

СЛУЧАИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А. А. ЯЦЕНКО, Т. И. ПЕТРЕНКО, П. Н. ФИЛИМОНОВ

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Рассмотрено три разных случая тромбоза глубоких вен у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Проанализированы причины, приведшие к тромботическим осложнениям. Во всех случаях у пациентов был установлен центральный венозный катетер. У двоих пациентов подтверждено наличие состояния тромботической готовности, в том числе обусловленное и генетическими причинами. Под контролем теста тромбодинамики установлено, что эффективная доза низкомолекулярного гепарина превышала расчетную дозу, назначенную согласно инструкции. Один случай закончился летальным исходом. Предложен вариант действий для анестезиологов-реаниматологов, направленный на минимизацию риска тромботических осложнений у пациентов с туберкулезом легких, нуждающихся в хирургическом лечении и (или) катетеризации центральной вены.

Ключевые слова: туберкулез, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз глубоких вен, легочная хирургия, тест тромбодинамики, тромбоэластометрия, центральный венозный катетер, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Яценко А. А., Петренко Т. И., Филимонов П. Н. Случаи тромботических событий у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 35-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-35-40

CASES OF THROMBOTIC EVENTS IN FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

A. A. YATSENKO, T. I. PETRENKO, P. N. FILIMONOV

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The article describes three cases of deep venous thrombosis in those suffering from fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The causes of thrombotic complications were analyzed. In all cases the patients had a central venous catheter installed. The state of thrombotic readiness associated with genetic causes as well was confirmed in two patients. Under follow-up by thrombodynamics testing, it was found out that the effective dose of low-molecular heparin was above the estimated dose prescribed according to the instructions. One case had a lethal outcome. Certain actions to be taken by anesthesiologists and emergency physicians are offered in order to minimize the risk of thrombotic complications in pulmonary tuberculosis patients in need of surgery and (or) a venous catheter.

Key words: tuberculosis, thromboembolism of pulmonary artery, deep venous thrombosis, pulmonary surgery, thrombodynamics test, thromboelastometry, venous catheter, genetic polymorphism

For citations: Yatsenko A.A., Petrenko T.I., Filimonov P.N. Cases of thrombotic events in fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 8, P. 35-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-35-40

По данным литературы, частота тромботических событий у больных туберкулезом легких невелика. Например, из 1 237 пациентов, лечившихся по поводу туберкулеза в стационарах Италии, тромбоз глубоких вен (ТГВ) был обнаружен у 5 (0,4%) пациентов. В дальнейшем у 2 из них развилась тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА). Все эти пациенты получали рифампицин, что являлось, по мнению авторов, дополнительным фактором, повышающим опасность тромбоэмболии [2]. Описывают и случаи ТГВ (включая ТЭЛА) у молодых пациентов без каких-либо факторов риска тромботических осложнений (ТЭО), что обусловлено, по мнению авторов статьи, непосредственно туберкулезом [10].

Частота ТГВ может достигать 10% [3], при этом риск увеличивается с тяжестью туберкулезного процесса [4, 9].

Тяжелый туберкулез легких, как правило, характеризуется состоянием тромботической готовности, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (ФГ) и фактора VIII (FVIII),

снижением уровня антитромбина три (АТIII) и протеина С (основной физиологический антикоагулянт), гиперагрегацией тромбоцитов. Вероятен высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) [6, 11]. Стоит отметить следующие факторы, приводящие к тромботическим осложнениям: наличие центрального венозного катетера (ЦВК) [9]; оперативное вмешательство и его технические особенности; исходная гиперкоагуляция; генетические полиморфизмы (ответственные за прокоагулянтное состояние). Из технических особенностей оперативного вмешательства следует отметить, что при проведении таких этапов остеопластической торакопластики (ОПТП), как резекция задних отрезков ребер и экстраплевральный пневмолиз, для остановки кровотечения выполняли плотную тампонаду, сопровождающуюся замедлением кровотока в подключичных сосудах [8].

Цель: ретроспективный анализ случаев ТГВ у пациентов с туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении.

Материалы и методы

В статье представлены три случая тромботических событий у пациентов с туберкулезом легких. Так как анализ случаев ТГВ проводился ретроспективно, следует отметить, что тесты системы гемостаза представлены не в полном объеме, иногда – с разными лабораторными нормами (указаны в скобках).

