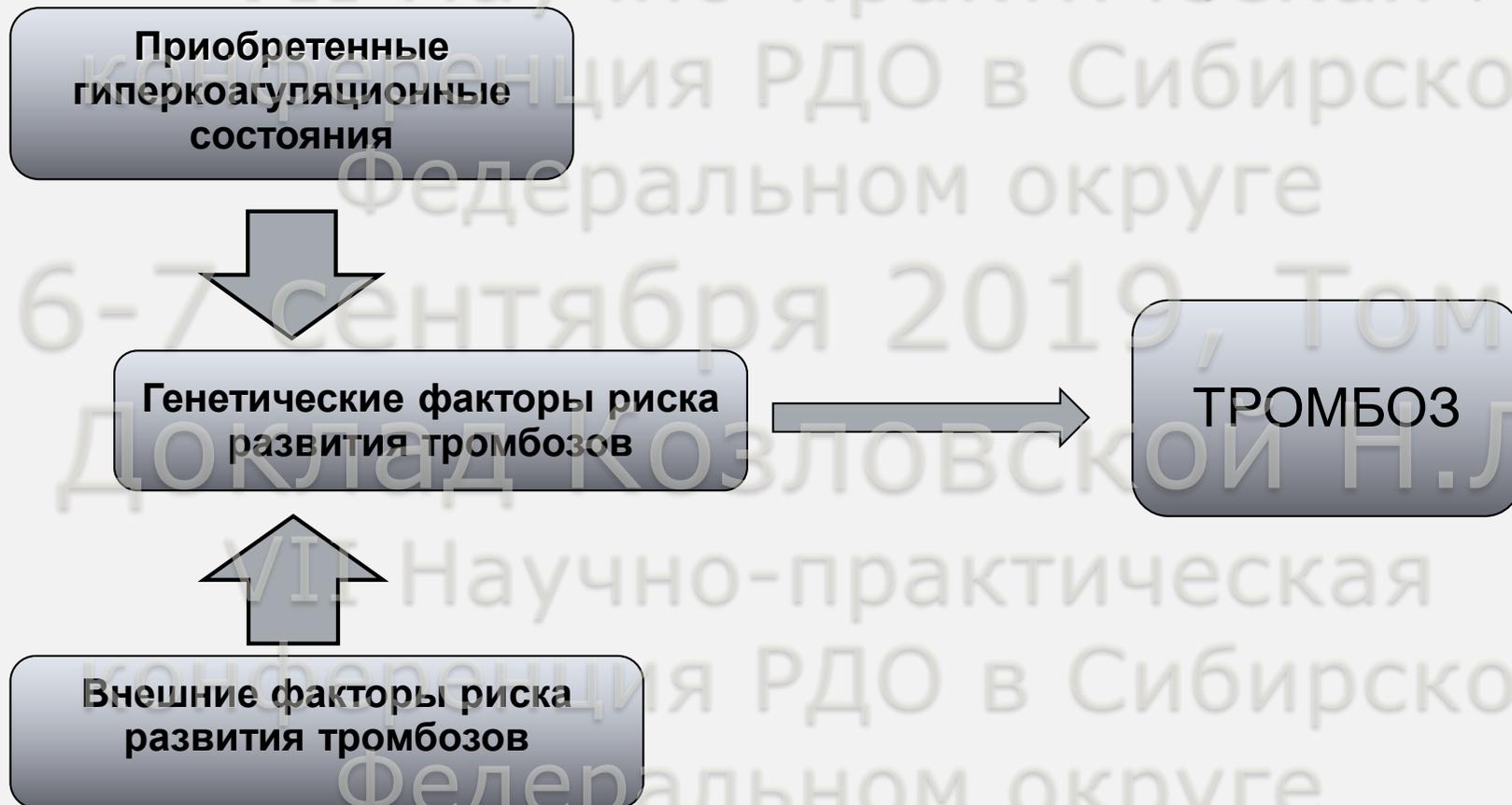
## 4. Заболевания, обусловленные генетическими нарушениями:

Сахарный диабет, истинная полицитемия, серповидно-клеточная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь липких тромбоцитов

## 5. Ятрогенная:

Эстрогенотерапия (гормональные контрацептивы), преднизолон, диуретики

# Схема взаимодействия между приобретенными, генетическими и внешними факторами при индукции тромбообразования



# Тромбозы в практике нефролога:

- Тромботические осложнения нефротического синдрома
- Тромбоз почечных вен
- Тромбоз почечных артерий
- Тромботические микроангиопатии (ГУС, ТТП, катастрофический АФС)
- Нефропатия, ассоциированная с АФС
- Артериальные и венозные тромбозы у больных с ХБП 3-5ст. (до начала диализной терапии)
- Тромбозы сосудистого доступа (временного и АВФ)
- Тромбозы у больных, получающих лечение программным ГД
- Тромбоз сосудов трансплантата
- Тромботическая микроангиопатия трансплантата
- ДВС-синдром при urgentных нефрологических ситуациях

# Распространенность полиморфизмов генов гемостаза у больных с поражением почек и тромбофилиями

Ген	Частота мутантного аллеля	СД%	ЛД%	p
MTHFR C677T	Аллель Т	0,38	0,28	0,05
FV Leiden G1691A	Аллель А	0,05	0,013	<0,05
PTG G 20210 A	Аллель А	0,03	0,009	<0,05
FGB G(-455)A	Аллель А	0,29	0,26	н/д
ITGB3 C 176T (L33P)	Аллель Р	0,16	0,16	н/д
PAI-1 4G (-675)5G	Аллель 4G	0,57	0,41	0,08

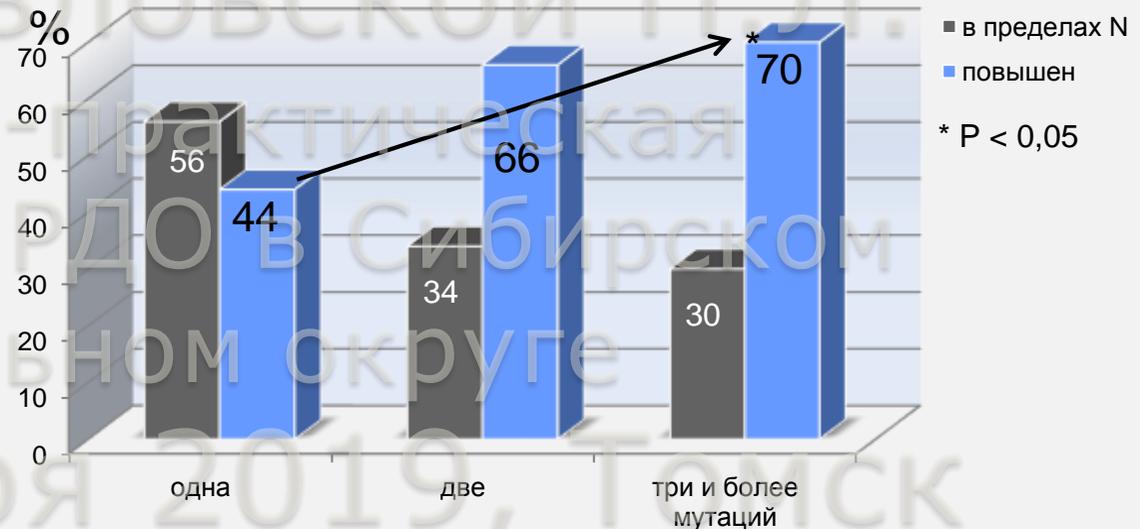
СД- собственные данные  
ЛД- литературные данные

