

# Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений (описание клинического случая)

С.А. Оруджева<sup>✉1</sup>, А.Н. Кудрявцев<sup>1</sup>, В.С. Демидова<sup>1</sup>, А.А. Ушаков<sup>1</sup>, С.Д. Магомедова<sup>1</sup>, В.А. Митиш<sup>1-3</sup>, А.В. Куприн<sup>1</sup>, Е.И. Божьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Представлена попытка сохранения коленного сустава у пациента на гемодиализе с ишемией нижней конечности IV стадии с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений. Мультифокальный атеросклероз и протяженная окклюзия артерий голени исключали техническую возможность реваскуляризации. Пациент отказался от предложенной ампутации на уровне бедра. Предпринята попытка выполнения ампутации на уровне голени. Требовалась терапия, направленная на лечение, профилактику тромботических осложнений и оптимизацию микроциркуляции в ишемизированной конечности. С этой целью проводилась пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов, комбинированная антикоагулянтная терапия, лечение алпростадилем. Терапия антитромботическими и вазоактивными препаратами оказалась неэффективной, осложнилась состоянием стойкой гипокоагуляции с эпизодом кровотечения. Ампутация конечности на уровне бедра выполнена по жизненным показаниям после коррекции гипокоагуляции. Отсутствие клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической болезнью почек стадии 5 требует индивидуального подхода к выбору антитромботических препаратов и их доз, мониторинга состояния свертывания крови с использованием интегрального метода оценки системы гемостаза – тромбозластографии.

**Ключевые слова:** гемодиализ, антикоагулянты, гипокоагуляция, тромбозластография, атеросклероз артерий нижних конечностей, пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов, ишемия конечности, ампутация конечности

**Для цитирования:** Оруджева С.А., Кудрявцев А.Н., Демидова В.С., Ушаков А.А., Магомедова С.Д., Митиш В.А., Куприн А.В., Божьева Е.И. Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений (описание клинического случая). *Consilium Medicum*. 2023;25(1):39–45. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.201951

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

# Anticoagulant therapy in a hemodialysis patient at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications. Case report

Saida A. Orudzheva<sup>✉1</sup>, Anton N. Kudryavtsev<sup>1</sup>, Valentina S. Demidova<sup>1</sup>, Alexandr A. Ushakov<sup>1</sup>, Samera D. Magomedova<sup>1</sup>, Valery A. Mitish<sup>1-3</sup>, Alexey V. Kuprin<sup>1</sup>, Elena I. Bozheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

An attempt to preserve the knee joint in a patient on hemodialysis with stage IV lower limb ischemia with a high risk of thrombotic and hemorrhagic complications is presented. Multifocal atherosclerosis and extensive occlusion of the arteries of the lower leg ruled out the technical possibility of revascularization. The patient refused the proposed hip amputation. An attempt was made to perform amputation at the level of the lower leg. Required therapy aimed at the treatment and prevention of thrombotic complications, and optimization of microcirculation in the ischemic limb. For this purpose, a prolonged blockade of the sciatic and femoral nerves, combined anticoagulant therapy, and treatment with alprostadil were performed. Therapy with antithrombotic and vasoactive drugs was not effective and was complicated by the state of persistent hypocoagulation with an episode of bleeding. Amputation of the limb at the level of the thigh was performed according to vital indications after correction of hypocoagulation. The lack of clinical recommendations on anticoagulant therapy for critical lower limb ischemia in patients with stage 5 chronic kidney disease requires an individual approach to the choice of antithrombotic drugs and their doses, monitoring the state of blood coagulation using an integral method for assessing the hemostasis system – thromboelastography.

**Keywords:** hemodialysis and anticoagulants, hypocoagulation, thromboelastography, atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, continuous blockade of the sciatic and femoral nerve, limb ischemia, limb amputation

**For citation:** Orudzheva SA, Kudryavtsev AN, Demidova VS, Ushakov AA, Magomedova SD, Mitish VA, Kuprin AV, Bozheva EI. Anticoagulant therapy in a hemodialysis patient at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):39–45. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.201951

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Оруджева Саида Алияровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ран и раневых инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». E-mail: Osaida@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0212-5742

<sup>✉</sup>Saida A. Orudzheva – D. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. E-mail: Osaida@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0212-5742

Повышенный риск кровотечения отмечается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и диализом [1], что объясняется нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов, дисфункцией эндотелия [2], которые вызываются уремической интоксикацией. Клинические проявления кровотечений различны: от петехий и небольших носовых кровотечений до массивных желудочно-кишечных и генитальных кровотечений, субдуральных гематом, гемартрозов, кровоизлияний в сетчатку и гематурии. Как массивные, так и небольшие по объему кровотечения способны значительно ухудшить физический статус, качество жизни и привести к смертельным осложнениям.

