



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Clinical case reports

I.A. Paliienko¹, O.V. Karpenko¹, M.O. Malasayev²,
Y.V. Mykolaienko²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.02

Recurrent arteriovenous fistula thrombosis: The role of genetic mutations and hyperhomocysteinemia – a clinical case

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis, Kyiv Ukraine

Citation:

Paliienko IA, Karpenko OV, Malasayev MO, Mykolaienko YV. Recurrent arteriovenous fistula thrombosis: The role of genetic mutations and hyperhomocysteinemia – a clinical case. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):7-12. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.02.

Abstract. *Thrombophilia denotes an increased predisposition to the formation of blood clots within blood vessels, stemming from genetic or acquired abnormalities in the hemostasis system. The challenge of establishing durable vascular access for hemodialysis in patients is compounded by various detrimental factors affecting the vascular wall, with vascular wall remodeling and hemostasis system disruptions being paramount among them. This clinical case report outlines our findings in a rare instance of recurrent thrombosis in an arteriovenous fistula.*

The objective of this study is to present a clinical case involving repeated arteriovenous fistula thrombosis in a patient with chronic kidney disease, exacerbated by a confluence of hyperhomocysteinemia and mutations in hemostasis-related genes: F13A1 (103G>T) (heterozygous carrier of blood coagulation factor XIII), FGB-fibrinogen (455G>A) (heterozygous carrier of coagulation factor I), and Serpin1 (PAI-1) (675 5G>4G) (homozygous carrier of tissue plasminogen activator antagonist). Additionally, we aim to illustrate the diagnostic exploration for coagulopathy causes in cases of chronic recurrent thrombosis, emphasizing the importance of utilizing modern genetic tests for diagnosing thrombophilias and urging healthcare professionals to consider these advanced diagnostic possibilities.

Keywords: *chronic kidney disease, arterio-venous fistula, coagulopathy, thrombophilia, genetic analysis.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© I.A. Paliienko, O.V. Karpenko, M.O. Malasayev, Y.V. Mykolaienko, 2023.

Correspondence should be addressed to Olena Karpenko: karpenko05.12@ukr.net

Article history:

Received October 07, 2023,

Received in revised form
October 26, 2023

Accepted October 28, 2023



© Палієнко І. А., Карпенко О. В., Маласаєв М. О., Миколаєнко Ю. В., 2023

УДК: 616.61-036.12-08:616.151.5

І.А. Палієнко¹, О.В. Карпенко¹, М.О. Маласаєв², Ю.В. Миколаєнко²

Рецидивний тромбоз артеріо-венозної фістули: роль генетичних мутацій та гіпергомоцистемії – клінічний випадок

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ Україна

²Київський міський центр нефрології та діалізу, м.Київ Україна

Резюме. Тромбофілія – підвищена схильність до утворення тромбів у кровоносних судинах внаслідок генетичних або набутих дефектів системи гемостазу. Проблема ефективності постійного судинного доступу у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД), зумовлена низкою несприятливих факторів на стан судинної стінки, серед яких провідне місце займають ремоделювання судинної стінки та порушення системи гемостазу. У цій статті ми представляємо результати клінічного випадку пацієнта з рецидивним тромбозом артеріо-венозної фістули (АВФ). Мета роботи – повідомити про клінічний випадок рецидивного тромбозу АВФ у хворого на хронічну хворобу нирок (ХХН) на тлі поєднання гіпергомоцистемії та мутацій генів системи гемостазу: *F13A1 (103G>T)* (фактор XIII згортання крові – гетерозиготний носій), *FGB-фібриноген (455G >A)* (фактор згортання крові I – гетерозиготний носій), *Serpin1(PAI-1) (675 5G>4G)* (антагоніст тканинного активатора плазміногену – гомозиготний носій). Робота демонструє діагностичний пошук причин коагулопатії при хронічних рецидивних тромбозах та привертає увагу лікарів до сучасних можливостей діагностики тромбофілій за допомогою генетичних тестів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріо-венозна фістула, коагулопатія, тромбофілія, генетичний аналіз.