Состояние системы гемостаза у пациентов оценивали с помощью так называемых «локальных» (традиционных) и «глобальных» (интегральных) тестов. К «локальным» тестам относятся активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), D-димеры, фибриноген (ФГ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и т. д. Тесты позволяют выявить явные, выраженные отклонения в системе гемостаза, активность или концентрацию отдельных факторов свертывания. Однако с их помощью трудно оценить формирование сгустка. Из «глобальных» тестов стоит выделить используемые в Новосибирском НИИ туберкулеза тест тромбодинамики и тромбоэластометрии (ТЭМ). В основе теста тромбодинамики лежит пространственная модель образования сгустка, формирующегося от поверхности (имитирующей поврежденную стенку сосуда) с нанесенным тканевым фактором. В результате визуально и с помощью определенных параметров можно охарактеризовать процессы внутреннего и внешнего пути свертывания. Основные параметры: V – средняя скорость роста сгустка, V_i – начальная скорость роста сгустка, V_{st} – стационарная скорость роста сгустка, CS – размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором, D – плотность сгустка, T_{sp} – время появления спонтанных сгустков.

ТЭМ – это технология исследования вязкоупругих свойств цельной крови с использованием специальных активаторов свертывания и фибринолиза, с последующей математической обработкой данных и отображением в графическом виде модели формирующегося сгустка крови. Основные параметры ТЭМ: CT – время свертывания, CFT – время образования сгустка, MCF – максимальная плотность сгустка, $\angle\alpha$ – угол альфа, A_{10} – амплитуда через 10 мин, A_{20} – амплитуда через 20 мин, ML – максимальный лизис сгустка. «Глобальные» тесты не позволяют определить активность отдельных факторов свертывания, но дают общее представление о работе системы гемостаза. Важно, что по результатам измерения АЧТВ, ПВ, ТВ нельзя определить гиперкоагуляцию, тогда как ТЭМ и считающийся более чувствительным к прокоагулянтным состояниям тест тромбодинамики успешно справляются с этой задачей. Что касается определения D-димеров, то ситуация не является однозначной. Наличие повышенного уровня D-димеров в крови свидетельствует о том, что фибрин образовался, отложился

и подвергся фибринолизу. Возможны развитие тромбоза без образования D-димеров (угнетение фибринолиза) и повышение уровня D-димеров при отсутствии гиперкоагуляции. Характерно повышение уровня D-димеров в раннем послеоперационном периоде (а также ФГ, РФМК) у ряда пациентов, но при этом у части из них по результатам «глобальных» тестов была определена нормокоагуляция.

Представляется важным применять и «глобальные» тесты для получения общей картины работы системы гемостаза и «локальные» тесты для конкретизации ситуации.

Генетические полиморфизмы, приводящие к тромбозам, у 2 из представленных пациентов были выявлены после наступления тромботического события. Оценку степени риска ТЭО, связанных с нарушениями в системе гемостаза при врожденной тромбофилии, проводили на основании результатов работы Центра тромбофилий НИИ АГиР им. Д. О. Отта СЗО РАМН, исходно разработанной для оценки ТЭО у беременных [1]. Суть данной методики заключается в том, что каждому полиморфизму присваивается определенное количество баллов. При наборе более 4 баллов пациент относится к высокой группе риска ТЭО. Всем пациентам в предоперационном периоде в зависимости от степени риска проводили профилактику ТГВ согласно приказу 233 Минздрава РФ (НМГ, эластическая компрессия нижних конечностей, активизация пациентов через 6 ч после оперативного вмешательства).

Клинические примеры

Пациент 1. Мужчина (50 лет, рост 180 см, масса тела 94 кг). Диагноз при поступлении (31.03.2015 г.): фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) левого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения. Туберкулез бронхов: V_{1-2} , V_6 слева, инфильтративная форма. МБТ(+). МЛУ. Осложнение основного диагноза: ДН I-II. НК0. Легочное кровотечение (23.08.2014 г.), кровохарканье 16.09.2014 г.

Болезнь туберкулезом легких с 1983 по 1986 г., затем снят с учета. В 2000 г. – рецидив. Лечение нерегулярное. В настоящее время массивное бактериовыделение, подтвержденное методом люминесцентной микроскопии и посева мокроты, клинико-рентгенологическое прогрессирование туберкулеза. Поступил для хирургического лечения, планируется пятиреберная ОПТП слева. Противотуберкулезная терапия: капреомицин 1,0 г; левофлоксацин 0,25 г; ПАСК 8,0 г; пиразинамид 2,0 г; циклосерин 0,75 г; моксифлоксацин 0,25 г; линезолид 1,2 г; кларитромицин 0,5 г. В предоперационном периоде повышен только уровень ФГ – 7,3 г/л (1,8-3,5 г/л) и РФМК – 24 (0-4) мг %.

Перед операцией пунктирована и катетеризирована подключичная вена слева с первой попытки без осложнений. Выполнена пятиреберная ОПТП

слева. Во время операции проводилась гемостатическая терапия транексамом в дозе 500 мг и дициноном в дозе 500 мг. Интраоперационная кровопотеря составила 1 300 мл. Проведена плазмотрансфузия.

В 1-е сут после операции: РФМК – 24 (0-4) мг %, ФГ – 5,5 (1,8-3,5) г/л, плазминоген – 85,5% (75-145%), D-димеры – 1,68 (0,1-0,5) мг/мл, СРБ – 127 (0-5) мг/л, гиперагрегация тромбоцитов с АДФ (аденозиндифосфат) – 93% (50-80%), тромбоциты – 344×10^9 /л (160-360⁹/л). Назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ – дальтепарин натрия 5 000 МЕ/сут).

На 2-е сут: повышение РФМК до 28 мг %, ФГ – 7,7 г/л, снижение АТIII – 73% (75-145), снижение плазминогена – до 78,5%, рост D-димеров – 3,27 мг/мл, рост СРБ – 235, гиперагрегация тромбоцитов с АДФ – 92%, тромбоциты – 258×10^9 /л, гемоглобин – 74 г/л (130-160), гематокрит – 23,3% (35-50).

Клиническая картина ТЭЛА мелких ветвей в 10:40, удален ЦВК, внутривенно введено: гепарин 10 тыс. ед., АТIII – 1 000 ед. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи: признаков тромбоза не выявлено. Подозрение на аплазию правой внутренней яремной вены.

В 15:10 – повторно клиника ТЭЛА с острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. Больной переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), гемодинамика стабилизирована введением норадреналина. В 16:00 геморрагическое отделяемое по дренажу в количестве 400 мл, расценено как нехирургическое кровотечение, спровоцированное введением гепарина и АТIII. Проведены плазмотрансфузия, гемотрансфузия. Далее признаков кровотечения не наблюдалось. В связи с отсутствием периферических вен и высоким риском тромбогеморрагических осложнений при катетеризации верхней полой вены под контролем УЗИ установлен ЦВК в бедренную вену слева. С 20:00 начато введение дальтепарина натрия 15 000 МЕ/сут.

На 3-и сут у пациента – умеренная цианотичность кожи шеи и верхней половины груди, отечность левой руки. В коагулограмме отмечено увеличение ФГ – 7,9 (1,8-3,5) г/л; дальнейшее снижение АТIII – 59,2% (75-15%) и плазминогена – 71,5% (75-15%); снижение D-димеров – 2,43 (< 0,5 мг/мл), снижение СРБ – до 164. РФМК без динамики – 28 (3-4) мг %. По данным ТЭМ: увеличение плотности и амплитуды сгустка. А10 – 71 (43-65) мм, А20 – 75 (50-71) мм, MCF – 75 (50-72) мм в тесте EXTEM, А10 – 71 (44-66) мм, А20 – 75 (50-71) мм, MCF – 76 (50-72) мм в тесте INTEM. Тест тромбодинамики: выраженная гиперкоагуляция. V – 53 (20-29) мкм/мин; Tlag – 1,2 (0,6-1,5) мин; Vi – 68,3 (38-56) мкм/мин. Выявлены генетические полиморфизмы тромбофилической направленности: Gp1a (тромбоцитарный гликопротеин Ia)-гетерозигота, Gp11a (тромбоцитарный гликопротеин 11a)-гетерозигота, PAI 1-гомозигота, MTHFR

(метилентетрагидрофолат-редуктаза)-гомозигота, MTR-гетерозигота, MTRR-гетерозигота, что расценено как высокий риск ТЭО (7 баллов).

Доза дальтепарина натрия доведена до 20 000 МЕ/сут, введен внутривенно АТIII – 1 000 ед.

На 4-е сут нарастает отек руки и шеи. При УЗИ сосудов шеи и рук справа, кроме аплазии правой внутренней яремной вены, патологии не выявлено. Диагностирован тромбоз внутренней яремной вены, подозрение на тромбоз аксиллярной вены слева. Подключичная вена и артерия из-за глубокого расположения не осмотрены. Сонная артерия, плечевая артерия проходимы.

На 5-е сут УЗИ сосудов шеи и сосудов рук – отрицательной динамики нет. По данным ТЭМ на 5-е и 6-е сут – нормокоагуляционное состояние. СРБ – 108. Доза дальтепарина натрия доведена до 25 000 МЕ/сут.

На 7-е сут небольшое снижение РФМК – 26 (3-4) мг %; снижение ФГ – 3,6 (1,8-3,5) г/л; увеличение ТВ – 30 (16-21) с, АТIII – 91% (75-15%); плазминогена – 95,3% (75-15%). D-димеры остаются высокими – 4,6 (< 0,5 мг/мл); СРБ – 14. Результаты теста тромбодинамики: гипокоагуляция, достигнут целевой диапазон для НМГ. V – 12,8 (20-29) мкм/мин; Tlag – 1,4 (0,6-1,5) мин; Vi – 40,1 (38-56) мкм/мин; Vst – 12,8 (20-29) мкм/мин; CS – 756 (800-1 200) мкм; D – 29 970 (15 000-32 000) усл. ед.; Tsp – 0 (отсутствуют).

Длительность ИВЛ составила 18 сут в связи с развившейся полиорганной недостаточностью на фоне прогрессирования туберкулезного процесса, ТЭЛА. Подтвердить наличие тромба в легочной артерии или инфаркт-пневмонию с помощью КТ- и ЭКГ-методов не удалось. Учитывая клиническую картину повторной ТЭЛА мелких ветвей, данные гемостаза, а также наличие полиморфизмов, ответственных за тромбофилию, принято решение о переводе пациента на варфарин. Перед назначением варфарина МНО – 1,04 (0,9-1,5); ПВ – 12 (9-14) с; ПТИ – 96% (80-115%); АЧТВ – 36 (28-38) с.

Достигнуто целевое значение МНО 3,0 (при дозе варфарина 3,75 мг). ПВ – 30 (9-14) с; АЧТВ – 47 (28-38) с; РФМК – 27 (3-4) мг %; ФГ – 5,6 (1,8-3,5) г/л; ТВ – 20 (16-21) с; АТIII – 75% (75-15%); плазминоген – 107% (75-15%); D-димеры – 4,8 (< 0,5 мг/мл). Тест тромбодинамики – гипокоагуляция: V – 22 мкм/мин; Tlag – 3,5 мин; Vi – 39,4 мкм/мин; Vst – 21,8; CS – 892; D – 32261; Tsp – 0. ТЭМ: уменьшение скорости образования сгустка по тестам EXTEM и INTEM. Нормальная амплитуда и плотность сгустка. СТ – 149 (38-79) с, CFT – 57 (34-159) с, угол альфа – 78 (63-83)°, А10 – 62 (43-65) мм, А20 – 67 (50-71) мм, MCF – 67 (50-72) мм, ML – 5% (0-15%) в тесте EXTEM. СТ – 243 (100-240) с, CFT – 62 (30-110) с, угол альфа – 77 (70-83)°, А10 – 62 (44-66) мм, А20 – 67 (50-71) мм, MCF – 68 (50-72) мм, ML – 1% (0-15%) в тесте INTEM.

В предоперационной гемостазиограмме обращала на себя внимание гиперфибриногенемия. Риск ТГВ в 4 раза выше у пациентов с уровнем ФГ более 5 г/л [11]. С учетом наличия полиморфизмов, ответственных за тромбофилию, уже можно заподозрить высокий риск ТЭО. «Глобальные» тесты до момента ТГВ не проводили, но с высокой долей вероятности можно предположить состояние тромботической готовности. Не ясно, играла ли какую-либо роль в тромботическом событии обнаруженная венозная аномалия (аплазия яремной вены справа). Сочетание факторов, таких как операционная травма, катетеризация подключичной вены, состояние тромботической готовности, привело к тромбозу подключичной вены и ТЭЛА. Доза дальтепарина натрия, назначенного в первые послеоперационные сутки, была недостаточной для профилактики тромботических осложнений. Дальнейшую терапию проводили под контролем глобальных тестов, поэтому была возможность оценить эффективность НМГ. Доза дальтепарина натрия была доведена до 25 000 МЕ/сут (эффективная, по данным теста тромбодинамики), тогда как расчетная доза составила 18 800 МЕ/сут (неэффективная, по данным теста тромбодинамики). ЦВК, установленный в бедренную вену, использовался в течение 84 дней без осложнений. Пациент выписан с клинико-рентгенологическим улучшением.

Пациент 2. Мужчина (38 лет, рост 182 см, масса тела 60 кг). Диагноз при поступлении. ФКТ верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), МЛУ. Пятиреберная ОПТП справа (2008 г.) и торакопластика слева (1995 г.). Вирусный гепатит С минимальной степени активности.

Противотуберкулезная терапия: протионамид 0,75 г; пиразинамид 1,5 г; левофлоксацин 0,5 г. Поступил в хирургическое отделение для оперативного лечения.

Предоперационная гемостазиограмма в норме. Установлен ЦВК в подключичную вену справа. Выполнена комбинированная резекция верхней доли и S₆ правого легкого. Интраоперационно повреждена верхняя полая вена, кровопотеря 2 780 мл (71% ОЦК), восполнена адекватно. В операционной после окончания оперативного вмешательства наложен пневмоперитонеум 1 200 мл. Пациент на ИВЛ переведен в отделение реанимации. Через 2 ч – цианоз и отечность шеи, верхней половины грудной клетки, левой верхней конечности. При пальпации рука теплая, артериальная пульсация на всех уровнях сохранена. Через 10 ч после окончания операции начата терапия дальтепаринем натрия 5 000 МЕ/сут, тренталом. В 1-е сут дренажные потери составили 1 200 мл серозно-геморрагического отделяемого.

На следующий день после операции выполнена экстубация трахеи. Отмечено постепенное увеличение отека шеи, лица, левой верхней конечности.

Коагулограмма: ПТИ – 75% (80-115), ПВ – 18,3 (12-15,1) с, АЧТВ – 33,5 (24-35) с, ФГ – 2,5 г/л (2-4 г/л), РФМК – 12 (3-4) мг %. СРБ – 67 мг/л. Тромбоциты – 192×10^9 /л, гемоглобин – 79 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л.

На основании клинической картины и УЗИ диагностирован тромбоз подключичной вены слева. Продолжена терапия НМГ и тренталом в прежней дозе.

На вторые послеоперационные сутки у пациента нарастала дыхательная недостаточность, отмечались эпизоды бронхоспазма, что на тот момент не было расценено как ТЭЛА. Коагулограмма: ПТИ – 103%, ПВ – 13,4 (12-15,1) с, АЧТВ – 31,7 (24-35) с, ФГ – 3,4 (2-4) г/л, РФМК – 22 (3-4) мг %. СРБ – 95 мг/л. Тромбоциты – 164×10^9 /л, гемоглобин – 65 г/л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}$ /л ($4-5 \times 10^{12}$ /л).

Продолжена терапия дальтепаринем натрия 10 000 МЕ/сут. Проведены плазмотрансфузия, трансфузия отмытых эритроцитов.

На 3-и сут отмечено резкое ухудшение состояния: нарушение сознания, брадиаритмия, падение артериального давления. Проведены реанимационные мероприятия в полном объеме, без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Патолого-анатомический диагноз основной: ФКТ правого легкого, каверна и очаги с признаками прогрессирования, очаги диссеминации в печени. Осложнения операции: ранение верхней полой вены. Тромбоз левой подключичной вены. ТЭЛА (тромбы в сосудах легкого).

В описываемом случае важную роль в развитии ТГВ сыграло сочетание следующих факторов: гиперфибриногенемия ФГ (7,4 г/л), установка перед оперативным вмешательством ЦВК на стороне операции [9], интраоперационное повреждение верхней полой вены с массивной кровопотерей, низкая доза НМГ (у пациента клиника тромбоза подключичной вены появилась через 2-3 ч после операции). Учитывая высокий темп дренажных потерь и их геморрагический характер, антикоагулянтная терапия была назначена через 10 ч после оперативного вмешательства, наложение пневмоперитонеума – сразу после окончания оперативного вмешательства, что привело к значимому повышению внутрибрюшного давления. В литературе достаточно примеров тромботических осложнений при лапароскопии, вызванных как замедлением венозного оттока вследствие повышения внутрибрюшного давления [5, 7], так и активацией системы гемостаза. У больных туберкулезом легких после операций резекционного плана пневмоперитонеум накладывается для уменьшения объема гемиторакса. При этом возрастает и внутригрудное давление, что приводит к замедлению кровотока в системе верхней полой вены.

Пациент 3. Мужчина (33 года, рост 184 см, масса тела 48,5 кг). Диагноз при поступлении: ФКТ легких в фазе инфильтрации и обсеменения. Клапанная бронхоблокация 6-го сегментарного бронха левого легкого (В₆) с 2014 г. Кровохарканье (октябрь

2014 г.). Семиреберная заднебоковая реторакотомия справа (2014 г.). МБТ(+), ШЛУ. Комбинированная резекция верхней доли и 6-го сегмента правого легкого (2013 г.) по поводу ФКТ. Пятиреберная ОПТП справа по поводу ФКТ (2011 г.). Хронический вирусный гепатит С минимальной активности. Синдром алкогольной и опиоидной зависимостей, ремиссия. Хроническая обструктивная болезнь легких 3-й ст., тяжелое течение. Хронический метатуберкулезный деформирующий бронхит средней степени тяжести, ремиссия.

Проводимая противотуберкулезная терапия: капреомицин 0,75 г; амоксиклав 2,0 г; кларитромицин 1,0 г; моксифлоксацин 0,4 г; ПАСК 8,0 г; теризидон 0,3 г; этамбутол 1,2 г.

04.03.2015 г. установлен катетер во внутреннюю яремную вену слева для проведения внутривенной химиотерапии. В гемостазиограмме: повышен ФГ – 6,0 (2-4) г/л, РФМК – 18 (3-4) мг %.

08.05.2015 г. появились жалобы на боль в затылочной области, болезненность по ходу кивательной мышцы, особенно при повороте головы вправо, отечность шеи. По УЗИ – тромбоз яремной вены слева. Справа аномалия внутренней яремной вены (вена тонкая, меньше артерии в диаметре). Гемостазиограмма (08.05.2015 г.) ПВ – 13 (10-15) с, АЧТВ – 33 (28-38) с, ФГ – 6,8 (2-4) г/л, РФМК – 18 (3-4) мг %, ТВ – 16 (16-21) с, АТIII – 90 (75-145)%, плазминоген – 112 (75-145)%, D-димеры – 1,64 (< 0,5) мг/мл, ПС(S) – 0,71 (> 0,8). Гипоагрегация тромбоцитов: АДФ – 41 (60-80)%; адреналин – 31 (68-88)%. Тромбоциты – 245×10^9 /л, гемоглобин – 127 г/л, эритроциты – $5,5 \times 10^{12}$ /л. ЦВК удален. Гиперкоагуляция по тесту тромбоэластографии: V – 37,5 мкм/мин; Tlag – 1 мин; Vi – 55,6 мкм/мин; Vst – 37,5; CS – 135; D – 31 632; Tsp – 26. Начата терапия: дальтепарин натрия 10 000 МЕ/сут, ибупрофен 600 мг/сут, детралекс. На следующие сутки снижение АТIII до 66%. По тесту тромбоэластографии сохраняется гиперкоагуляция. Под контролем теста тромбоэластографии доза дальтепарина натрия увеличена до 15 000 МЕ/сут, введен концентрат АТIII в дозе 500 ед. Достигнута нормокоагуляция: V – 22,3 мкм/мин; Tlag – 0,9 мин; Vi – 48,7 мкм/мин; Vst – 22,3; CS – 996; D – 25 830; Tsp – 0. Гемостазиограмма ПВ – 13 (9-14) с, АЧТВ – 33 (28-38) с, ФГ – 2,6 (2-4) г/л, РФМК – 4 (3-4) мг %, ТВ – 20,4 (16-21) с, АТIII – 84 (75-145)%, D-димеры – 0,5 (< 0,5) мг/мл. Нормоагрегация тромбоцитов: АДФ – 76 (60-80)%; адреналин – 78 (68-88)%. Тромбоциты – 229×10^9 /л, гемоглобин – 125 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л. Выявлены следующие генетические полиморфизмы: Grp1a (гетерозигота), Grp11a (гетерозигота), PAI 1 (гомозигота), MTHFR (гомозигота), MTRR (гетерозигота), FGB (фибриноген)-гетерозигота, что соответствует высокому

риску ТЭО (7 баллов). Динамика положительная, через 2 дня исчезли клинические признаки тромбоза внутренней яремной вены. Пациент находился на НМГ в течение 2 мес. до момента выписки.

В данном случае наблюдаем наличие нескольких факторов риска ТГВ, а именно: исходно повышены ФГ и РФМК; далее с помощью теста тромбоэластографии подтверждена гиперкоагуляция; присутствует катетер в центральной вене, определены генетические маркеры риска развития тромбоза. Обращает на себя внимание, что расчетная доза НМГ 10 000 МЕ/сут неэффективна, что потребовало введения АТIII и увеличения дозы дальтепарина натрия до 15 000 МЕ/сут. По данным УЗИ, как и в первом случае, наблюдается аномалия яремной вены справа, роль которой, как фактора риска тромбоза, неясна. Возможно, это приобретенная аномалия (сужение яремной вены справа), связанная с предшествующими оперативными вмешательствами.

Заключение

На основании наблюдений случаев тромботических событий у больных ФКТ легких можно предложить следующие подходы к ведению таких пациентов.

При наличии у пациентов отклонений от нормы в гемостазиограмме (повышенный уровень ФГ, РФМК, D-димеров) целесообразно провести дополнительное исследование с использованием теста тромбоэластографии как наиболее чувствительного к состоянию тромботической готовности и удобного для подбора дозы антикоагулянтов.

В случае планируемого оперативного вмешательства, особенно при наличии других факторов риска ТЭО, установка ЦВК в верхнюю полую вену со стороны операции может вызывать тромбогенные осложнения. Повторная объемная операция на той стороне грудной клетки, которая уже подвергалась хирургическому лечению, может явиться отягчающим фактором для установки ЦВК.

Наблюдения свидетельствуют о том, что при установке ЦВК у пациента с исходным состоянием тромботической готовности целесообразно назначить терапию НМГ до достижения нормокоагуляции по данным теста тромбоэластографии.

В случае дефицита времени (экстренная ситуация) катетеризация бедренной вены или установка ЦВК в яремную вену центральным доступом (под контролем ультразвука) с противоположной стороны от планируемого вмешательства может предотвращать ТЭО.

При наличии нескольких факторов риска ТЭО желательно отсрочить наложение пневмоперитонеума в раннем послеоперационном периоде до момента стабилизации состояния больного и подбора адекватной дозы НМГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайнулина М. С., Корнюшина Е. А., Бикмуллина Д. Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 1. – С. 18-30.
2. Ambrosetti M., Sarassi A., Viggiani P. et al. Частота тромбоэмболии у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 4. – С. 63-64.
3. Anderson F. A. Jr., H. Brownell Wheeler, Robert J. Goldberg physician practices in the prevention of venous thromboembolism // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 115, № 8. – P. 591-595.
4. Bozoky G., Ruby E., Goher I. et al. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis // Orv. Hetil. – 1997. – Vol. 138. – P. 1053-1056.
5. Catheline, Jean-Marc M.D.; Turner, Richard M.B., B.S.; Gaillard, Jean-Luc M.D.; Rizk, Nabil M.D.; Champault, Gérard M.D. Thromboembolism in Laparoscopic Surgery: Risk Factors and Preventive Measures // Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 1999. – № 9. – P. 135-139.
6. Goncalves I. M., Alves D. C., Carvalho A. et al. Tuberculosis and venous thromboembolism: a case series // Cases J. – 2009. – 2:9333. – <https://casesjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-1626-2-9333>
7. Holzheimer R. G. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism-case report and revive of the literature // Eur. J. Med. Research. – 2004. – № 9. – P. 417-422.
8. Mammen E. F. Pathogenesis of venous thrombosis // Chest. – 1992. – Vol. 102, № 6. – P. 640-644.
9. Ortega S., Vizcaino A., Aguirre I. B. et al. Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis // Ann. Med. Interna. – 1993. – Vol. 10, № 8. – P. 398-400.
10. Sarkar S., Saha K., Maikap M., Jash D. Deep vein thrombosis: A rare association with tuberculosis // J. Medicine. – 2012. – Vol. 13. – P. 106-108.
11. Sezer M., Öztürk A., Ilvan A. et al. The hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // Turk. J. Haematol. – 2001. – 18, № 2. – P. 95-100.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.

Яценко Андрей Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8 (383) 203-72-61.
E-mail: andryat@yandex.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

Филимонов Павел Николаевич

доктор медицинских наук, руководитель
лабораторно-экспериментального сектора.
Тел.: 8 (383) 203-86-75.
E-mail: pfilimonov@yandex.ru

REFERENCES

1. Zaynulina M.S., Korniyushina E.A., Bikmullina D.R. Thrombembolia: is it an etiologic factor or pathogenic aspect of the complicated course of pregnancy? *Journal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay*, 2010, vol. LIX, no. 1. pp. 18-30. (In Russ.)
2. Ambrosetti M., Sarassi A., Viggiani P. et al. Chastota tromboembolii u bolnykh tuberkulezom legkikh. [Frequency of thrombembolia in pulmonary tuberculosis patients]. *Probl. Tub.*, 2006, no. 4, pp. 63-64. (In Russ.)
3. Anderson F.A.Jr., H. Brownell Wheeler, Robert J. Goldberg physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.*, 1991, vol. 115, no. 8, pp. 591-595.
4. Bozoky G., Ruby E., Goher I. et al. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis. *Orv. Hetil.*, 1997, vol. 138. pp. 1053-1056.
5. Catheline, Jean-Marc M.D.; Turner, Richard M.B., B.S.; Gaillard, Jean-Luc M.D.; Rizk, Nabil M.D.; Champault, Gérard M.D. Thromboembolism in Laparoscopic Surgery: Risk Factors and Preventive Measures. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 1999, no. 9, pp. 135-139.
6. Goncalves I.M., Alves D.C., Carvalho A. et al. Tuberculosis and venous thromboembolism: a case series. *Cases J.*, 2009, 2:9333, <https://casesjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-1626-2-9333>
7. Holzheimer R.G. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism-case report and revive of the literature. *Eur. J. Med. Research*, 2004, no. 9, pp. 417-422.
8. Mammen E.F. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*, 1992, vol. 102, no. 6, pp. 640-644.
9. Ortega S., Vizcaino A., Aguirre I. B. et al. Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis. *Ann. Med. Interna.*, 1993, vol. 10, no. 8, pp. 398-400.
10. Sarkar S., Saha K., Maikap M., Jash D. Deep vein thrombosis: A rare association with tuberculosis. *J. Medicine*, 2012, vol. 103, pp. 106-108.
11. Sezer M., Öztürk A., Ilvan A. et al. The hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Turk. J. Haematol.*, 2001, 18, no. 2, pp. 95-100.

FOR CORRESPONDENCE

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.

Andrey A. Yatsenko

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Phone: +7 (383) 203-72-61.
Email: andryat@yandex.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research
Phone: +7 (383) 203-83-58.
Email: tipetrenko@gmail.com

Pavel N. Filimonov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Laboratory Experimental Sector.
Phone: +7 (383) 203-86-75.
Email: pfilimonov@yandex.ru

Поступила 26.01.2017

Submitted as of 26.01.2017