С другой стороны, существует повышенный риск тромбообразования у больных на диализе. Тромбоз может происходить во всех отделах сосудистой системы, как венозной, так и артериальной, и усугубляется атеросклерозом [3]. Уремическая коагулопатия повышает риск венозного тромбоза в 5,5 раза [4], причем риск существенно увеличивается при наличии одного или нескольких факторов риска тромбоза (артериальный тромбоз, злокачественное новообразование, хирургическое вмешательство, иммобилизация или тромбофилия). У пациентов на диализе уровень смертности от тромбоэмболии легочной артерии – в 12,2 раза, от инфаркта миокарда – в 11 раз, а от инсульта – в 8,4 раза выше, чем в общей популяции [5]. Атеросклеротическое поражение периферических артерий в популяции с ХБП в 10 раз выше, чем в популяции с нормальной функцией почек [6]. Частота ампутаций вследствие плохих результатов реваскуляризации [6] у пациентов с ХБП и диализом выше, чем у пациентов без поражения функции почек. Прогрессирование атеросклероза ускоряется уремическим состоянием и может быть основной причиной плохого исхода у пациентов с ХБП. Показано, что один из уремических токсинов – индоксил сульфат – регулирует экспрессию молекул адгезии и усиливает взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, вызывая воспаление и эндотелиальную дисфункцию, таким образом, способствуя прогрессированию атеросклероза [7, 8]. Способность образования коллатеральных сосудов в ишемизированных тканях снижается у пациентов с ХБП [9, 10].

В большинстве случаев пациенты с терминальной стадией ХБП и диализом страдают сопутствующими заболеваниями, требующими применения антитромботических препаратов. Клинические рекомендации кардиологов, нефрологов разработаны на основе анализа рандомизи-

рованных контролируемых исследований, исключая именно пациентов с ХБП со стадией 3 и выше и диализом. В настоящее время рекомендации по антитромботической терапии у пациентов на диализе не разработаны.

**Цель представления клинического случая** – показать необходимость расширенного мониторинга системы гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии у пациента с критической ишемией нижней конечности IV стадии и ХБП стадии 5 для оценки состояния гемостаза и предупреждения осложнений.

Пациент М., 73 года, поступил в сосудистое отделение ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» 19.07.2021 с жалобами на интенсивные боли в левой стопе и голени в покое, снижение чувствительности в пальцах левой стопы, похолодание левой стопы и нижней трети голени. Из анамнеза пациента: нефрэктомия в 2003 г. по поводу рака левой почки, сморщенная правая почка. ХБП стадии 5, на программном гемодиализе с 2016 г. Страдает облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей много лет, гипертонической болезнью, вторичным гиперпаратиреозом. Перенес COVID-19 (в ноябре 2020 г.).

Со слов пациента, заболел остро 10.07.2021, когда на фоне полного благополучия отметил резкую боль в левой нижней конечности, онемение, слабость в конечности. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, но от предложенной госпитализации отказался. Лечился самостоятельно: принимал ацетилсалициловую кислоту 50 мг 3 раза в сутки, аписабан по 2,5 мг 2 раза в сутки per os. В связи с ухудшением состояния 12.07.2021 госпитализирован в отделение неотложной сосудистой хирургии госпиталя, где в экстренном порядке выполнены компьютерная томографическая ангиография (КТА) брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей и ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий нижних конечностей.

По данным КТА: атеросклероз подвздошных артерий и артерий нижних конечностей. Аневризматическое расширение обеих подколенных артерий (ПА), окклюзия аневризмы левой ПА. Дилатация дистальных отделов правой общей бедренной артерии. Множественные стенозы и окклюзии артерий обеих голени и их ветвей. Справа: стеноз поверхностной бедренной артерии (ПБА) до 60%. Слева: стеноз ПБА до 75%, тibiоперонеального ствола до 85%.