# Показатели внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с гломерулярной патологией почек и тромбофилиями

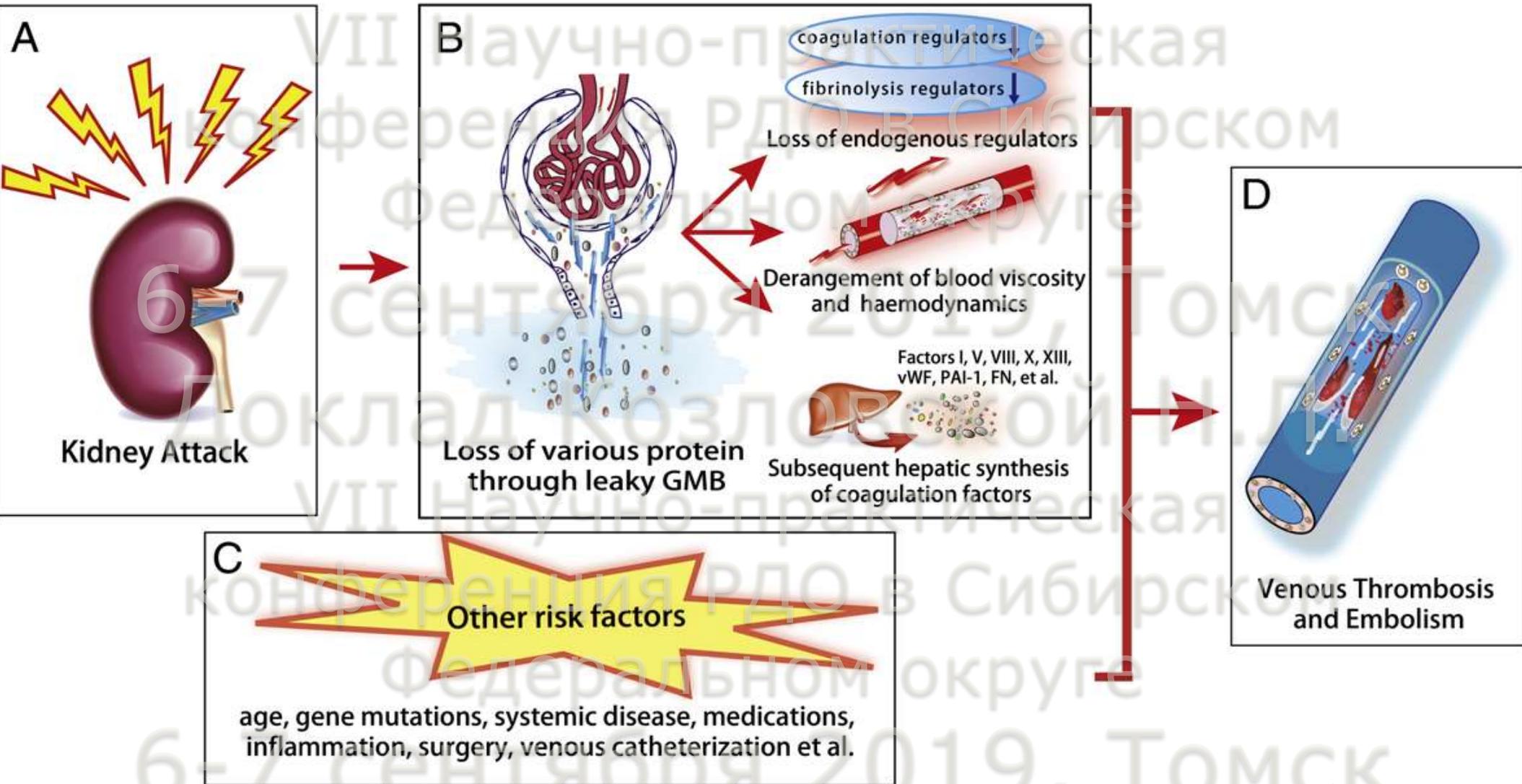
Частота повышения Д-димеров у больных с тромбофилиями, %



Частота повышения уровня РКФМ в зависимости от количества мутаций

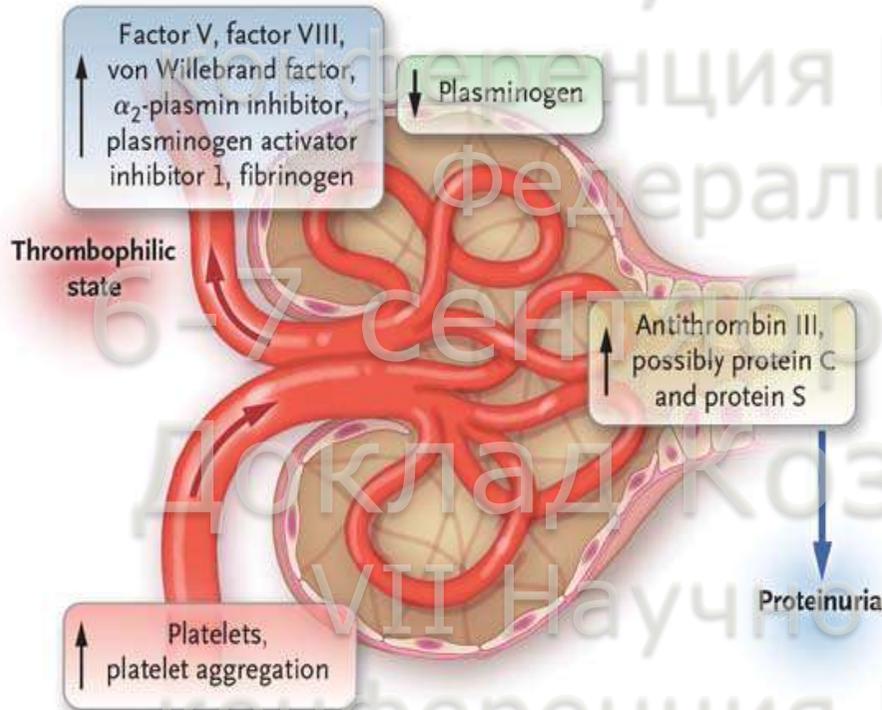


# Механизм венозных тромбозов при НС



# Причины гиперкоагуляции при нефротическом синдроме

## Механизмы тромбофилии при НС



- Повышенная экскреция с мочой естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C, протеин S)
- Увеличенный синтез плазменных факторов коагуляции (FV, FVIII, фибриноген)
- Повышенный синтез фактора Виллебранда
- Дефект фибринолиза из-за повышенного синтеза ингибитора активатора плазминогена и снижения концентрации в крови плазминогена

**Дополнительные факторы риска тромбообразования при НС:** генетическая предрасположенность, старший возраст, тромбозы в анамнезе, ожирение, ХСН, небольшая (до 6 мес.) длительность НС, иммобилизация, хирургические операции, интеркуррентные заболевания, альбумин менее 20 г/л, гиперлипидемия, гиповолемия, носительство аФА, центральный венозный катетер, лечение диуретиками и ГКС, стероидорезистентность