Вступ. Тромбофілія – це підвищена схильність до розвитку тромбів у кровоносних судинах внаслідок генетичних або набутих дефектів системи гемостазу [1, 2]. Серед методів замісної ниркової терапії на сьогоднішній день переважає ГД, а АВФ визначена як найкращий та оптимальний судинний доступ для проведення ГД [2, 3]. Проблемним питанням є те, що при застосуванні АВФ виникає багато ускладнень, в основному пов'язаних із тромбозом, коли не тільки факт венепункції може виступати тригерним фактором тромбозу. Проблема ефективності постійного судинного доступу у пацієнта, який лікується ГД обумовлена низкою несприятливих факторів на стан судинної стінки, серед яких провідне місце займають ремоделювання судинної стінки та порушення системи гемостазу. Тому ідентифікація факторів ризику тромбоутворення може призвести до своєчасної оцінки стану постійного судинного доступу та оптимізації антитромботичної терапії [1].

Для хронічної уремії притаманний дисбаланс в системі гемостазу як за рахунок клітинної ланки гемостазу – підвищення прокоагуляційного потенціалу тромбоцитів, так і плазменних факторів згортання крові – збільшення рівнів фібриногену, тканинного фактора, факторів XIIa, VIIa, D-димерів, протромбінового фрагмента, активування комп-

лексу протеїну С, комплексу тромбін-антитромбін, зниження активності антитромбіну [2].

Ризик тромбозів судинного доступу, окрім коагулопатії, може бути обумовлений рядом факторів – нестабільністю артеріального тиску (АТ) (епізоди гіпотензії як під час сеансу ГД, так і в міждіалізний період, висока частота ортостатичної гіпотензії у пацієнтів на ХХН), процесом ультрафільтрації (що може стати причиною згущення крові та зниження АТ), часте травмування судинної стінки з активізацією тромботичних процесів (пункція вен для проведення процедури ГД), використанням еритропоєтинів (можливі коливання гематокриту з тенденцією до згущення крові), хронічною ендотеліальною дисфункцією та зміною функціональних властивостей тромбоцитів (тромбоцитопатії на тлі хронічної інтоксикації).

Слід також зазначити вплив на тромбоутворення запалення судин у хворих з вторинними ураженнями нирок, зокрема, у хворих на системні васкуліти, наявність первинного чи вторинного антифосфоліпідного синдрому, який виявляється у 15,7% таких хворих, а також мутацій генів системи згортання крові, що визначають у 20% пацієнтів [3]. Досить часто вказані фактори поєднуються, зумовлюючи різноманітний спектр тромбофілій у цих хворих [4].

При діагностиці тромбозу судин серед загально-доступних візуалізаційних методик обстеження судин з є ультрасонографія судин, а серед скринінгових методів оцінки стану системи гемостазу є параметри коагулограми, числа тромбоцитів, визначення D-дімеру. Але нерідко при виконанні вищезазначених методик причина тромбофі-

Олена Карпенко

karpenko05.12@ukr.net

лії залишається нез'ясованою. Наводимо власне клінічне спостереження етапів діагностичного пошуку резидивуючого тромбозу АВФ у хворого на ХХНВстадії, який лікується ГД. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінгської Декларації щодо проведення біомедичних досліджень. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на публікацію результатів його обстеження.

Мета роботи – повідомити про клінічний випадок рецидивного тромбозу АВФ у хворого на ХХНВстадії, який лікується ГД на тлі поєднання гіпергомоцистемії та мутацій генів системи гемостазу: F13A1 (103G>T) (фактор XIII згортання крові – гетерозиготне носійство), FGB-фібриноген (455G>A) (фактор I згортання крові – гетерозиготне носійство), серпін1(PAI-1) (675 5G>4G) (антагоніст тканинного активатора плазміногена – гомозиготне носійство). Крім того, ми мали на меті продемонструвати діагностичний пошук причин коагулопатії по типу хронічних рецидивуючих тромбозів та пригорнути увагу лікарів до сучасних діагностичних можливостей тромбофілій за допомогою генетичних тестів.

Клінічний випадок. Пацієнт С., чоловік, 36 років перебуває на лікуванні в Київському міському центрі нефрології та діалізу з діагнозом ХХНВстадії, ГД (з 14.12.2022 р.): гломерулонефрит, АГ. За перші 6 місяців відбулось 2 епізоди тромбозу АВФ з потребою у повторну формуванні нового судинного доступу. Перший епізод тромбозу відбувся на додіалізованому етапі планової підготовки до методів замісної ниркової терапії – у хворого на 5 день післяопераційного періоду (01.09.22 – формування АВФ в нижній частині лівого передпліччя) виник тромбоз АВФ. 06.09.22 – проведено ревізію АВФ, тромбектомія. Другий епізод тромбозу стався на 5 місяці від початку ініціації діалізової терапії (сеанси ГД 3 рази на тиждень по 4 години на стандартній дозі гепарину). Виконано повторну операцію формування АВФ в

середній третині передпліччя. В анамнезі – в 12 років переніс геморагічний васкуліт після ангіни з ураженням шкіри, суглобів, нирок. Згідно виписки з дитячої лікарні ревматологічного відділення, описана як важка форма з використанням глюкокортикостероїдів. Спадковий анамнез – немає даних за епізоди тромбофілії у родичів. До Київського міського центру нефрології та діалізу звернувся в листопаді 2022р., коли рШКФ була 20,4 мл/хв/1,73м². Серед методів замісної ниркової терапії було обрано метод ГД та планування формувати постійний судинний доступ.

Враховуючи епізоди тромбозів та васкуліт в анамнезі проведено ретельне комплексне обстеження пацієнта з метою пошуку причини тромбофілії – верифікація варіанту системного васкуліту, верифікація наявності антифосфоліпідного синдрому та ретельний аналіз стану системи гемостазу в наступній хронології. На першому етапі загальноклінічні методи дослідження не виявили патологічних відхилень (коагулологічне дослідження крові, Д-дімер, кількість тромбоцитів).

На другому етапі, враховуючи анамнез проведено верифікацію системних васкулітів та антифосфоліпідного синдрому (визначення антинейтрофільних антитіл - Ig G до мієлопероксидази та Ig G до протеїнази-3, діагностичні панелі показників антифосфоліпідного синдрому – вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну IgM та IgG, антитіла до β2-глікопротеїну IgG). Оскільки у хворого дитинстві був діагностований геморагічний васкуліт, а за даними літератури тромботичні та тромбоемболічні ускладнення найчастіше зумовлюють васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) [5], було проведено дослідження титрів протеїнази-3 та мієлопероксидази в крові, як класичних лабораторних касифікаційних критеріїв системних АНЦА – асоційованих васкулітів [6], яке не виявило відхилень від норми (табл.1).

Таблиця 1

Визначення системних васкулітів – ANCA

Показник	Результат	Одиниці виміру	Референтний інтервал
Мієлопероксидаза (MPO), антитіла IgG	<2	Од/мл	<20,0 – негативний результат
Протеїназа-3 (PR3), антитіла IgG	<2	Од/мл	
Базальна мембрана гломерулярного апарату (GBM), антитіла IgG	<2	Од/мл	≥20,0 – позитивний результат

Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA). *Реагенти:* Euroimmun (Німеччина). *Аналізатор:* EUROIMMUN Analyzer (Німеччина).

Наступним етапом діагностичного пошуку було оцінити ймовірність антифосфоліпідного синдрому як причини рецидивуючих тромбозів. Підвищення рівня вовчакового антикоагулянта в крові (табл.2) розглядається, згідно класифікацій-

ними критеріями антифосфоліпідного синдрому (2023), як один із вхідних критеріїв цього захворювання [7], однак у хворого не виявилось достатньо інших критеріїв для підтвердження вказаної патології.

Таблиця 2

Діагностика антифосфоліпідного синдрому

Показник	Результат	Одиниці виміру	Референтний інтервал	Коментарі
Вовчаковий антикоагулянт (первинна проба – венозна кров)	1,232		<1,2	<1,2 – негативний 1,2-1,5 – слабкопозитивний 1,5-2,0 – помірно позитивний >2,0 – високо позитивний
Вовчаковий антикоагулянт (підтверджуючий тест)	1,121		<1,2	
Нормалізоване ВА співвідношення	1,099		<1,2	
Антитіла до кардіоліпіну IgM (первинна проба – венозна кров)	1,3	MPL-U/мл	<10	<10 – негативний 10-40 – сумнівний >40 – позитивний
Антитіла до кардіоліпіну IgG (первинна проба – венозна кров)	2,7	GPL-U/мл	<10	<10 – негативний 10-40 – сумнівний >40 – позитивний
Антитіла до до β 2-глікопротеїну IgG (первинна проба – венозна кров)	4,0	U/мл	<7	<7 – негативний 7-10 – сумнівний >10 – позитивний

Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA). Реагенти: Euroimmun (Німеччина). Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer (Німеччина).

На наступному етапі діагностичного пошуку хворому було призначено визначення рівня гомоцистеїну крові. Підвищення рівня гомоцистеїну,

виявлене у хворого (табл.3), можна розглядати як істотний фактор, який підвищує ризик тромбоемболії.

Таблиця 3

Визначення рівня гомоцистеїну крові

Показник	Результат	Референтний інтервал
Гомоцистеїн, мкмоль/л	34,4	Діти <15 років : <10,0 Дорослі 15-65 років: <15,0 більше 65 років: <20,0 Вагітні жінки: <10,0

Відомо, що концентрація гомоцистеїну в крові зростає пропорційно прогресуванню ХХН [8]. Слід також зауважити, що у 20% хворих, які лікуються ГД виявляється мутація гену метилентетрагідрофолат-редуктази, яка зумовлює суттєве зростання концентрації гомоцистеїну в крові і в 2-3 рази підвищує ризик тромбоемболії [3].

На наступному етапі діагностичного пошуку причин тромбофілії хворому запропоновано обсте-

ження на генетичний аналіз мутацій генів системи гемостазу. Пошук мутацій генів плазматичних факторів згортання крові виявив поліморфізм наступних генів: F13A1 (103G>A) (фактор XIII згортання крові – гетерозиготне носійство), FGB-фібриноген (455G>A) (фактор I згортання крові – гетерозиготне носійство), Серпін1(PAI-1) (675 5G>4G) (антагоніст тканинного активатора плазміногена – гомозиготне носійство) (табл.4).

Таблиця 4

Генетичний аналіз мутацій генів системи гемостазу

Показник	Мутація (відсутня/виявлена)	Коментар
Ген F2-протромбін (20210 G>A) фактор II згортання крові	відсутня	Відсутність мутації – норма
Ген F5(1691 G>A) фактор V згортання крові	відсутня	
Ген F7(10976 G>A) фактор VII згортання крові	відсутня	
Ген F13 A1 (103 G>T) фактор XIII згортання крові	виявлена (гетерозиготне носійство)	Гетерозиготне носійство – ризик
Ген FGB-Фібриноген (455 G>A) фактор I згортання крові	виявлена (гетерозиготне носійство)	Гомозиготне носійство – ризик
Ген GP1 BA (482 C>T) тромбоцитарний глікопротеїн 1b	відсутня	
Ген Серпін1 PAI-1 (675 5G>4G) антагоніст тканинного активатора плазміногена	виявлена гомозиготне носійство)	
Ген ITGB3-β-інтегрин(1565 C>T) тромбоцитарний рецептор фібриногену	відсутня	

Методика: метод полімеразної ланцюгової реакції

В корекції гіпергомоцистеїнемії провідне значення має терапія фолатами [9], яка була призначена хворому в дозі 400 мкг. При цьому впродовж останніх 4 місяців терапії фолатом повторних тромбозів не спостерігалось.

Наведений клінічний випадок рецидивуючого тромбозу АВФ у хворого на ХХНV стадії, який лікується ГД має велике практичне значення через те, що в переважній кількості випадків тромбофілії причини захворювання залишаються недиагностованими та погіршують прогноз пацієнта. Проведені обстеження не дозволяють остаточно визначити роль окремих чинників тромбофілії у виникненні тромбозів у даного хворого, однак наявні можливості терапевтичних втручань в таких хворих все ж дозволяють здійснювати, в деяких випадках, цілеспрямовану корекцію гемокоагуляційних порушень. В описаному випадку потрібне тривале подальше спостереження щодо ефективності фолатів в профілактиці тромбозу АВФ.

Обговорення. Найбільш оптимальним доступом для проведення ГД вважається АВФ, яка здатна забезпечити ефективний кровообіг в екстракорпоральному контурі та має менше інфекційних ускладнень. Надзвичайно актуальна проблема це загроза тромбозів АВФ через низку факторів, серед яких переважають порушення в системі гемостазу та ремоделювання судинної стінки. Порушення в системі гемостазу – коагулопатії можливі у таких пацієнтів як по типу тромбозів, так і кровотеч. Причинами тромбозів АВФ часто виступають як окремі фактори або їх поєднання – епізоди гіпотензії як під час сеансу ГД, так і в междіалізний період, ультрафільтрація (можливе згушення крові та зниження АТ), часте травмування судин-

ної стінки з активізацією тромбоцитних процесів, використанням еритропоетинів та ендотеліальна дисфункція [3, 4].

Вплив на тромбоутворення запалення судин у хворих на системні васкуліти, наявність первинного чи вторинного антифосфоліпідного синдрому, а також мутації генів системи згортання крові [3] слід брати до уваги при обстеженні пацієнта з тромбофілією. В нашому випадку проведений покроковий діагностичний пошук з урахуванням анамнезу хворого та динамічного спостереження.

В літературних джерелах наводяться дані щодо істотної ролі різних спадкових тромбофілій в генезі тромбоцитних ускладнень при нирковій патології [10] та сполученню їх з набутими тромбофіліями, зокрема, у виникненні тромбозу АВФ [11]. Однак аналогічних описаному численних тромбофілічних порушень у даного контингенту хворих в даних літератури нами не знайдено.

Висновки. Враховуючи високу частоту коагулопатій у пацієнта на ХХН необхідний алгоритм діагностичного пошуку рівня ураження системи гемостазу при тромбофілії: параметри тромбоцитів, коагулограма, Д-дімер, панель системних васкулітів, панель антифосфоліпідного синдрому, гомотестейн, генетичний аналіз мутації генів системи гемостазу. Окрім рутинних методів дослідження на сьогоднішній день доступними стали методики генетичного дослідження мутацій генів, що відповідають за певний дефект різних ланок системи гемостазу: ген F2-протромбін, ген F5, ген F7, ген F13 A1, ген FGB-Фібриноген, ген GP1 BA, ген Серпін1 PAI1, ген ITGB3-β-інтегрин.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Всі автори схвалили остаточний варіант рукопису і надали згоду на публікацію.

Джерела фінансування. Джерелом фінансування публікації статті є кошти авторів.

Інформація про внесок кожного учасника.

І.А. Палієнко: концептуалізація, алгоритм дослідження, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті;

О.В. Карпенко: збір та аналіз інформації, обстеження та лікування пацієнта, написання статті;

М.О. Маласасєв: обстеження та оперативне лікування пацієнта, пошук та опрацювання фахової літератури за темою;

Ю.В. Миколаєнко: обстеження та лікування пацієнта (ведення хворого у відділенні ГД, участь в оперативному лікуванні), пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях.

Література (References):

1. Zhang Y, Yi J, Zhang R, Peng Y, Dong J, Sha L. Risk Factors for Arteriovenous Fistula Thrombus Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(11):643-653. doi:10.1159/000526768.
2. Dudar IO, Mykhaloiko IS. Rol hemostaziolo-hichnykh porushen v prohresuvanni khronichnoi khvoroby nyrok. *Ukrainskyi Zhurnal Nefrolohii ta Dializu.* 2019; 4(64): 49-55. doi:10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07. [In Ukrainian].
3. Grupp C, Troche-Polzien I, Stock IJ, Bramlage C, Mller GA, Koziolek M. Thrombophilic risk factors in hemodialysis: Association with early vascular access occlusion and patient survival in long-term follow-up. *PLoS One.* 2019 Sep 20;14(9):e0222102. doi:10.1371/journal.pone.0222102.
4. Fekih-Mrissa N, Sayeh A, Baffoun A, Beji M, Mrad M, Hmida J, Nsiri B. Association Between Thrombophilic Gene Mutations and the Risk of Vascular Access Thrombosis in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2016 Apr;20(2):107-11. doi:10.1111/1744-9987.12379.
5. Arsenev EV, Topolyanskaya SV. Tromboticheskie i tromboembolicheskie sostoyaniya pri sistemnyih vaskulitah. *Klinitsist.* 2017;11(2):24-32. doi:10.17650/1818-8338-2017-11-2-24-32. [In Russian].
6. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommen-
7. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi:10.1002/art.42624.
8. Perna AF, Ingrosso D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):673-675. doi:10.1007/s40620-019-00622-1.
9. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4149-4164. doi:10.1007/s12325-020-01474-z.
10. Wu T, Tang LV, Hu Y. Venous Thromboembolism in Kidney Diseases and Genetic Predisposition. *Kidney Dis.* 2022 May; 8(3): 181-189. doi:10.1159/000523777.
11. Anapalli SR, Harini DN, Sarmac P, Srikanth L, Kumar V. Thrombophilic risk factors and ABO blood group profile for arteriovenous access failure in end stage kidney disease patients: a single-center experience. *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):34-42. doi:10.1080/0886022X.2021.2011746.