По данным УЗИ артерий нижних конечностей: эхографические признаки атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Справа стеноз общей бедрен-

**Кудрявцев Антон Николаевич** – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ожогового центра ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-6149-189X

**Демидова Валентина Семеновна** – д-р биол. наук, зав. клин. лаб. ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-3187-4408

**Ушаков Александр Александрович** – врач-хирург, зав. отд-нием гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-1858-9744

**Магомедова Самера Джамалутдиновна** – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-7068-7421

**Митиш Валерий Афанасьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. ран и раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», дир. ГБУЗ НИИ НДХИТ, зав. каф. медицины катастроф ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-6411-0709

**Куприн Алексей Викторович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием переливания крови ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-5017-9745

**Божьева Елена Игоревна** – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-2126-8885

**Anton N. Kudryavtsev** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-6149-189X

**Valentina S. Demidova** – D. Sci. (Biol.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-3187-4408

**Alexandr A. Ushakov** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-1858-9744

**Samera D. Magomedova** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-7068-7421

**Valery A. Mitish** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-6411-0709

**Alexey V. Kuprin** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-5017-9745

**Elena I. Bozheva** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-2126-8885

**Рис. 1. Левая стопа и голень в день госпитализации.****Рис. 2. Левая стопа и голень на 10-е сутки консервативной терапии.**

ной артерии до 40%, ПБА до 40–50%, по ПА магистральный измененный кровоток, просвет артерий голени сужен, магистрально измененный кровоток. Слева в дистальной трети ПБА, ПА кровоток не регистрируется, просвет заполнен массами гипозоженной плотности без регистрации кровотока (тромбоз?), по передней большеберцовой артерии и задней большеберцовой артерии кровоток не регистрируется. Окклюзия ПБА, ПА и артерий голени слева.

Результаты обследования свидетельствовали о тотальном поражении дистального русла левой нижней конечности и невозможности выполнения как открытой, так и эндоваскулярной реваскуляризации. От предложенной ампутации левой нижней конечности на уровне бедра пациент отказался. Выписан из госпиталя 19.07.2021 и госпитализирован в сосудистое отделение ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» с целью попытки выполнения ампутации на уровне голени (сохранение коленного сустава).

При осмотре в момент госпитализации – состояние средней тяжести. В ясном сознании, адекватен. Температура 37,0°C, масса тела 97 кг, рост 171 см. Индекс массы тела 33,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту, SPO<sub>2</sub> 97%. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. На электрокардиограмме – синусовый ритм, 70 в минуту без признаков нарушения коронарного кровообращения. На левом предплечье – функционирующая артериовенозная фистула. Пульсация артерий нижних конечностей определяется справа до уровня ПА, слева – только на бедре. Единственная правая сморщенная почка. Самостоятельно мочится в объеме до 50–60 мл мочи в сутки.

Локальный статус: левая нижняя конечность с уровня средней трети голени прохладная. Тактильная чувствительность на стопе отсутствует. Активные и пассивные движения в голеностопном суставе и суставах стопы ограничены. Икроножная мышца мягкая, отечная, выражено болезненна при пальпации. На переднелатеральной поверхности голени имеются фликтены, заполненные серозной жидкостью (рис. 1).

С целью улучшения микроциркуляции, развития коллатерального кровообращения, улучшения реологических свойств крови начата терапия Вазaproстаном (алпроста-

дил) по 60 мкг на 200 мл физиологического раствора внутривенно, сулодексидом по 600 ЛЕ на 200 мл физиологического раствора внутривенно. С учетом тромбоза аневризмы ПА проводили антитромботическую терапию надропарин-кальция по 0,6 мл подкожно 2 раза в сутки. Гемодиализ выполняли через день с использованием в качестве антикоагулянта нефракционированного гепарина с целевыми значениями активированного времени свертывания (АВС) 150–170 с. В связи с наличием по данным эзофагогастродуоденоскопии от 22.07.2021 острых и хронических эрозий желудка в фазе обострения, а также острых эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки проводили антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы – омепразол 80 мг внутривенно 2 раза в сутки, Алмагель по 15 мл per os 3 раза в день. С целью профилактики развития инфекции в ишемизированных тканях внутривенно вводили Сульперазон (1+1) 2 раза в сутки. Лечение болевого синдрома осуществляли непрерывной регионарной анальгезией ропивакаином через установленные перинеурально катетеры к седалищному и бедренному нервам + внутримышечно по требованию – трамадол 5% – 2,0 мл.

Состояние пациента на фоне проводимой терапии в течение 10 сут с отрицательной динамикой в виде прогрессирования ишемии нижней конечности, усиления интоксикации, угнетения сознания до умеренного оглушения – 14 баллов по шкале комы Глазго. Сформировалась гангрена III–IV пальцев левой стопы, переход зоны некроза от основания II–IV пальцев на тыл стопы. На голени по латеральной, передней и задней поверхностям – участки кожи с синюшным оттенком, размером 7×6, 10×15 см, также в средней трети голени по заднелатеральной поверхности появился некроз кожи 7×3 см, без четкой линии демаркации (рис. 2). При пальпации – болезненность задней группы мышц голени.

Выполнена повторная КТА нижних конечностей 29.07.2021 – состояние артерий без динамики.

По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии от 30.07.2021 – положительная динамика: эпителизация эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки.

Учитывая изменения мягких тканей стопы и голени, нарастание интоксикации, принято решение о выполнении гильотинно-лоскутной ампутации левой нижней конечности на уровне средней трети голени с ревизией мышц без формирования культи.

После планового сеанса продленной веновенозной гемодиализации 30.07.2021 выполнена операция в условиях проводниковой анестезии седалищного и бедренного нервов ропивакаином по 20 мл 0,5% раствора к каждому нерву с последующей пролонгированной послеоперационной анальгезией. Интраоперационная седация осуществлялась внутривенной инфузией пропофола. Кровоточивость тканей удовлетворительная. Кровопотеря 300 мл. Гемоглобин до ампутации – 88 г/л, после операции – 82 г/л. На фоне пролонгированной проводниковой анальгезии боль в послеоперационной ране отсутствует. С 30.07.2021 надропарин кальция отменен, назначен гепарин натрия внутривенно под контролем АВС (целевой уровень 80–100 с). Остальная терапия продолжена.

Отмечено 01.08.2021 появление свежей крови в стуле. По данным ректосигмоскопии – хронический наружно-внутренний геморрой, без признаков продолжающегося кровотечения. Гемоглобин 75 г/л. Во время сеанса цитратно-кальциевой продленной веновенозной гемодиализации (CI-Ca CVVHDF) выполнена трансфузия 303 мл одногруппной фенотипически подобранной эритроцитной взвеси. Сохраняется анемия – гемоглобин 76 г/л.

По данным коагулограммы от 02.08.2021 (табл. 1) – показатели коагулограммы существенно выше предшествующих значений, и тенденция к их увеличению сохраняется 03.08.2021 и 04.08.2021 в связи с эффектом антикоагулян-

Таблица 1. Показатели коагулограммы на этапах лечения

Показатели	Дата											
	12.07	21.07	02.08	03.08	04.08	05.08	09.08	10.08	12.08	13.08 в 10:22	13.08 в 14:56	16.08
Фибриноген, г/л (N 2–4)	3,08	6,4	6,4	7	6,5	7,8	7,5	7,2	8,88	6,9	7,9	4,7
ТВ, с (N 18–25)		25,2	25,8	27,8	38	21,4	23,2	22,7	25,4	23,5	100	25,1
АЧТВ, с (N 30–35)	44,5	41,2	59,1	58,6	68,5	69,1	58,5	56,6	30,3	30,8	281	31,7
ПВ, с (N 10–13)	19				120	54,2						
Тромбоциты	214	287	290			334	379		318			291