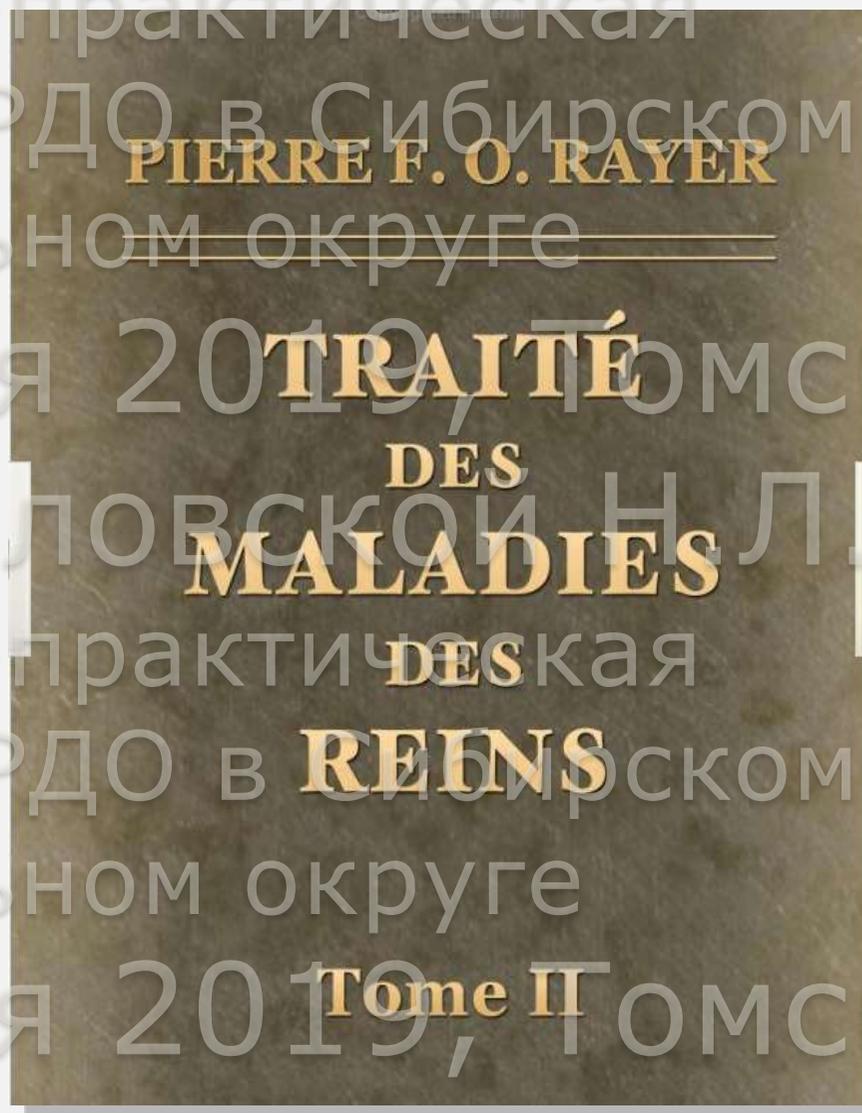
# Спектр и частота тромботических осложнений нефротического синдрома

- Венозные тромбозы (ТЭЛА, почечных вен, глубоких вен голени) – наиболее частые осложнения НС у взрослых
- Венозные тромбозы необычных локализаций :  
подмышечной, яремной, подвздошной, воротной, селезеночной, печеночных, мезентериальных вен – редкие осложнения
- Частота венозных тромбозов при НС в среднем составляет 35-38% у взрослых, 19% - у детей.



Pierre-François Olive Rayer  
1793–1867

П. Рьё Болезни почек, 1839г.





# Причины ТПВ в зависимости от ведущего механизма тромбообразования

Триада  
Virchova



Для развития  
тромбоза  
необходимы:

- Замедление кровотока
- Повреждение стенки сосуда
- Нарушение процесса свертывания крови

Повреждение эндотелия	Стаз крови	Гиперкоагуляция
Гомоцистинурия	Дегидратация	Нефротический синдром
Эндоваскулярная интервенция	Ретроперитонеальный фиброз с компрессией почечных вен или их перекрытием	Антифосфолипидный синдром
Острое отторжение трансплантата почки	Опухоли органов брюшной полости	Дефицит протеинов C, S, антитромбина III
Хирургические операции	Гиповолемия	Мутации генов протромбина и FV
Травма живота		Прием оральных контрацептивов

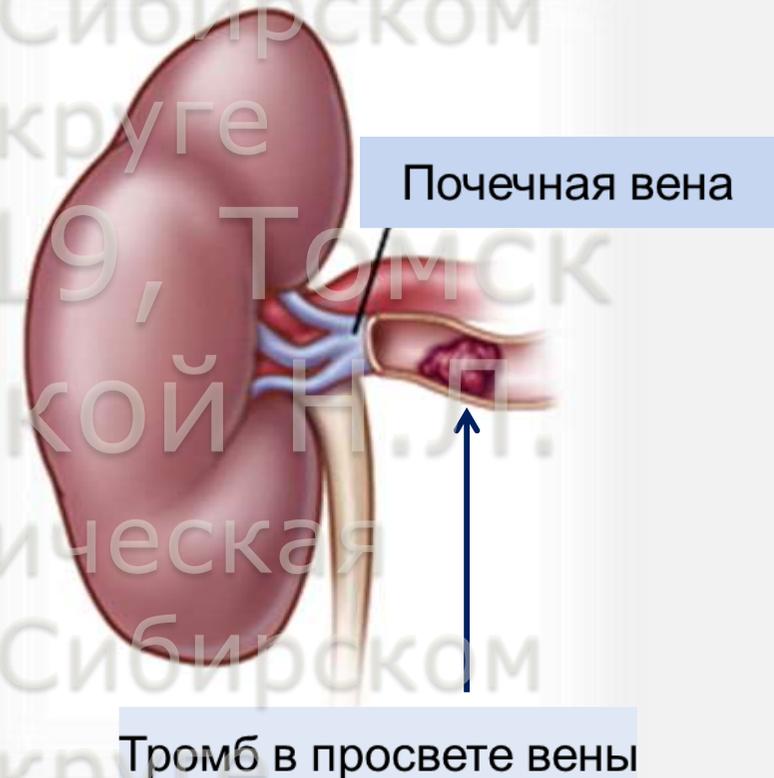
# Заболевания и состояния, осложняющиеся тромбозом почечных вен

## Частые причины:

- Нефротический синдром
- Опухоли почек

## Редкие причины:

- Послеродовый период
- Травма
- Операции
- Острый панкреатит
- Гипотиреоз



# Клинические проявления ТПВ и его особенности при НС

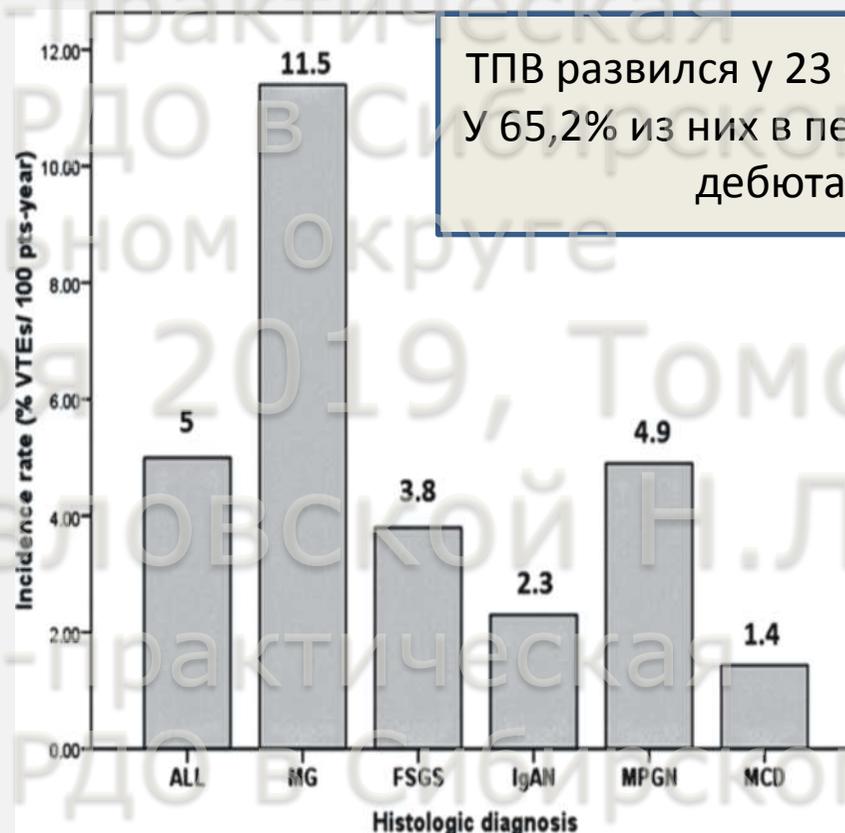
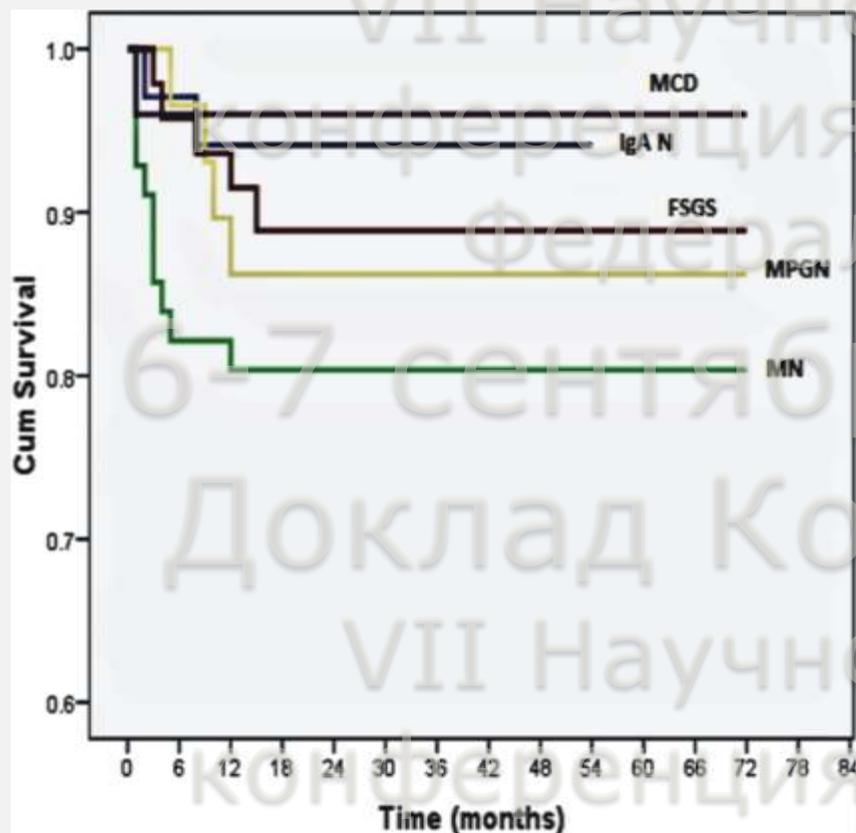
## Симптомы ТПВ

- Боли в поясничной области или боковых отделах живота
- Почечная колика
- Олигурия/анурия
- Микро- или макрогематурия
- Преходящая протеинурия
- Нарушение функции почек
- Боли в эпигастральной области
- Лихорадка

## ТПВ при НС

- Бессимптомное течение в 90% случаев
- Нередко ТПВ может быть первым проявлением НС
- Возможно развитие острого тромбоза, однако чаще развивается хронический ТПВ
- Унилатеральный – чаще при локальном тромбозе, билатеральный – при тромбозе НПВ
- В большинстве случаев осложняется ТЭЛА, также протекающей бессимптомно даже при поражении крупных артерий.

# Тромбоз почечных вен у пациентов с ХГН нефротического типа (n=191)



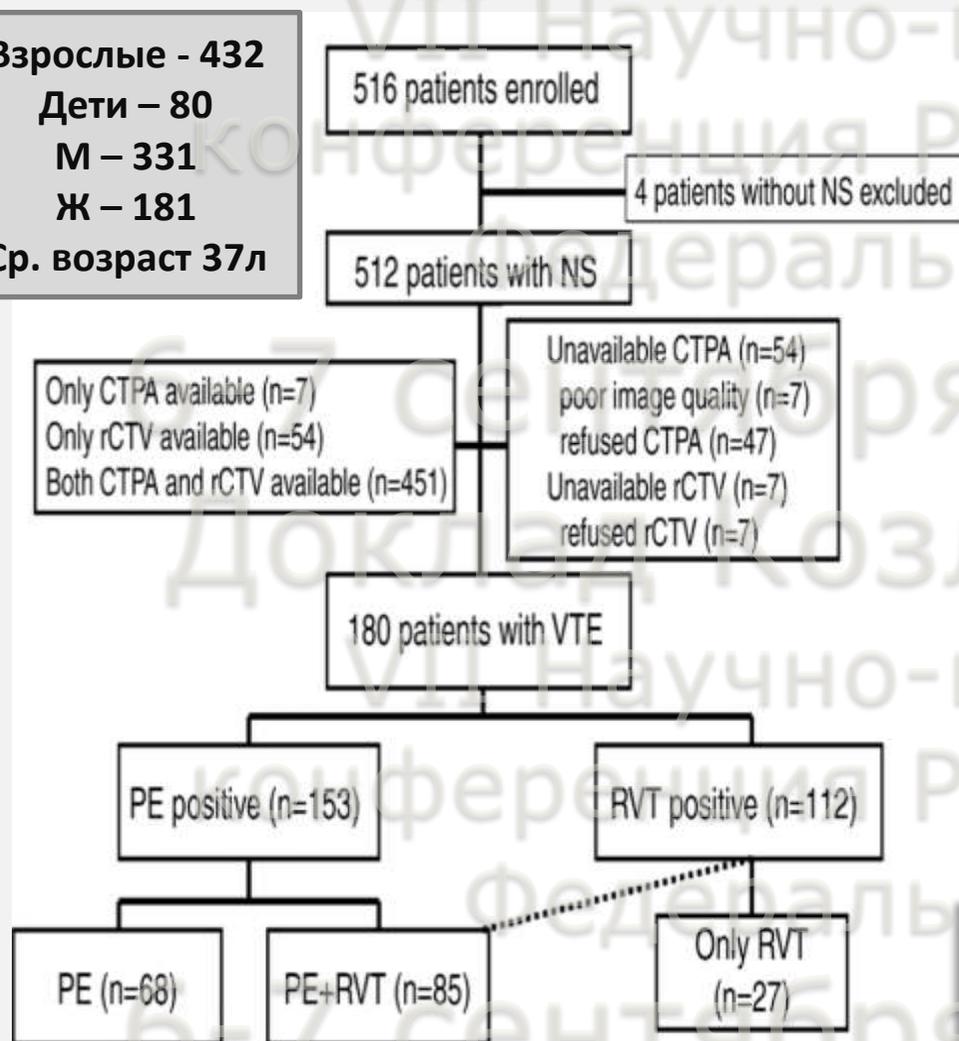
ТПВ развился у 23 больных (23%)  
У 65,2% из них в первые 6 мес. от дебюта НС

Риск ТПВ в течение периода наблюдения в зависимости от морфологического варианта ХГН

Частота тромбоза почечных вен при разных гистологических вариантах ХГН

# Дизайн исследования с целью уточнения частоты ТЭЛА и ТПВ у пациентов с нефротическим синдромом

Взрослые - 432  
 Дети - 80  
 М - 331  
 Ж - 181  
 Ср. возраст 37л

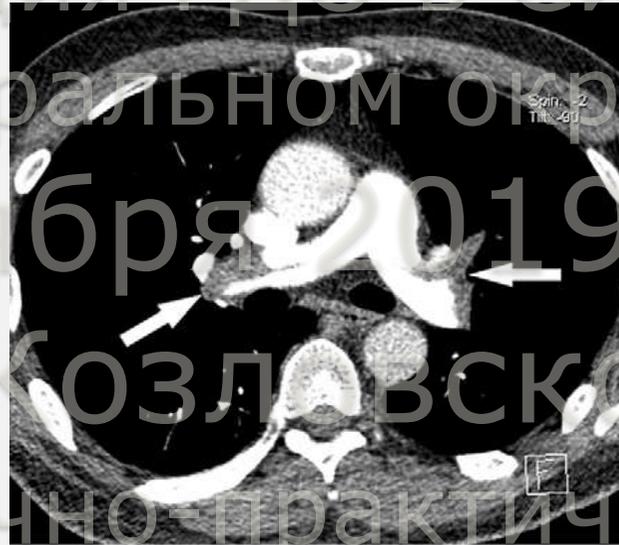


## Гистологические варианты нефропатии

Тип	Число б-х	Число б-х с тромбозом %
МН	183	<b>48 (88/183)</b>
Подоцитопат.	83	<b>30 (25/83)</b>
ФСГС	36	<b>14 (5/36)</b>
ВН	59	<b>22 (13/59)</b>
БМИ	11	<b>18 (2/11)</b>
МПГН	15	<b>13 (2/15)</b>
Амилоидоз	11	<b>36 (4/11)</b>
IgA	25	<b>16 (4/25)</b>
Без гистологии	89	<b>42 (37/89)</b>

- У большинства пациентов отмечалось бессимптомное течение не только ТПВ, но и ТЭЛА: в 87% и 84%, соответственно
- Левая почечная вена тромбировалась в 2 раза чаще

# ТЭЛА и тромбоз почечной вены у пациента с мембранозной нефропатией



a.

*Тромбоэмболия обеих  
главных легочных артерий*



b.

*Тромбоз левой почечной вены*

# Наиболее частые тромбоемболические осложнения ИС (n=512)

Локализация тромбоза	Частота (%)
Общее число пациентов с тромбозами	35 (180/512)
В том числе, детей	17 (17/72)
Тромбоемболия легочной артерии, всего	33 (153/458)
Изолированная ТЭЛА	44 (68/153)
ТЭЛА в сочетании с ТПВ	56 (85/153)
Изолированный ТПВ	24 (27/112)
ТПВ в сочетании с ТЭЛА	76 (85/112)
Тромбоз почечных вен, всего	22 (112/505)

# Факторы, ассоциированные с развитием ТПВ и ТЭЛА при НС (Многофакторный анализ)

Факторы	Относительный риск	Доверительный интервал (95% CI)	P
Мембранозный ГН	26.2	2.05 – 333.7	0.012
Возраст старше 60 лет	7.3	1.12 – 47.47	0.037
Высокий уровень sCr	3.5	1.15 – 10.58	0.027
Высокий уровень Hb	1.12	1.0 – 1.26	0.05
Удлинение ПВ	2.18	1.10 – 4.32	0.025
Удлинение АЧТВ	0.9	0.84 – 1.007	0.072
Массивная протеинурия	1.05	0.89 – 1.24	0.53
Гипоальбуминемия	0.95	0.74 – 1.22	0.67
Гиперфибриногенемия	1.002	0.99 – 1.01	0.57
Высокий D-димер	1.35	0.79 – 2.13	0.27
Низкий антитромбин	0.99	0.95 – 1.03	0.57

\* Всего проанализированы 32 фактора

# В каких случаях следует исключать ТПВ при НС:

- У больных с внезапной анурией и почечной недостаточностью
- У больных с массивной ПУ транзиторного характера
- У больных с НС и болями в животе и спине
- У больных с НС и симптомами ТЭЛА
- У больных с НС и мембранозной нефропатией
- У больных с НС, внезапным ухудшением функции почек и/или нарастанием ПУ
- У больных с НС и экстраренальными тромбозами в анамнезе

# План обследования при подозрении на ТПВ

## I. Подтверждение диагноза ТПВ:

- УЗИ почек
- УЗДГ почечных сосудов
- Рентгеноконтрастные исследования

## II. Оценка состояния свертывающей системы крови:

- Рутинная коагулограмма
- Определение маркеров внутрисосудистого свертывания крови (РКФМ, ПДФ, Д-димер)
- Определение АТ III, протеинов С и S

## III. Уточнение причины тромбоза:

- Изучение семейного анамнеза
- Определение маркеров АФС
- Определение генетических маркеров тромбофилии

Оптимальная диагностическая стратегия при скрининге тромбоза почечных вен у больных с НС сегодня - УЗДГ в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК)

# Методы диагностики ТПВ

- Селективная почечная венография
- Спиральная компьютерная томография с контрастированием
- Магнитно-резонансная томография
- УЗИ: увеличение размеров почки на стороне тромбоза
- УЗДГ: отсутствие венозного кровотока в режиме ЦДК



*Неокклюзирующий тромбоз правой почечной вены*



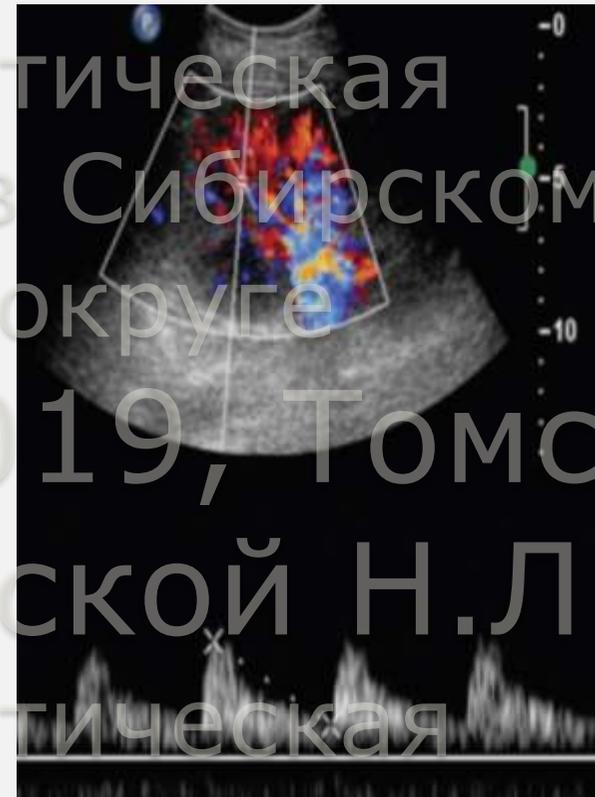
*Билатеральный тромбоз почечных вен*

# Инtrarенальный тромбоз ПВ при ИС

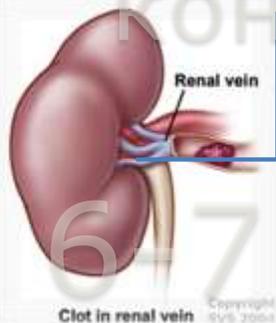
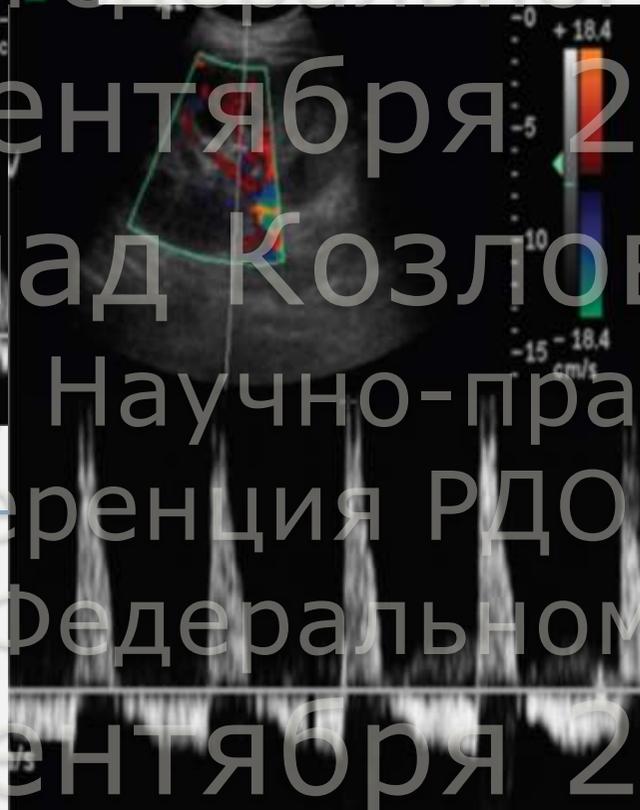
А



В



Б



Допплерография в режиме ЦДК  
А – нормальная картина кровотока  
Б - нарушение венозного кровотока  
В – восстановление кровотока  
после антикоагулянтной терапии

# Подходы к профилактике и лечению венозных тромбозов при НС (1)

Первичная профилактика тромбоэмболических осложнений НС (тромбоз глубоких вен голени и почечных вен, ТЭЛА):  
прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), варфарин

## □ Показания:

- Альбумин крови менее 28 г/л
- Протеинурия  $\geq 10$  г/сут.
- Гиперфибриногенемия
- Тромбозы в анамнезе
- Мембранозная нефропатия
- Наличие антител к фосфолипидам
- Наследственная тромбофилия

# Подходы к профилактике и лечению венозных тромбозов и ТЭЛА при НС (2)

## Лечение острого тромбоза:

- Тромболизис при ТПВ и ТЭЛА по показаниям (?)
- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины (дальтепарин 5000 -10000 Ед/сут, эноксапарин 80-160 мг/сут, надропарин 0,6 – 1,2 мл/сут)
- Фондапаринукс
- Варфарин с целевым МНО 2,0-3,0

## Продолжительность терапии

- До купирования НС, но не менее 6 – 12 мес.

6-7 сентября 2019, Томск

# Особенности антикоагулянтной терапии при НС

- Длительное использование НМГ -  $\geq 1$ мес.
- Избыточная гипокоагуляция при применении варфарина из-за гипоальбуминемии

У пациентов с нефротическим синдромом и тромбозом почечных вен применение НМГ является средством выбора

Обсуждается возможность применения оральных антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) и Ха фактора (ривароксабан, апиксабан) у пациентов с НС

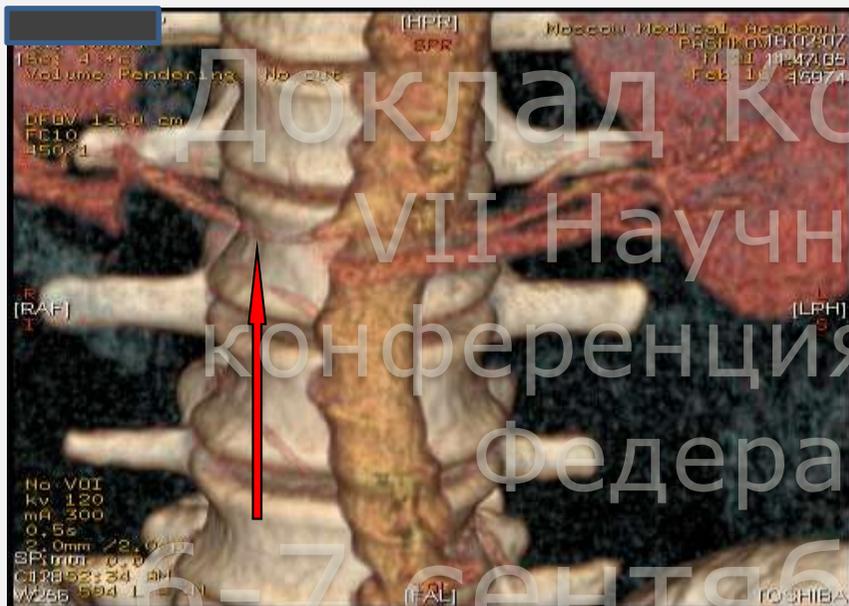
## Последствия отсроченного начала антикоагулянтной терапии при ТПВ

- Развитие инфаркта почки
- Обструкция мочеточника в результате компрессии
- Распространение тромбоза в соседние вены (нижняя полая, вена яичка)
- ТЭЛА

# Тромбозы сосудов и ишемическое поражение органов брюшной полости при АФС

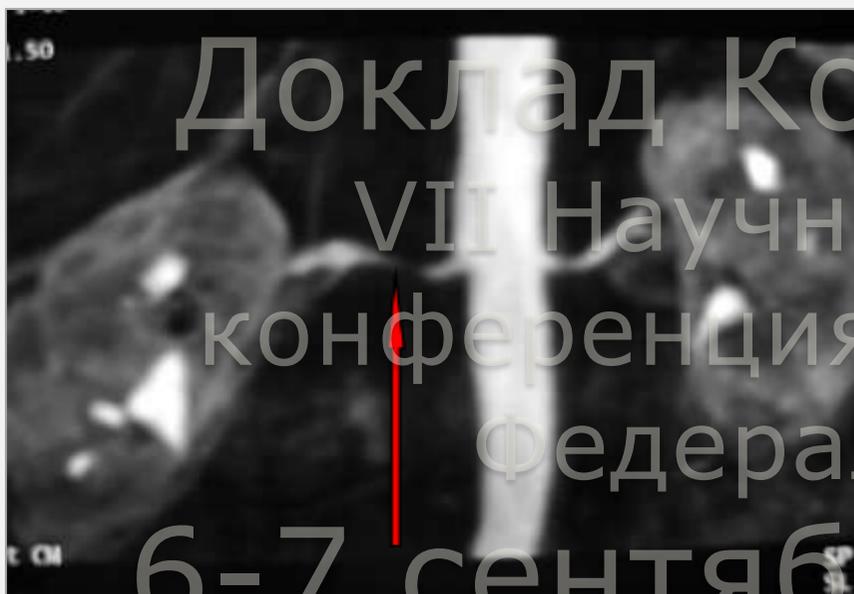
- Всего больных: 215
- Диагноз: ПАФС, АФС при СКВ
- Число больных с тромбозами абдоминальных сосудов или ишемией органов: 42
- Возраст: 32-65 лет
- Метод: компьютерная томография

Выявлены при КТ *	n (%)
Венозные тромбозы	21 (50)
Тромбоз аорты	1 (2,5)
<b>Ишемия органов:</b>	36 (86)
Почек	22 (10,3)
Кишечника	13
Селезёнки	6
Pancreas	3
Печени	2
У ряда больных выявлено более одного вида патологии*	



## Окклюзия почечных артерий при АФС

- Тромбоз почечной артерии
- Тромбоэмболия фрагментами вегетаций при эндокардите Либмана-Сакса
- Стеноз почечной артерии в результате:
  - реканализации и организации тромбов;
  - индуцированного тромбозом фиброза сосудистой стенки;
  - ускоренного развития атеросклероза



# Особенности клинических проявлений окклюзии почечной артерии при АФС

- Острое начало АГ в возрасте < 50 лет
- «Рецидивирующее» течение АГ
- Тяжелая или злокачественная АГ
- Сочетание АГ с нарушением функции почек, иногда «необъяснимым»
- Сочетание стеноза почечной артерии с ренальной тромботической микроангиопатией
- Сочетание с экстраренальными тромбозами
- Резистентность АГ к лечению  $\geq 3$  препаратами
- Повышение уровня креатинина сыворотки крови при назначении ингибиторов АПФ



# Проявления тромбофилии у больных, получающих заместительную почечную терапию

## Гемодиализ:

- Тромбоз артериовенозной фистулы
- Тромбоз временного сосудистого доступа

## Трансплантация почки:

- Патология трансплантата
  - Тромбоз артерии и/или вены
  - Инфаркт
  - Тромботическая микроангиопатия
- Патология, не связанная с трансплантатом
  - Артериальные и/или венозные тромбозы любой локализации

Тромбоз сосудов трансплантата является причиной его ранних потерь у 2-7% взрослых и почти у 35% детей

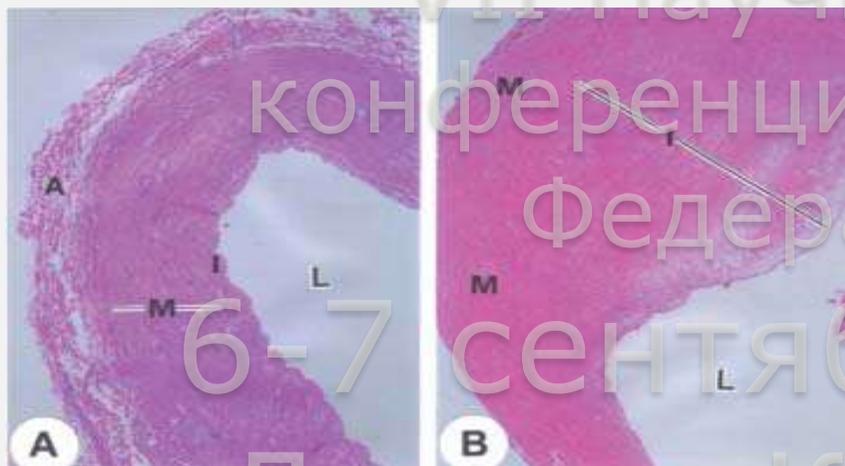
# Терминальная почечная недостаточность и тромбофилия

Факторы риска тромбозов, обусловленные ТПН

Терминальная почечная недостаточность, особенно при применении заместительной почечной терапии – идеальная модель, иллюстрирующая справедливость всех положений «триады Вирхова», относящихся к причине тромбозов

- Повреждение эндотелия сосудов уремическими токсинами, эндотоксинами
- Травматизация сосудистой стенки при пункции АВФ
- Активация тромбоцитов и моноцитов
- Активация факторов систем гемостаза и комплемента при контакте крови с чужеродными поверхностями экстракорпоральной системы
- Изменение гемодинамики после формирования сосудистого доступа
- Инфицирование сосудистого доступа

# «Триада Вирхова» и тромбозы АВФ



Нарушение коагуляции

Повреждение сосудистой стенки

Замедление кровотока

# Механизмы тромбообразования при ТПН

## Артериальные тромбозы

Эндотелиальная дисфункция  
Гипергомоцистеинемия  
Оксидативный стресс  
Shear-stress  
Прогрессирование атеросклероза

## Тромбоцитарно-эндотелиальные нарушения

Внутрисосудистая активация тромбоцитов  
Увеличение числа тромбоцитарных  
микрочастиц с высокой  
прокоагулянтной активностью  
Утрата естественной тромборезистент-  
ности вследствие экспрессии тканевого  
фактора, высвобождения ф-ра фон  
Виллебранда, PAI1

Артериальные тромбозы  
(коронарных, церебральных,  
мезентериальных артерий)

Венозные тромбозы  
ТЭЛА

Тромбозы сосудистого  
доступа (нативной АВФ, чаще –  
сосудистых протезов)

Тромбозы сосудов  
трансплантата (артерии, вены,  
ТМА)

- Нарушение плазменного звена системы гемостаза
- Нарушения в системе естественных антикоагулянтов
- Генетическая тромбофилия

Гиперфибриногенемия  
Увеличенная активность факторов XII, XIII, VII, VIII  
Снижение концентрации антитромбина III, протеинов C, S  
Повышение уровня PAI и ингибция фибринолиза  
Активация в/с свертывания крови

## Венозные тромбозы

## Дефекты системы гемостаза

## Ятрогенные причины тромбозов при ТПН и заместительной почечной терапии

- ❑ Лечение препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина
- ❑ Применение ингибиторов кальцийнейрина
- ❑ Использование мембран с низкой биосовместимостью

# Причины тромбообразования в экстракорпоральном контуре во время процедуры ГД

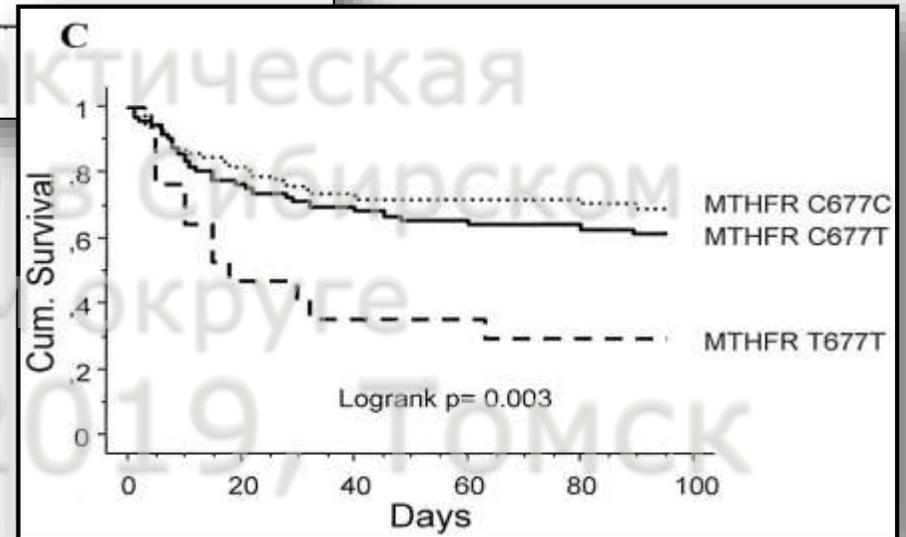
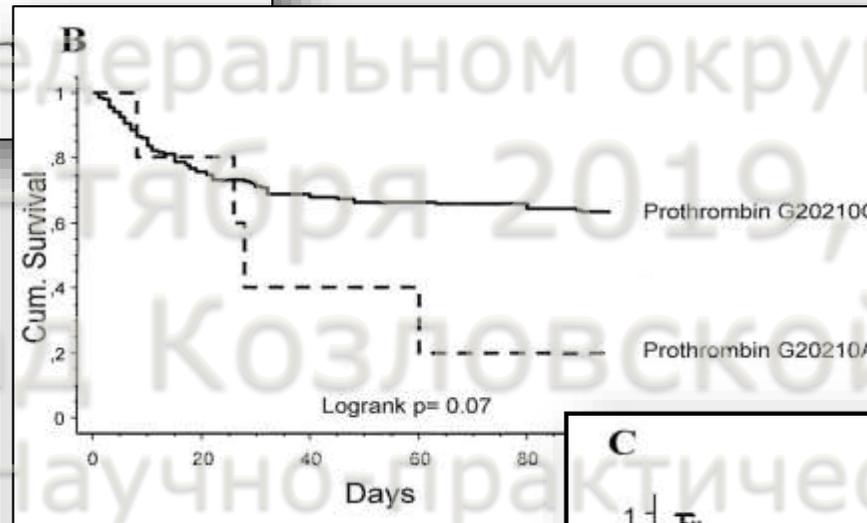
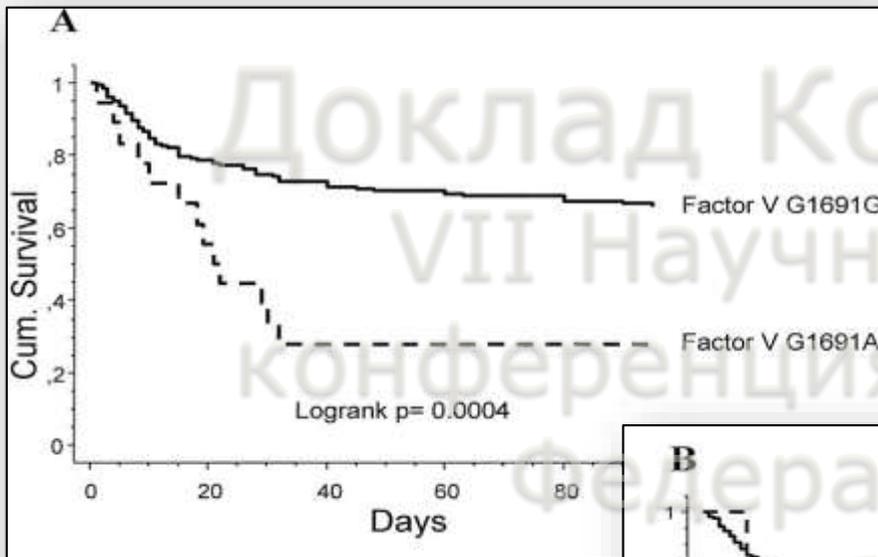
- ❑ Активация тромбоцитов при воздействии турбулентного потока крови и shear-stress
- ❑ Контактная активация свертывания при взаимодействии крови с чужеродными поверхностями, приводящая к избыточному образованию тромбина
- ❑ Активация лейкоцитов (гранулоцитов и моноцитов) с экспрессией тканевого фактора
- ❑ Низкая скорость кровотока
- ❑ Высокий уровень гематокрита

*Frank RD et al. Kidney Int 2001;60:1972-1981*

# Факторы риска тромбоза сосудов трансплантата

- Обусловленные особенностями реципиента
  - Тромбозы в анамнезе
  - Отягощенная по тромбозам наследственность
  - Использование оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия
  - Сахарный диабет
- Обусловленные тромбофилией
  - Дефицит АТ III, протеинов С или S
  - Лейденская мутация V фактора
  - Мутация гена протромбина
  - Антифосфолипидные антитела
- Обусловленные особенностями донора
  - Рассыпной тип сосудов, аберрантные сосуды, атеросклероз,
  - ДВС, гиперкоагуляционное состояние

# Острое отторжение в первые 90 дней после трансплантации в зависимости от наличия или отсутствия замен в генах гемостаза



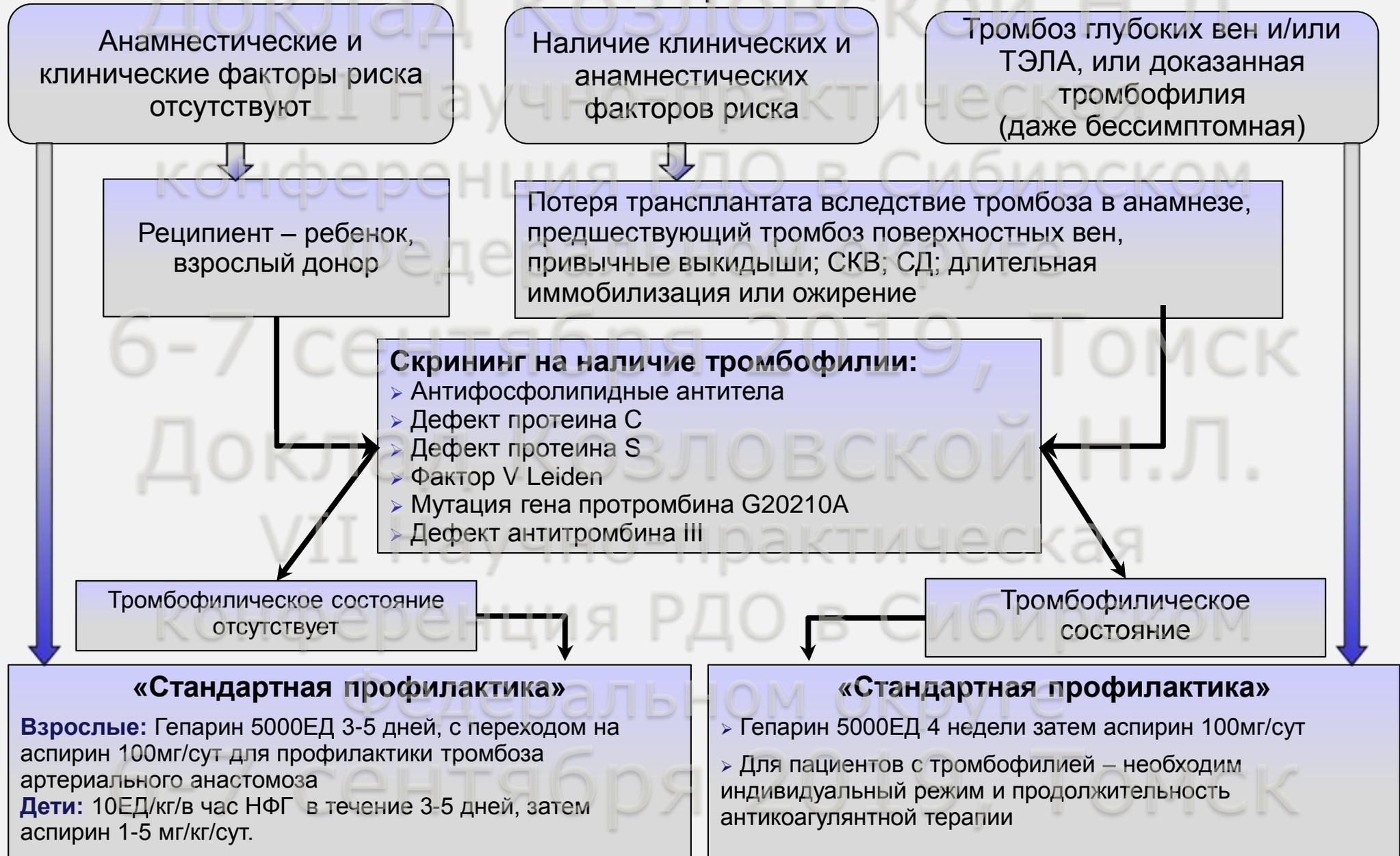
# Частота и относительный риск отторжения трансплантата

	Factor V G1691A n = 19	PT G20210A n = 6	MTHFR C677T n = 17
Количество острых отторжений	13 (68%)	4 (67%)	12 (71%)
Odds ratio (95% CI)	5.7 (1.6 to 20.2)	12.2 (1.3 to 118.7)	4.3 (1.4 to 12.9)
p	0.01	0.03	0.04
Частота острого отторжения	9	2	7
Частота сосудистого отторжения	3	1	4
Микрососудистый тромбоз	5	2	3
Частота потери трансплантата	3 (16%)	3 (50%)	2 (12%)
Причины потери трансплантата	1 x AT+ BT, 2 x BT	1 x AT+ BT 1 x CO 1 x ТИН	1 x CO 1 x ТИН
Odds ratio (95% CI)	1.6 (0.4 to 6.8)	10.0 (1.8 to 56.1)	1.2 (0.2 to 5.7)
p	0.46	0.009	0.6

# Алгоритм диагностики тромбоза сосудов трансплантата



# Предположительный алгоритм анти тромботической терапии у реципиентов почечного трансплантата



# Заключение (1):

- ❖ Тромбозы – нередкое осложнение ХБП независимо от ее стадии
- ❖ У пациентов с ХБП тромбозы имеют многофакторную природу и обусловлены сочетанием генетических факторов, гиперкоагуляционных состояний (НС, ЗПТ) и внешних триггеров тромбообразования
- ❖ Наиболее частой причиной венозных тромбозов является НС, который, помимо тромбоза глубоких вен голени, нередко осложняется ТЭЛА и тромбозом почечных вен
- ❖ У пациентов с НС как ТПВ, так и ТЭЛА в большинстве случаев протекают бессимптомно
- ❖ ТПВ и ТЭЛА могут осложнять течение НС при любой гломерулярной патологии почек, однако наиболее часто – при мембранозной нефропатии

## Заключение (2):

- ❖ При обнаружении ТПВ показано незамедлительное начало антитромботической терапии. Средством выбора являются НМГ, назначаемые на длительный срок
- ❖ Пациентам с НС и сочетанием нескольких факторов риска венозного тромбоза показана первичная профилактика тромбообразования низкомолекулярными гепаринами
- ❖ Пациентам, получающим ЗПТ гемодиализом и перенесшим один или несколько тромбозов АВФ, как и реципиентам почечного трансплантата, перенесшим венозный или артериальный тромбоз его сосудов, показано генетическое исследование системы гемостаза и определение лабораторных маркеров АФС

Доклад Козловской Н.Л.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Козловской Н.Л.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск