

Хроническая гипоксия как фактор развития венозных тромбоэмболических осложнений при туберкулезе легких

Д.В. Плоткин^{1,2}, А.И. Титомер¹, И.В. Счастливцев², М.В. Синицын^{1,2}

¹Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Chronic hypoxia as a factor in the development of venous thromboembolic complications in pulmonary tuberculosis

D. Plotkin^{1,2}, A. Titomer¹, I. Schastlivcev², M. Sinitsyn^{1,2}

¹Moscow City Research and Practical Centre for Tuberculosis Control, Moscow Healthcare Department

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние хронической гипоксии на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом легких и определить меры профилактики развития ВТЭО у данной категории больных. **Материалы и методы исследования.** На основе данных системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы произведен ретроспективный анализ результатов лечения 4609 больных с впервые выявленным или рецидивным туберкулезом, госпитализированных в специализированные стационары в период с 2020 по 2022 г. Оценена частота выявления зафиксированных в медицинской документации случаев ВТЭО, подтвержденных соответствующими инструментальными методами. **Результаты и их обсуждение.** Всего за три года выявлено 214 случаев ВТЭО (4,6%; 95% ДИ 4,1–5,3%), что соответствует частоте тромботических событий, выявляемых у онкологических пациентов. Одним из значимых факторов риска развития тромботических осложнений у фтизиатрических больных является хроническая ги-

поксия, наиболее часто развивающаяся при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Частота развития ВТЭО при таких формах легочного туберкулеза значительно превышает частоту ВТЭО, наблюдаемую при всех других формах легочного поражения (ОР, 9,1; 95% ДИ 4,7–17,6). **Выводы.** Туберкулез легких наряду с тяжелыми травмами и онкологическими заболеваниями можно рассматривать как один из больших факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений. Относительный риск развития ВТЭО практически в 9 раз выше у пациентов с фиброзными и фиброзно-кавернозными формами туберкулеза легких, хроническая гипоксия при которых является пусковым механизмом прокоагулянтных факторов и состояний.

Ключевые слова: венозный тромбоз, туберкулез легких, тромбоэмболия, гипоксия, гиперкоагуляция

Summary

Purpose. To evaluate the effect of chronic hypoxia on the incidence of venous thromboembolic complications

in patients with pulmonary tuberculosis and to determine measures to prevent the development of VTEC in this category of patients. **Materials and methods.** Based on data from the Moscow Tuberculosis Epidemiological Monitoring System, a retrospective analysis of the treatment results of 4,609 patients with newly diagnosed or recurrent tuberculosis admitted to specialized hospitals in the period from 2020 to 2022 was carried out. The frequency of diagnosed VTEC cases recorded in medical documentation and confirmed by appropriate instrumental methods was estimated. **Results.** In just three years, 214 cases of VTEC were observed (4.6%, 95% CI, 4.1–5.3%), which correspond to the frequency of thrombotic events detected in cancer patients. One of the significant risk factors for the development of thrombotic complications in tuberculous patients is

chronic hypoxia, which most often develops in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The incidence of VTEC in such forms of pulmonary tuberculosis significantly exceeds the frequency of VTEC observed in all other forms of pulmonary lesion (RR, 9.1, 95% CI, 4.7–17.6). **Conclusions.** Pulmonary tuberculosis, along with severe injuries and oncological diseases, can be considered as one of the major risk factors for venous thromboembolic complications. The relative risk of developing VTEC is almost 9 times higher in patients with fibrous and fibrous-cavernous forms of pulmonary tuberculosis, in which chronic hypoxia is the trigger of procoagulant factors and conditions.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary tuberculosis, thromboembolism, hypoxia, hypercoagulation

Введение

Вторая половина XIX в. ознаменовалась значительными открытиями в истории медицины, оказавшими существенное влияние на процессы познания этиологии и тонких механизмов развития многих заболеваний. В 1882 г. иностранный член-корреспондент Санкт-Петербургской академии наук, немецкий микробиолог Роберт Кох (Robert Koch) выделил и идентифицировал возбудителя туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) [1]. Данное событие стало отправной точкой для развития микробиологической, иммунологической, а затем и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза различных локализаций, а впоследствии и для разработки этиотропных методов и средств лечения болезни.

Несколько ранее, в 1856 г., еще один немецкий исследователь, член Русского хирургического общества Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) опубликовал работу, в которой четко сформулировал три основные причины возникновения тромбозов, послужившие основой для понимания патологических механизмов тромбообразования, известных в настоящее время как вирховская триада [2]. Несмотря на долгие годы совершенствования диагностики, лечения и профилактики, острые венозные тромбозы и эмболии остаются третьей причиной смертности во всем мире, уступая лишь острому коронарному синдрому и острому нарушению мозгового кровообращения [3].

Долгое время связь между туберкулезом и острыми тромбоэмболическими событиями рассматривалась как случайное явление и в литературе обсуждались отдельные наблюдения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при генерализованном туберкулезе [4, 5]. При этом уже в 1948 г. сообщалось о случаях тром-

боза глубоких вен и легочной эмболии у больных туберкулезом без сопутствующих нарушений свертываемости крови [6]. В дальнейшем было отмечено, что по результатам аутопсий и скрининговых ультразвуковых исследований венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) встречаются у пациентов фтизиатрических клиник Европы, Северной Америки и Ближнего Востока с достаточно высокой частотой — от 2,01 до 3,50% [7–9]. В настоящее время в научной литературе обсуждаются механизмы влияния туберкулезного воспаления на процессы тромбообразования, однако до сих пор не определены основные факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных различными формами туберкулеза, а также не разработаны способы и методики повышения эффективности мер по профилактике ВТЭО у данной категории пациентов. Вероятно, одним из факторов, влияющих на частоту острых венозных тромбозов при туберкулезе легких, является формирование обширных участков фиброза и полостей распада, приводящих к снижению эластических свойств и растяжимости легочной ткани, затруднению прохождения кислорода через стенки альвеол и развитию хронической гипоксии.

Цель исследования

Оценить влияние хронической гипоксии на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом легких и определить меры профилактики развития ВТЭО у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи были использованы данные системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы (СЭМТ). СЭМТ является

электронным регистром (на базе программного обеспечения «Barclay SW») [10].

Для оценки распространенности ВТЭО было выполнено ретроспективное изучение медицинских записей (электронная медицинская карта стационарного больного) путем их просмотра и выявлены все случаи венозных тромбоэмболических осложнений во всех противотуберкулезных стационарах г. Москвы: ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (клиники 1 и 2), ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» за период 2020–2022 гг.

Критериями включения в анализ служили: 1) возраст 18 лет и старше; 2) подтвержденный рентгенологическим, культуральным, бактериоскопическим и/или молекулярно-генетическим методом активный туберкулез легких, в том числе его фиброзно-кавернозные формы; 3) тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (ТПВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) — подтвержденные инструментальными методами исследования (ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением).

Критерии исключения: пациенты с тромбозами ятрогенной природы; пациенты, получающие лечение по поводу COVID-19 (в том числе в течение 30 дней после выздоровления); больные неактивным туберкулезом, ранее получавшие терапию или госпитализированные для оперативного лечения; пациентки, принимающие комбинированные оральные контрацептивы.

В рамках статистического анализа рассчитывали экстенсивные показатели и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, относительный риск (ОР) и его 95% ДИ (доверительный интервал). Для числовых признаков, распределение которых отличалось от нормального на основании теста Шапиро–Уилка, рассчитывали медиану (Me) и ее 95% ДИ. Статистическую обработку информации проводили с использованием среды R, версии 3.6.2 (2019-12-12) — «Dark and Stormy Night» с подключением библиотеки «DescTools». Статистически значимым было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В 2020–2022 гг. по данным регионального московского регистра в противотуберкулезные стационары г. Москвы было госпитализировано 4609 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. При ручном просмотре записей стационарных карт этих пациентов было выявлено 214 случаев ВТЭО, соответствую-

щих критериям поиска. На основании статистических расчетов частота венозных тромбоэмболических осложнений среди 4609 больных туберкулезом легких составила 4,6% (95% ДИ 4,1–5,3), что примерно в 3 раза превышает частоту развития ВТЭО у пациентов общесоматических стационаров, но приближается к частоте зарегистрированных случаев ВТЭО у пациентов онкологических клиник [11].

Нами была выдвинута гипотеза, что одним из факторов, влияющих на частоту острых венозных тромбозов, является формирование обширных участков фиброза и полостей распада, приводящих к уменьшению функциональной площади легочной паренхимы и хронической гипоксии. По данным проведенного анализа полученных результатов, относительный риск развития (ОР) ВТЭО у больных с фиброзными и/или кавернозными изменениями в легких при КТ по сравнению с больными легочным туберкулезом без таких изменений составил 9,08 (95% ДИ 4,7–17,5). Таким образом, наличие очагов фиброза и полостей распада существенно увеличивает риск развития ВТЭО, которые в данном случае отмечаются у каждого четвертого пациента. Возраст больных с ВТЭО статистически значимо не отличался при фиброзно-кавернозных изменениях в легких (Me=49; 95% ДИ 25–78 лет) и остальных формах активного туберкулеза (Me=43; 95% ДИ 41–47 лет) ($p=0,9$). У больных активным туберкулезом с фиброзно-кавернозными изменениями в легких в возрасте до 45 лет острые венозные тромбозы возникали почти столь же часто, как и у больных старше 45 лет; 33,3% против 23,5% ($p=0,9$).

Воспаление, фиброз и повреждение альвеолярных капилляров, замещение функциональной ткани полостями распада создает значительную и потенциально опасную для жизни преграду, снижающую надлежащую оксигенацию [12]. Рядом экспериментальных исследований установлено, что хроническая гипоксия ассоциирована с экспрессией определенных генов, реагирующих на снижение оксигенации и подавляющих синтез в печени протеина S (фактор противосвертывающей системы), что влечет за собой повышение уровня тромбина в сыворотке крови и ее прокоагулянтную активность [13, 14].

Другим фактором в патогенезе ВТЭО может являться дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная хроническим туберкулезным воспалением. Эндотелиоциты содержат тельца Weibel-Palade (WPB), то есть особые везикулы, накапливающие фактор von Willebrand (VWF) и P-селектин. Установлено, что VWF индуцирует адгезию и рекрутирование тромбоцитов, а роль P-селектина заключается в стимуляции адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию. Гипоксия в этой цепочке событий служит прямым индуктором секреции обоих компонентов (VWF и P-селектина) [15, 16].

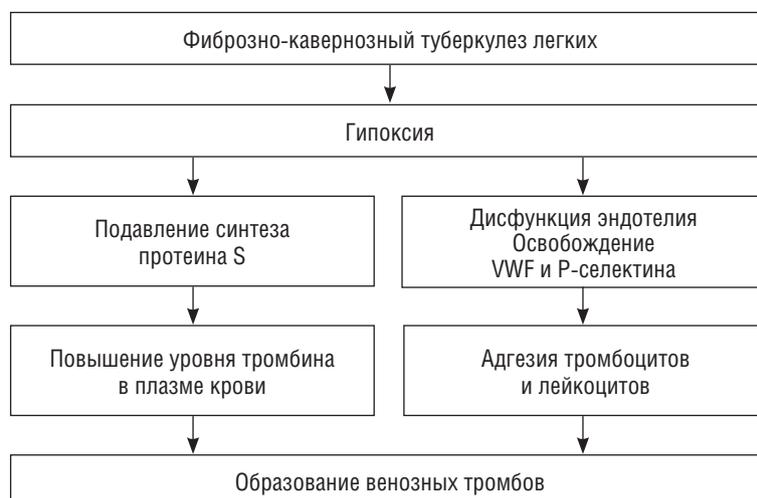


Рисунок. Схема патогенеза венозных тромбозных осложнений при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких

Таким образом, фиброзные и/или кавернозные формы туберкулеза легких, приводящие к системной гипоксии являются потенциально протромботическими состояниями, влияющими на различные патогенетические звенья развития острых венозных тромбозов и эмболий (рисунок).

Заключение

Туберкулез легких наряду с тяжелыми травмами и онкологическими заболеваниями можно рассматривать как один из больших факторов риска венозных тромбозных осложнений. Относительный риск развития ВТЭО практически в 9 раз выше у пациентов с фиброзными и фиброзно-кавернозными

формами туберкулеза легких, хроническая гипоксия при которых является пусковым механизмом прокоагулянтных факторов и состояний.

У данного контингента больных целесообразным представляется назначение ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей при появлении жалоб и/или клинических симптомов, не позволяющих исключить острый венозный тромбоз. При необходимости оперативного лечения следует применять механические и медикаментозные средства профилактики ВТЭО.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

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

Список литературы

1. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. Berl. Klin. Wochenschr. 1882; (19): 221–230.
2. Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefässenzündung und Septische Infektion, in Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 1856. Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007; (98, 4): 756–764. doi: 10.1160/TH07-03-0212.
4. Rosenberg M.J., Rumans L.W. Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis. Chest 1978; (73,4): 536–539. doi: 10.1378/chest.73.4.536.
5. Mark P.L., Ashok P.P., Deshpande R.B. et al. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis. Indian J. Chest Dis Allied Sci. 2009; (51, 1): 49–51.
6. Zahn D.W., Peirce C.T. Venous thrombosis and pulmonary embolism in tuberculosis. Am. J. Med. 1948; 5 (5): 716–728. doi: 10.1016/0002-9343(48)90149-1.
7. Marjani M., Tabarsi P., Baghaei P. et al. Incidence of thromboembolism in hospitalized patients with tuberculosis and associated risk factors. Archives of Clinical Infectious Diseases 2012; (7, 2): 56–59. doi: 10.5812/archcid.13950.
8. Danwang C., Bigna J.J., Awana A.P. et al. Global epidemiology of venous thromboembolism in people with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb Thrombolysis. 2021; (51, 2): 502–512. doi: 10.1007/s11239-020-02211.
9. Sharif-Kashani B., Azimi M., Tabarsi P. et al. Investigation of two general venous thromboembolism risk-stratification models in predicting venous thromboembolic events in TB patients. Int. J. Mycobacteriol. 2022; 11 (1): 83–87. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_252_21.
10. Белюловский Е.М., Борисов С.Е. Организация эпидемиологического мониторинга туберкулеза в городе Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2021; 29 (S2), 1275–1280. [Belilovskij E.M., Borisov S.E. Organization of epidemiological monitoring of tuberculosis in Moscow. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny 2021; (29, S2): 1275–1280 (In Russ.)] doi: 10.32687/0869-866H-2021-29-s2-1275-1280.
11. Dentan C., Epaulard O., Seynaeve D. et al. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital dis-

- charge diagnosis codes. Clin. Infect Dis. 2014; (58, 4): 495–501. doi: 10.1093/cid/cit780.
12. *Tuder R.M., Yun J.H., Bhunia A. et al.* Hypoxia and chronic lung disease. J. Mol Med. 2007; (85): 1317–1324. doi: 10.1007/s00109-007-0280-4.
 13. *Prchal J.T.* Hypoxia and thrombosis. Blood 2018; 132 (4): 348–349. doi: 10.1182/blood-2018-06-854976.
 14. *Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E.* The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019; (181): 77–83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013
 15. *Pinsky D.J., Naka Y., Liao H. et al.* Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. J. Clin. Invest. 1996; (97, 2): 493–500. doi: 10.1172/JCI118440.
 16. *Bergmeier W., Chauhan A.K, Wagner D.D.* Glycoprotein Iba1 and von Willebrand factor in primary platelet adhesion and thrombus formation: lessons from mutant mice. Thromb Haemost. 2008; (99, 2): 264–270. doi: 10.1160/TH07-10-0638.

Поступила в редакцию: 01.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Плоткин Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова ИХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: kn13@list.ru; ORCID 0000-0002-6659-7888;

Титомер Артур Игоревич — врач-фтизиатр ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; e-mail: ar.titomer@yandex.ru; ORCID 0009-0002-3013-2920;

Счастливец Илья Вениаминович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова ИХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: schastlivtsev.ilya@gmail.com; ORCID 0000-0002-1306-1502;

Синицын Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: msinitsyn@mail.ru; ORCID 0000-0001-8951-5219.