Таблица 2. Показатели ТЭГ на этапах лечения

Параметры	Дата						
	03.08	04.08	05.08	07.08 в 10:00	07.08 в 19:00	08.08	12.08
<i>Тест с каолином</i>							
R (ABC), мин, N (5–10 мин)	23,9	25,2	19,9	5		14,1	18,1
K (время формирования сгустка), мин, N (1–3)	7,8	4,6	2,8	1,0		2,6	2,5
Angle (активность фибриногена), N (55–78°)	48,5	37,1	60,3	78,2		59,1	61,2
MA (агрегация тромбоцитов), мм, N (50–70)	62,2	88,3	87,8	83,9		81,6	80,3
G d/sc (максимальная эластичность сгустка), N (4,6–10,9)	8,2	37,8	36,1	26,1		22,2	20,3
EPL/LY30 (фибринолиз), %, N (0–8)	0	0,3	0	0		0	8,8
CI (состояние свертывающей системы), N (-3–3)	-15	-12,3	-6,5	4,8		-3,5	-6,0
<i>Тест с гепариназой</i>							
R (ABC), мин, N (2–8)	17,2	17,4	9,3	4,9	7,1	10,0	11,1
K (время формирования сгустка), мин, N (1–3)	3,7	2,7	1,3	1,0	1,3	1,8	1,3
Angle (активность фибриногена), N (55–78°)	53,2	57,1	74,5	78,0	75,0	70,2	74,1
MA (агрегация тромбоцитов), мм, N (51–69)	85,3	82,1	87,2	83,8	85,8	86,9	87,7
G d/sc (максимальная эластичность сгустка), N (4,6–10,9)	29,1	22,9	34,0	25,9	30,2	33,3	35,8
EPL/LY30 (фибринолиз), % N (0–8)	0,6	0,3	0	0	0	0	12,0
CI (состояние свертывающей системы), N (-3–3)	-5,9	-5,8	2	4,8	3,3	1,0	0,8

тов на фоне дефицита факторов свертывания крови после кровотечения (общий белок до кровотечения 60 г/л, после – 48 г/л).

С целью интегральной оценки свертывающей системы крови [11] 03.08.2021 выполнена тромбоэластограмма (ТЭГ); табл. 2.

Оценка гемостаза свидетельствует о гипокоагуляции как результате применения антикоагулянтной терапии: увеличено время образования первичного сгустка, снижена активность преобразования фибриногена в фибрин при нормальной агрегации тромбоцитов и фибринолизе. В тесте с гепариназой получено укорочение R (ABC) и увеличение активности фибриногена при повышенной агрегации тромбоцитов и нормальном фибринолизе. Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ) свидетельствует о блокаде антикоагулянтной свертывающей системы по внутреннему и общему пути [12]. В связи с риском кровотечения нефракционированный гепарин отменен 03.08.2021. С целью стимуляции гемопозеза введен подкожно Эральфон 2500 МЕ. С целью увеличения кислородной емкости крови во время процедуры CI-Sa CVVHDF выполнена трансфузия эритроцитарной массы.

Состояние пациента 04.08.2021 – с ухудшением в виде прогрессирования энцефалопатии на фоне интоксикационного синдрома. Уровень сознания – умеренное оглушение, 14 баллов по шкале комы Глазго. Отрицательная динамика в локальном статусе: вторичные очаги некрозов, серые, не кровоточащие мышцы в ране культи левой голени (рис. 3), отмечено повышение миоглобина (844 нг/мл).

Учитывая риск прогрессирования органной дисфункции на фоне интоксикационного синдрома и развития кровотечения, сохранение культи голени являлось невозможным. По жизненным показаниям принято решение

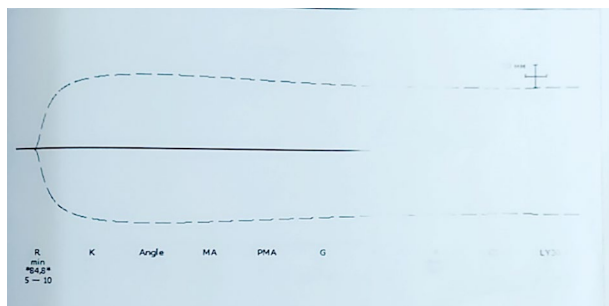
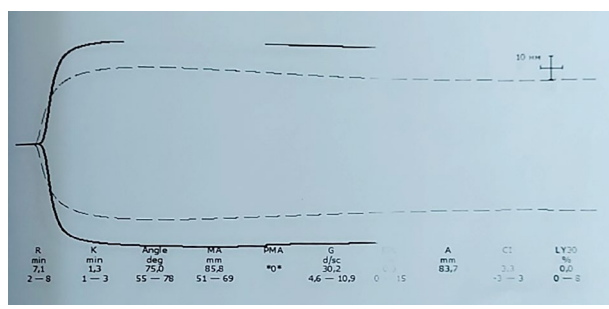
Рис. 3. Прогрессирование ишемии культи левой голени.



выполнить экзартикуляцию культи левой нижней конечности в коленном суставе.

Коагулограмма 04.08.2021 – возросли показатели АЧТВ и ТВ (см. табл. 1), определены протромбиновое время (ПВ) – 120 с, международное нормализованное отношение – 12, D-димер – 844 мкг/л (N 0–654). Выполнена ТЭГ (см. табл. 2).

Несмотря на отмену гепарина 03.08.2021, удлинлись АЧТВ и ТВ, т.е. имеет место блокада внутреннего и общего путей каскада свертывания крови. По данным ТЭГ имеет место значительное удлинение R (ABC) при нормальных показателях K (времени формирования сгустка), MA (агрегации тромбоцитов) и Angle (активности фибриногена), нормальном фибринолизе и высокой G (плотности сгустка). Состояние оценено как передозировка антикоагулянтами (накопительный эффект) на фоне терминальной почечной недостаточности. В связи с сохраняющимся риском

**Рис. 4. ТЭГ от 07.08.2021 в 19:00:46. Проба с каолином.****Рис. 5. ТЭГ от 07.08.2021 в 19:00. Проба с гепариназой.**

кровотечения с заместительной целью выполнена трансфузия плазменных факторов свертывания в виде 4 доз свежзамороженной плазмы 980 мл во время процедуры CI-Ca CVVHDF.

Показатели коагулограммы 05.08.2021: тромбоциты – 334 тыс., антитромбин III – 83% (N 81–120), фибриноген – 7,8 г/л, ПВ – 54,2 с, ТВ – 21,4 с, АЧТВ – 69,1 с, D-димер – 1743 мкг/л (N 0–654).

Несмотря на отмену гепарина, трансфузию свежзамороженной плазмы, 05.08.2021 сохраняются лабораторные признаки гипокоагуляции, предположительно в связи с продолжающейся терапией сулодексидом. Введение сулодексидом прекращено. Больному по жизненным показаниям необходимо выполнить хирургическое вмешательство. С целью восстановления коагуляционного потенциала крови перед операцией пациенту введен концентрат протромбинового комплекса Октаплекс 1000 мг. Через 30 мин после введения Октаплекса под комбинированной общей анестезией начата операция, во время которой отсутствовала повышенная кровоточивость тканей, что дало возможность вместо запланированной экзартикуляции в коленном суставе как наиболее щадящей и кровьсберегающей выполнить реампутацию нижней конечности на уровне средней трети бедра. Кровопотеря интраоперационно – 600 мл. Проведена трансфузия 2 доз эритроцитной взвеси (680 мл). Гемоглобин до операции – 79 г/л, после операции – 89,6 г/л.

Через 1 ч после операции выполнены ТЭГ с каолином и гепариназой (см. табл. 2).

Тест с гепариназой свидетельствует о благоприятном эффекте протромбинового комплекса.

Пациент 06.08.2021 в ясном сознании, контактен, адекватен, жалоб не предъявляет, боль в культе отрицает. Повязка сухая. По дренажам – умеренное количество геморрагического отделяемого. Продолжена терапия антибиотиками, антисекреторными препаратами, Вазaproстаном, мульти-модальное обезбоживание. На этом фоне 06.08.2021 сохраняется удлиненное АЧТВ – 53 с. Дополнительно выполнена трансфузия 2 доз криосупернатантной плазмы в соответствии со скоростью ультрафильтрации во время сеанса CI-Ca CVVHDF.

**Рис. 6. Культа левого бедра в день выписки.**

ТЭГ в 10:00 07.08.2021: с каолином R=5,0 мин и 4,9 мин с гепариназой (см. табл. 2). С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначен гепарин 500 ед/ч под контролем АВС (120–150 с).

ТЭГ в 19:00: с каолином R не определяется (рис. 4). ТЭГ с гепариназой: R=7,1 мин (рис. 5).

Введение гепарина прекращено. Продолжена терапия Вазaproстаном, антибиотиками, гастропротекторами.

На 4-е сутки после отмены сулодексидом – 08.08.2021 – выполнены ТЭГ с каолином: R=14,1 мин, ТЭГ с гепариназой: R=10 мин (см. табл. 2). Сохраняется состояние гипокоагуляции. На фоне проводимой терапии состояние средней степени тяжести: не лихорадит, стабильная гемодинамика, повязка в области культы левого бедра сухая, по дренажам – скудное серозное отделяемое.

Показатели коагулограммы от 09.08.2021 свидетельствуют о сохранении состояния искусственной гипокоагуляции (см. табл. 1). В связи с сохранением угрозы кровотечения выполнена трансфузия криосупернатантной плазмы во время сеанса CI-Ca CVVHDF.

Коагулограмма от 10.08.2021: сохраняются признаки гипокоагуляции. Продолжается проводимая терапия, местное лечение: пассивное дренирование послеоперационной раны, этапное удаление дренажей. По дренажам за сутки – скудное сукровичное прозрачное отделяемое.

Показатели АЧТВ, ТВ 12.08.2021 нормализовались.

Начата 13.08.2021 внутривенно инфузия гепарина 125 ед/ч. Через 4 ч: АЧТВ – 281 с, ТВ – 100 с. Учитывая резкое удлинение АЧТВ и ТВ на фоне инфузии гепарина, риск геморрагических осложнений, гепарин отменен. Продолжена интенсивная терапия.

В связи с нормализацией показателей коагулограммы сеанс гемодиализа 17.08.2021 (всего 8 сеансов) выполнен с использованием гепарина.

Пациент в состоянии средней степени тяжести 18.08.2021 выписан из стационара с рекомендацией продолжить заместительную почечную терапию в условиях специализированного нефрологического стационара. Рана культы бедра зажила первичным натяжением (рис. 6). С учетом нормализации гемостазиограммы рекомендованы профилактические дозы далтепарина 2500 ед/сут.

## Обсуждение

Предпринята безуспешная попытка сохранения коленного сустава у пациента с ишемией нижней конечности IV стадии. Пациент отказывался от ампутации конечности на уровне бедра и настаивал на проведении консервативной терапии ишемии в качестве последней попытки улучшения кровообращения в верхней трети голени и коленного сустава.

Состояние пациента характеризовалось высоким риском тромботических и геморрагических осложнений.

Пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов купировала интенсивную ишемическую боль. По средством продленной симпатэктомии обеспечивались устранение сосудистого спазма и увеличение притока крови к пораженным тканям. Стремление оптимизировать микроциркуляцию в ишемизированных тканях и высокий риск тромбоза стали причиной назначения сочетания сулодексид с надропарином кальция и алпростадиллом, что не рекомендуется согласно инструкциям к этим препаратам. Риск кровотечения увеличивался из-за биоаккумуляции сулодексид и низкомолекулярного гепарина у пациента с ХБП стадии 5. Кроме того, этот риск усугублялся и вследствие межлекарственного взаимодействия, например при сочетании алпростадилла и цефоперазона.

С момента окклюзии артерий голени пациент дома принимал ацетилсалициловую кислоту и аписабан. Затем продолжил прием ацетилсалициловой кислоты и надропарина кальция в течение 7 дней. Согласно инструкции к препарату плазменный клиренс надропарина кальция у пациентов, находящихся на гемодиализе, снижен до 67% от нормальных значений и возможна его биоаккумуляция. На этом фоне антитромботическая цель достигнута: в показателях коагулограммы в момент поступления имеется удлинение ПВ и АЧТВ. Далее 10 сут пациент продолжал получать надропарин кальция в сочетании с сулодексидом. Сулодексид – антикоагулянт прямого действия, который в комплексе с антитромбином III последовательно через кофактор II гепарина ингибирует фактор Ха и тромбин [13], стимулирует фибринолиз благодаря снижению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена и повышению высвобождения из эндотелия сосудов тканевого активатора плазминогена [14]. Сулодексид до 55,23% от введенной дозы при нормально функционирующих почках выделяется с мочой через 96 ч после введения. Замедленное выделение связано с широкой абсорбцией глюкозаминогликанов эндотелием всего сосудистого русла с восстановлением поврежденного гликокаликса и деградированного внутриклеточного матрикса [15, 16]. Глюкозаминогликаны, входящие в состав сулодексид, накапливаются в эндотелии и не выводятся диализом. Антитромботический эффект обеспечивается аккумуляцией низкомолекулярного гепарина и действием медленно элиминирующегося сулодексид. На 11-е сутки антитромботической терапии случился эпизод кровотечения из геморроидальных узлов, выполнен контроль коагулограммы и ТЭГ, выявлена передозировка антикоагуляции. ТЭГ в течение 30–40 мин информирует о состоянии плазменного, тромбоцитарного и сосудистого компонентов свертывания крови и фибринолизе, поэтому результаты тестов ТЭГ являются инструментом диагностики и коррекции коагулопатии.

Отменены все антикоагулянты, но гипокоагуляция сохранялась. Для выполнения ампутации конечности по жизненным показаниям проведена реверсия гипокоагуляции. Гипокоагуляция сохранялась весь послеоперационный период (13 сут). Показатели коагулограммы и ТЭГ начали нормализовываться на 8-е сутки, но попытка минимальной антикоагулянтной терапии усиливала гипокоагуляцию, свидетельствуя о наличии остаточного эффекта антикоагулянтов.

Терапия на фоне расширенного мониторинга системы гемостаза обеспечила гладкое течение послеоперационного периода без рецидива тромбоза или кровотечения.

## Заключение

Применение антитромботических препаратов у пациента с терминальной стадией ХБП и диализом должно быть основано на стратегии достижения антитромботического эффекта при отсутствии кровотечения. Нарушение функции системы гемостаза у пациента с ХБП стадии 5 и диализом формируется в условиях уремического метаболизма

и может проявиться повышенной кровоточивостью или, напротив, в виде гиперкоагуляции и тромбоза. Воздействие на изначально скомпрометированную систему гемостаза антикоагулянтами может усилить гипокоагуляцию с риском развития массивных кровотечений. Одновременное применение антикоагулянтов с различным механизмом действия при лечении критической ишемии конечности у пациентов с ХБП стадии 5 опасно из-за накопления эффекта антикоагуляции и угрозы геморрагических осложнений. Необходим расширенный мониторинг с использованием интегрального метода оценки системы гемостаза – тромбоэластографии, что позволяет оценивать все звенья системы гемостаза и своевременно корригировать нарушения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Si-Tong Li, Chao Jiang, Chao Jiang, et al. Chronic kidney disease and risks of adverse clinical events in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(11):867-76. DOI:10.11909/j.jissn.1671-5411
2. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Hemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29-40. DOI:10.1093/ndt/gft209
3. Casserly LF, Laura M. Thrombosis in end-stage renal disease. *Demer Resources Review Semin Dial.* 2003;16(3):245-56. DOI:10.1046/j.1525-139x.2003.16048.x
4. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *Thromb Haemost.* 2013;11(4):627-33. DOI:10.1111/jth.12141
5. Ocak G, Jay van Stralen K, Roosendahl FR, et al. Mortality due to pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke among incident dialysis patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10(12):2484-93. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04921.x
6. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, et al. Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD. *Care Practice.* 2012;60(4):641-54. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.02.340
7. Ito S, Osaka M, Higuchi Y, et al. Indoxyl sulfate induces leukocyte-endothelial interactions through up-regulation of E-selectin. *Biol Chem.* 2010;285(50):38869-75. DOI:10.1074/jbc.M110.166686
8. Pletinck A, Glorieux G, Schepers E, et al. Protein-bound uremic toxins stimulate crosstalk between leukocytes and vessel wall. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1981-94. DOI:10.1681/ASN.2012030281
9. Jacobi J, Porst M, Cordasic N, et al. Subtotal nephrectomy impairs ischemia-induced angiogenesis and hindlimb re-perfusion in rats. *Kidney Int.* 2006;69(11):2013-21. DOI:10.1038/sj.ki.5000448
10. Lano G, Burtsey S, Sallée M, et al. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):229. DOI:10.3390/12040229

11. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А., и др. Современные методы распознавания тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2011; с. 138 [Momot AP, Cuykina LP, Taranenko IA et al. *Sovremennyye metody raspoznaniia tromboticheskoi gotovnosti: monografiia*. Barnaul: Izd-vo Altaiskogo un-ta, 2011; p. 138 (in Russian)].
12. Синьков С.В., Заболотских И.Б., Шапошников С.А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины. *Общая реаниматология*. 2007;III(5-6):192-8 [Sinkov SV, Zabolotskikh IB, Shaposhnikov SA. *Acquired Coagulopathies: Current Approaches to Differential Diagnosis and Intensive Care in the Context of Evidence-Based Medicine*. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007;III(5-6):192-8 (in Russian)].
13. Lasierri-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, et al. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*. 2010;1:105-15. DOI:10.2147/JBM.S10558
14. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996;24(5):389-406. DOI:10.1177/030006059602400501
15. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53:2646-55. DOI:10.1007/s00125-010-1910-x
16. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):31-8. DOI:10.1111/jth.14324

**Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU