

## ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Д.В. Плоткин<sup>1,2</sup>, А.И. Титомер<sup>1</sup>, М.Н. Решетников<sup>1,3</sup>, И.В. Счастливец<sup>2</sup>, Е.О. Лошкарева<sup>2</sup>, Д.А. Иванова<sup>1,2</sup>, М.В. Сеницын<sup>1,2,3</sup>, Е.М. Богородская<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий не теряют статуса важной медико-социальной проблемы. Ежегодно в России от ВТЭО умирает около 300 тысяч человек. Другой не менее значимой проблемой для нашей страны является туберкулез. Очевидно, что туберкулез, одна из самых распространенных тяжелых инфекций в мире, чаще всего протекает как хроническое заболевание и может индуцировать ВТЭО за счет множества синергично действующих факторов. Опубликованные ранее исследования изучали связь между туберкулезом и ВТЭО, основываясь на данных, полученных из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом и низкой распространенностью венозных тромбозов. Анализ литературы показал, что туберкулезное воспаление определяет все три взаимосвязанных между собой компонента вирховской триады: воспалительное повреждение эндотелия, венозный стаз и гиперкоагуляцию. Схемы лечения болезни с включением рифампицина также способствуют развитию ВТЭО из-за выраженных прокоагулянтных свойств препарата. Другим важным агентом, потенцирующим гиперкоагуляцию, является вирус иммунодефицита человека, поражающий эндотелий и иммунокомпетентные клетки. Согласно эпидемиологическим данным, ВИЧ-инфекция связана с повышением риска ВТЭО в 2–10 раз по сравнению с общей популяцией того же возраста. В этом контексте можно рассматривать туберкулез и коинфекцию ВИЧ/ТБ как большой обратимый фактор риска развития ВТЭО и включать его в прогностические шкалы оценки риска возникновения острых венозных тромбозов и эмболий.*

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, легочная тромбоэмболия, туберкулез, ВИЧ-инфекция

## VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND TUBERCULOSIS: IS THERE AN INTERACTION?

D.V. Plotkin<sup>1,2</sup>, A.I. Titomer<sup>1</sup>, M.N. Reshetnikov<sup>1,3</sup>, I.V. Schastlivcev<sup>2</sup>, E.O. Loshkareva<sup>2</sup>, D.A. Ivanova<sup>1,2</sup>, M.V. Sinitsyn<sup>1,2,3</sup>, E.M. Bogorodskaya<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

*Venous thromboembolic complications (VTEC) haven't lost their status as an important medical and social problem for many decades. There are about 300 thousand people die from VTEC in Russia every year. Another significant problem for our country is tuberculosis. Tuberculosis is one of the most common severe infections in the world, most often occurs as a chronic disease and can induce VTEC due to a variety of synergistically acting factors. Previously published studies examined the interaction between tuberculosis and VTEC, but they were based on the data obtained from countries with a high incidence of tuberculosis and a low prevalence of venous thrombosis. An analysis of the literature has shown that tuberculous inflammation determines all three interrelated components of the Virchow's triad: endothelium inflammatory damage, venous stasis and hypercoagulability. In addition, treatment regimens for the disease with the inclusion of rifampicin also contribute to the development of VTEC due to the pronounced procoagulant properties of the drug. Another equally important agent that potentiates hypercoagulation is the HIV virus, which affects the endothelium and immunocompetent cells. Currently available epidemiological data indicate that HIV infection is associated with an increased risk of VTEC in 2-10 times compared to the general population of the same age. In this context, tuberculosis and HIV/TB co-infection can be considered as a large reversible risk factor for the development of VTEC and included in the prognostic risk assessment scales for acute venous thrombosis and embolism.*

**Key words:** venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, tuberculosis, HIV infection

## Введение

Туберкулез и венозные тромбоэмболические осложнения – две глобальные проблемы современного здравоохранения, которым уделяется значительное внимание как в научной литературе, так и в практических рекомендациях для клинического применения. На фоне снижения основных показателей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации до 33,5 случая на 100 000 человек в год (2021) смертность от этой инфекции продолжает оставаться относительно высокой (3,9–4,3 на 100 000 населения в год, 2021 г.) [1]. Причины летальных исходов у больных туберкулезом на протяжении многих лет остаются неизменными, что непосредственно связано с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, наркоманией, сочетанной ВИЧ-инфекцией, низкой приверженностью к терапии, генерализацией туберкулеза при иммунодефицитных состояниях, лекарственной устойчивостью возбудителя, широким спектром коморбидных заболеваний (онкологических, эндокринных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых) [2]. Однако связь туберкулеза и венозных тромбоэмболических событий по-прежнему остается малоизученным фактором, влияющим как на течение основного заболевания, так и на его танатогенез. Действительно, как может повлиять хроническая инфекция на процессы тромбообразования? Данный обзор служит попыткой найти ответ на этот вопрос.

**Современные представления об эпидемиологии и патогенезе венозных тромбоэмболических осложнений.** Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), широко распространены в европейской и североамериканской популяции и являются причиной смерти до 300–600 тысяч человек ежегодно [3]. Из этих смертей только 7% случаев ВТЭО диагностируются прижизненно, 34% представляют собой первично фатальную легочную эмболию, а 59% являются следствием недогностированной ТЭЛА [3, 4].

Современные представления о механизмах развития венозного тромбоза во многом сформировались благодаря работам австрийского патолога R. Virchow (1856), который в середине XIX века сформулировал концепцию патогенетической триады: венозный стаз, гиперкоагуляция и повреждение сосудистой стенки [5, 6]. Считается, что острый венозный тромбоз является многофакторным заболеванием при отсутствии единой этиологической причины. Выделяют врожденные и приобретенные факторы риска, укладывающиеся в концепцию вирховской триады, которые в разной степени повышают вероятность возникновения острого венозного тромбоза, действуя как индивидуально, так и синергично (таблица 1) [6].

Венозный стаз определяется как снижение линейной и объемной скорости кровотока в определенных сосудистых резервуарах, наиболее значимыми из которых являются

собственные вены и синусы икроножной и камбаловидной мышц, а также надклапанные пространства бедренной вены [7]. Опорожнение этих зон стагнации крови критическим образом зависит от мышечных сокращений, что и определяет развитие ВТЭО у маломобильных пациентов в стационарах и лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, а также в ситуациях вынужденной длительной гиподинамии (авиаперелет, иммобилизация конечности и др.) [8,9]. Глубокие вены голени, в особенности суральные, максимально расширяются во время хирургических вмешательств под общим обезболиванием, что позволяет отнести хирургическую операцию к факторам риска ВТЭО [10].

Другим не менее значимым фактором развития острых венозных тромбозов является повреждение сосудистой стенки. В его генезе огромное значение, кроме механического воздействия на структуру сосуда (инъекционные иглы, катетеры, опухолевая инвазия и др.), уделяют эндотелиальной дисфункции. Под этим термином понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [11]. Основной причиной эндотелиальной дисфункции служит воздействие на клетки гипоксии, оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, микробных токсинов, иммунологических агентов, а также механических факторов [12, 13]. Результатом таких воздействий является полярная смена профиля секретируемых веществ: вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, антикоагулянты и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии [6]. На поверхности эндотелия происходит экспрессия молекул адгезии (преимущественно молекул клеточной адгезии ICAM, фактора Von Willebrand (vWF) и P-селектина), что приводит к активации лейкоцитов и тромбоцитов, имеющих на своей поверхности рецептор PSGL-1 [14–16]. Ключевым для инициации тромбообразования является тканевый фактор (TF) на поверхности моноцитов и тромбоцитов, на долю которых приходится до 60% всех клеток формирующегося тромба [14].

Третьим компонентом вирховской триады служит гиперкоагуляция, как физиологическая, так и патологическая. Под физиологической гиперкоагуляцией в настоящее время понимают повышение свертывающей способности крови на фоне кровотока, беременности, а также хирургического вмешательства [6]. Патологическая гиперкоагуляция может быть обусловлена такими факторами, как прием гормональных контрацептивов, онкологическое заболевание, наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром и др. В таблице 2 представлены наиболее значимые факторы, влияющие на развитие гиперкоагуляции.

Таблица 1. Врожденные и приобретенные факторы риска ВТЭО

Table 1. Congenital and acquired risk factors for VTEC

Врожденные факторы риска ВТЭО Congenital VTEC risk factors	Механизм воздействия Mechanism of action	Повышение риска ВТЭО, в x раз Increased risk of VTEC, in x once	Приобретенные факторы риска ВТЭО Acquired VTEC Risk Factors	Механизм воздействия Mechanism of action	Повышение риска ВТЭО, в x раз Increased risk of VTEC, in x once
Расовая принадлежность Race	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–3	Установка венозных катетеров, внутривенные инъекции Installation of venous catheters, intravenous injections	Механические повреждения эндотелия Mechanical damage to the endothelium	> 12
Мужской пол Male gender	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2	Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия, венозный стаз Hypercoagulation, endothelial damage, venous stasis	4–6
Возраст старше 40 лет Age 40 years old	Повреждение эндотелия	1,5–3	Скелетная травма Скелетная травма	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия, венозный стаз Hypercoagulation, endothelial damage, venous stasis	20
Группы крови А, В и АВ Blood groups A, B and AB	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2	Иммобилизация Immobilization	Венозный стаз Venous stasis	2–4
Гетерозиготный полиморфизм фактора свертывания V по типу Leiden Heterozygous polymorphism of coagulation factor V by type Leiden	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–8	Путешествия или авиаперелеты на длинные расстояния Long-distance travel or air travel	Венозный стаз Venous stasis	2–3
Мутация гена протромбина 20210А Mutation of the prothrombin 20210A gene	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–8	Варикозная болезнь вен нижних конечностей Varicose veins of the lower extremities	Венозный стаз, повреждение эндотелия Venous stasis, endothelial damage	4
Гомозиготная мутация в гене фактора Leiden Homozygous mutation in the Leiden factor gene	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	> 10	Комбинированные оральные контрацептивы и гормональная терапия, беременность и роды Combined oral contraceptives and hormone therapy, pregnancy and childbirth	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	3–4
Дефицит антитромбина, протеина С и/или протеина S Deficiency of antithrombin, protein C and/or protein S	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	> 10	Злокачественные новообразования вне химиотерапии Malignant neoplasms outside of chemotherapy	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	4–7
Семейный анамнез ВТЭО для последующих поколений Family history of VTEC for future generations	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	3	Злокачественные новообразования при использовании химиотерапии Malignant neoplasms when using chemotherapy	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	7–10
Ожирение Fatness	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия Hypercoagulation, endothelial damage	3–4	Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	6–10

Таблица 2. Наиболее значимые факторы и механизмы гиперкоагуляции

Table 2. The most significant factors and mechanisms of hypercoagulation

Фактор • Factor	Гиперкоагуляционный механизм Hypercoagulation mechanism	Маркеры • Markers
Хирургическая операция Surgical operation	Повышение концентрации активных факторов свертывания (IX, X, XI, XII). Снижение активности факторов фибринолитической системы Increased concentration of active coagulation factors (IX, X, XI, XII). Decreased activity of fibrinolytic system factors	Повышение концентрации: D-димера, фрагментов протромбина Снижение активности: антитромбина-3, тканевого активатора плазминогена Increased concentration: D-dimer, prothrombin fragments Decreased activity of: antithrombin-3, tissue plasminogen activator
Беременность или прием гормональных контрацептивов Pregnancy or taking hormonal contraceptives	Повышение концентрации всех активных факторов свертывания (кроме XI), для предотвращения родовой кровопотери. Подавление системы фибринолиза Тромбоцитопения, повышение активности тромбоцитов Increasing the concentration of all active coagulation factors (except XI) to prevent birth blood loss. Suppression of the fibrinolysis system Thrombocytopenia, increased platelet activity	Снижение МНО Рост концентрации D-димера Увеличение уровня фибриногена Снижение уровня свободных протеинов S и C Тромбоцитопения Decrease in INR An increase in the concentration of D-dimer and an increase in the level of fibrinogen Decreased levels of free proteins S and C Thrombocytopenia
Гипергомоцистеинемия (генетические дефекты ферментов фолатного цикла, недостаточность фолиевой кислоты, витаминов B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> ) Hyperhomocysteinemia (genetic defects of folate cycle enzymes, deficiency of folic acid, vitamins B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> )	Активация синтеза метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящий к экспрессии молекул клеточной адгезии. Ингибирование фибринолиза Активация коагуляции (усиление экспрессии тканевого фактора) Activation of methylenetetrahydrofolate reductase synthesis, leading to the expression of cell adhesion molecules Inhibition of fibrinolysis Activation of coagulation (increased expression of tissue factor)	Повышение уровня тромбина Снижение уровня протеина C Increased thrombin levels Decrease in protein C levels
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и др. ингибируют активацию протеина C, угнетают функции антитромбина-3 и систему фибринолиза (снижение функции тканевого активатора плазминогена), увеличивают экспрессию тканевого фактора моноцитами, эндотелиоцитами, увеличивают продукцию тромбоксана и агрегацию тромбоцитов Lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, etc. inhibit the activation of protein C, inhibit the functions of antithrombin-3 and the fibrinolysis system (decrease in the function of tissue plasminogen activator), increase the expression of tissue factor by monocytes, endotheliocytes, increase the production of thromboxane and platelet aggregation	Снижение уровня протеина C Волчаночный антикоагулянт Антитела к кардиолипину Decrease in protein C levels Lupus anticoagulant Antibodies to cardiolipin
Злокачественная опухоль Malignant tumor	Активация лейкоцитов с последующим формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), продукция микрочастиц, несущих тканевый фактор и молекулы межклеточной адгезии, синтез цитокинов и медиаторов воспаления Activation of leukocytes with subsequent formation of neutrophil extracellular traps (NETs), production of microparticles carrying tissue factor and intercellular adhesion molecules, synthesis of cytokines and inflammatory mediators	Повышение уровня микрочастиц, несущих тканевый фактор An increase in the level of microparticles carrying a tissue factor
Врожденный дефицит антитромбина-3, протеинов C и S, мутация V фактора свертывания типа Leiden и мутация гена протромбина G20210A Congenital deficiency of antithrombin-3, proteins C and S, Leiden type V coagulation factor mutation and G20210A prothrombin gene mutation	Врожденная резистентность V фактора к активированному протеину C Избыточный синтез структурно-нормального протромбина Congenital resistance of V factor to activated protein C Excessive synthesis of structurally normal prothrombin	Изменения вязко-эластических свойств сгустка в тромбоэластограмме, повышение концентрации: D-димера и протромбина Changes in the viscoelastic properties of the clot in the thromboelastogram, increased concentration: D-dimer and prothrombin



**«Клеточная теория» гемостаза**

Понимание патологических процессов, лежащих в основе ВТЭО, неразрывно связано с концепцией нормального физиологического свертывания крови. На протяжении многих лет ведущей теорией гемостаза была «каскадная модель», которая хорошо объясняла явления, происходящие во время свертывания крови *in vitro*. К сожалению, она показала свою несостоятельность в оценке процессов, происходящих *in vivo*. Недостатком «каскадной модели» оказалась невозможность проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности TF, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Напротив, разработанная в 2001 году «клеточная теория» гемостаза учитывает не только происходящие в процессе коагуляции взаимодействия плазменных факторов свертывания, но и стратегическую роль тромбоцитов в образовании сгустка. В основе «клеточной теории» лежит четырехступенчатый каскад реакций: инициация, амплификация, пропация и терминация [17,18].

Основная функция в запуске реакций отводится TF, который синтезируется лейкоцитами, тромбоцитами, фибробластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками и экспрессируется на их поверхности. Фаза инициации в поврежденном сосуде начинается с образования комплекса TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup> в результате контакта крови с клетками, несущими на своей мембране TF. Образовавшийся комплекс активирует IX и X факторы свертывания; активированный Xa фактор стимулирует активность V фактора с образованием комплекса Va-Xa-Ca<sup>2+</sup>. Последний катализирует превращение протромбина в тромбин, и цикл переходит в фазу амплификации (рис. 1) [17, 18].

Дальнейшие события происходят на поверхности тромбоцитов, привлеченных в зону повреждения под влиянием образовавшегося тромбина и фактора Von Willebrand (vWF). Последний играет важнейшую роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбин активирует V и XI факторы, а также комплекс VIII-vWF, которые в дальнейшем участвуют в образовании теназных и протромбиназных комплексов [19]. Активированный VIIIa фактор при участии фосфолипидов и Ca<sup>2+</sup> образует комплекс с IXa-фактором. Образованный комплекс, также называемый теназой, способен активировать X фактор [20]. Под влиянием теназы скорость накопления Xa фактора увеличивается в 100 раз.

Фаза амплификации заканчивается образованием соединения Xa-Ca<sup>2+</sup>-Va, которое в англоязычных источниках более известно как протромбиназа. Протромбиназа катализирует образования огромного количества тромбина. Данное явление получило в зарубежной литературе название «тромбинового взрыва» [20]. Образовавшийся тромбин активирует фибриноген, способствуя его превращению в фибрин-мономер, с образованием которого процесс переходит в стадию пропации. Под влиянием тромбина также происходит активация XIII фактора (фибринстабилизирующего фактора), который регулирует образование изопептидных связей между цепями фибрина, чем повышает механическую стабильность сгустка [21].

Таким образом, современное представление об инициации тромбообразования многогранно и в кратком виде заключается в следующем. В зоне венозного стаза и функционального повреждения эндотелиальных клеток образуются скопления лейкоцитов, тромбоцитов, факторов свертывания и микро-

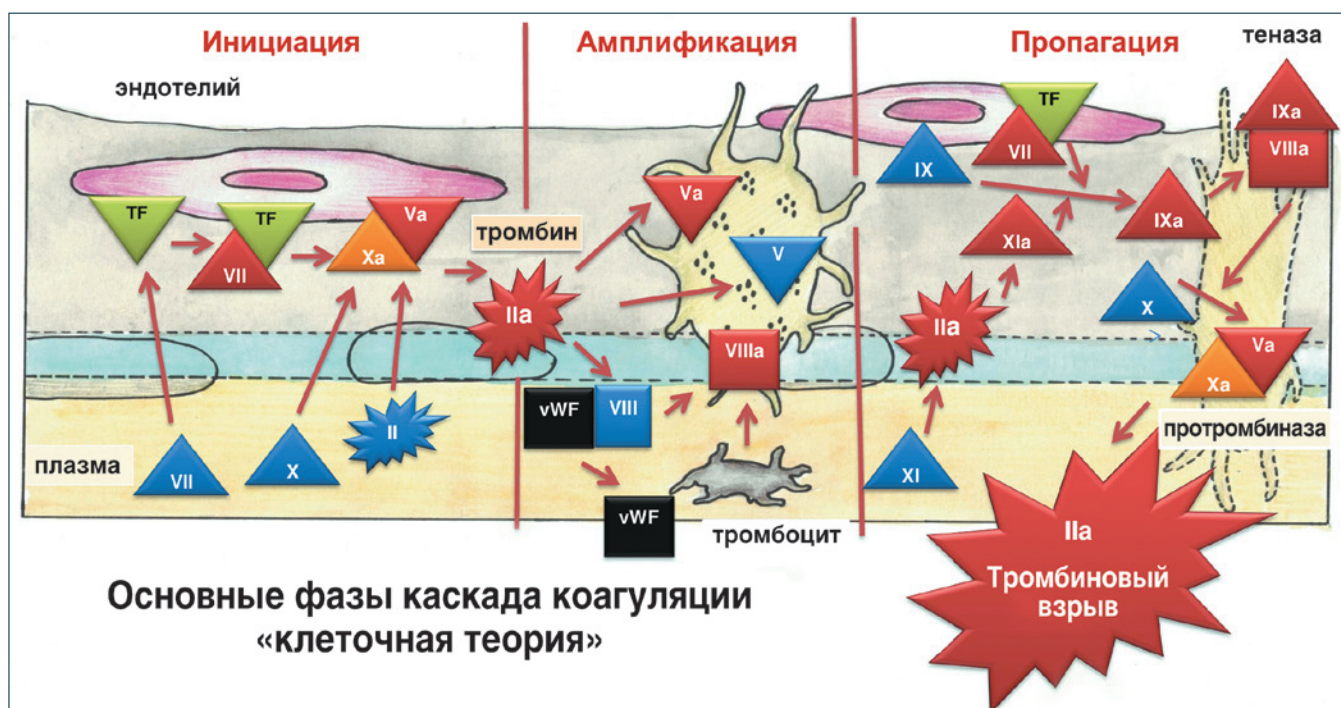


Рис. 1. Схема каскада коагуляции (клеточная теория)

Fig. 1. Diagram of the coagulation cascade (cellular theory)

Tuberculosis and socially significant diseases • 2023. – Vol. 11 – # 4 (44)

частиц. Поврежденный эндотелий в зоне стагнации венозного кровотока продуцирует ТФ и микрочастицы (в том числе онкогенные), которые привлекают в зону тромбоза дополнительные тромбоциты и иммунокомпетентные клетки. Под влиянием vWF на поверхности тромбоцитов запускается каскадная активация факторов свертывания, что влечет за собой «взрывную» генерацию тромбина. Описанная цепь событий приводит к формированию нитей фибрина, замуровывающих заинтересованные клетки, физиологические антикоагулянты и факторы фибринолиза внутри сгустка, что создает основу для будущей реканализации сосуда [6].

Предотвратить образование тромба в зоне неповрежденного эндотелия, а также вовремя остановить процесс коагуляции помогает противосвертывающая система, компоненты которой находятся в динамическом равновесии с факторами свертывания крови. Именно действие антитромбина III и TFPI (ингибитор тканевого фактора), протеина С, его кофактора и протеина S определяет фазу терминации, события которой происходят параллельно во времени и пространстве с тремя описанными выше фазами [18]. Основные факторы антикоагулянтной системы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные факторы противосвертывающей системы

Table 3. The main factors of the anticoagulation system

Фактор • Factor	Механизм воздействия Mechanism of action
TFPI (ингибитор тканевого фактора) TFPI (Tissue Factor Inhibitor)	Образование комплекса Xa-VIIIa-TF-TFPI с инаktivацией факторов свертывания Formation of the Xa-VIIIa-TF-TFPI complex with inactivation of coagulation factors
Антитромбин III Антитромбин III	Инаktivация тромбина путем образования неактивного комплекса антитромбин III-тромбин Inactivation of thrombin by formation of an inactive antithrombin III-thrombin complex
Протеин С Protein C	Инаktivация Va и VIIIa факторов Inactivation of Va and VIIIa factors
Протеин S Protein S	Инаktivация Va и VIIIa факторов Inactivation of Va and VIIIa factors

**Туберкулез и тромбоэмболические осложнения.** В течение длительного времени связь между хроническими инфекционными процессами и ВТЭО рассматривалась как случайное явление; обсуждались отдельные наблюдения ТГВ и ТЭЛА при генерализованном туберкулезе [22, 23]. При этом уже в 1948 году сообщалось о случаях тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у больных туберкулезом без сопутствующих нарушений свертываемости крови [24]. В дальнейшем было отмечено, что по результатам аутопсий и скрининговых ультразвуковых исследований ВТЭО встречаются у пациентов фтизиатрических клиник Европы, Северной Америки и Ближнего Востока с достаточно высокой частотой – от 2,0 до 3,5% [25, 26]. Напротив, в странах Азии случаи ВТЭО при туберкуле-

зе регистрировались значительно реже, примерно с частотой 0,60–0,95% [27, 28]. Несмотря на высокую заболеваемость туберкулезом среди жителей азиатского региона, данный феномен объясняется этническими, генетически-детерминированными особенностями жителей Центральной и Юго-Восточной Азии, определяющими низкую распространенность ВТЭО [29]. По данным метаанализа Dentan C. et al. (2014), госпитальная смертность пациентов с активным туберкулезом и ВТЭО (15%) была в 5 раз выше, чем смертность среди больных туберкулезом без ВТЭО (2,7%) или больных общесоматических стационаров с ВТЭО (2,5%) ( $p < 0,001$ ) [30].). В модели многофакторного анализа взрослые с активным туберкулезом имели больший риск ВТЭО, чем пациенты без туберкулеза (OR 1,55 [95% ДИ 1,23–1,97],  $p < 0,001$ ); данный показатель приближался к таковому для взаимосвязи ВТЭО и злокачественных новообразований [30].

Согласно данным ряда исследований, туберкулез как хроническая инфекция является прокоагулянтным патологическим состоянием за счет синергичного действия нескольких факторов, действующих на механизмы коагуляционного равновесия [31]. По мнению Turken O. et al. (2002), это проявляется повышением уровня фибриногена и фактора VIII в плазме крови, а также снижением синтеза антитромбина III и ингибированием протеина С [32]. В другом наблюдении показано, что при активном туберкулезе в крови пациентов часто обнаруживают антифосфолипидные антитела, которые ингибируют активацию протеинов S и C, угнетают функции антитромбина III и систему фибринолиза (снижение функции тканевого активатора плазминогена), увеличивают экспрессию ТФ на иммунных клетках и повышают агрегацию тромбоцитов (за счет активного синтеза тромбоксанов) [33–35]. По всей вероятности, данные процессы связаны с высокой цитокиновой активностью при туберкулезе, которая приводит к эндотелиальной дисфункции. Действительно, еще в 1991 году в исследовании японских ученых выявлена высокая продукция интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) моноцитами пациентов с активным туберкулезом разных локализаций [36]. Кроме того, важную роль может играть стимуляция экспрессии тканевого фактора (основного пускового фактора тромбообразования) микобактериями туберкулеза [37].

Больные туберкулезом часто страдают дефицитом массы тела и гиподинамией вследствие различных причин: интоксикации и слабости, оперативных вмешательств, длительного нахождения в палатах интенсивной терапии, гипотрофии скелетных мышц [38]. Совокупность перечисленных факторов создает предпосылки для возникновения венозного стаза в глубоких венах нижних конечностей. Таким образом, туберкулезное воспаление определяет все три взаимосвязанных между собой компонента вирховской триады: воспалительное повреждение эндотелия, венозный стаз и гиперкоагуляцию.

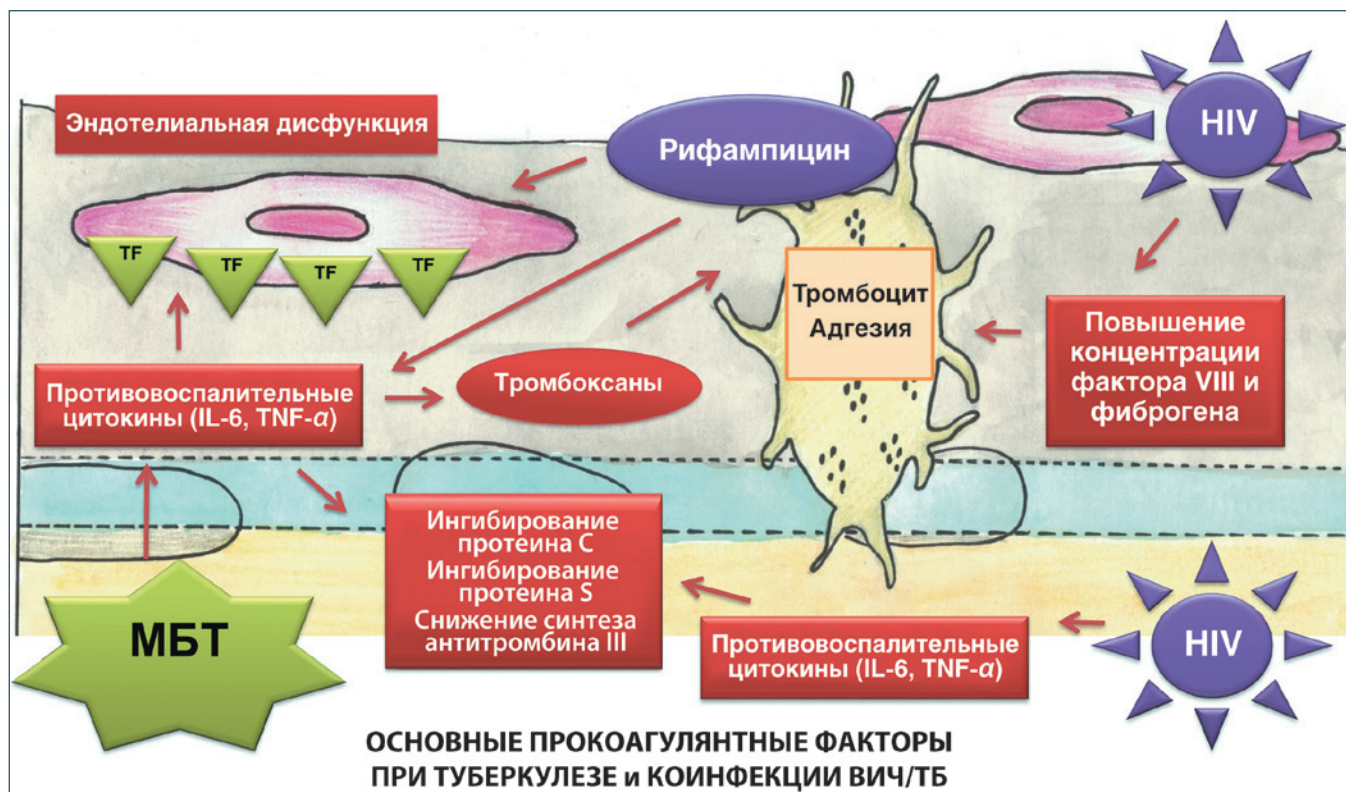


Рис. 2. Схема прокоагулянтной активности при туберкулезе

Fig. 2. Scheme of procoagulant activity in tuberculosis

**Рифампицин и тромбоемболические осложнения.** Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком класса ингибиторов РНК-полимеразы и до сих пор остается одним из самых действенных средств для лечения микобактериальных инфекций (туберкулеза, нетуберкулезных микобактериозов и лепры) [39]. Впервые о связи терапии рифампицином и возникновения ТГВ с легочной эмболией сообщил N.W. White (1989): ВТЭО осложняли течение туберкулеза у 3,45% пациентов, причем использование в схемах терапии рифампицина увеличивало относительный риск венозного тромбоза в 4,74 (95% ДИ 2,9–7,9) раза [40]. Механизм тромбогенного действия препарата до настоящего времени не изучен; предполагается, что он основан на гепатотоксическом эффекте за счет снижения выработки и увеличения клиренса антикоагулянтных печеночных белков [41]. Иммуноаллергическая реакция, вызываемая рифампицином, может активировать процесс коагуляции и инициировать ДВС-синдром: вероятно, рифампицин как антиген связывается с тромбоцитами и эритроцитами, образуя высокоактивные иммунные комплексы, индуцирующие процессы эндотелиальной дисфункции за счет повышенной экспрессии TF [42]. Нарушения синтеза белков свертывающего каскада и противосвертывающей системы также возможны при синергичном действии гепатотоксичных препаратов: рифампицина, изониазида и пиразинамида [39, 43]. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, одновременное применение рифам-

пицина в результате фармакокинетических взаимодействий приводит к резкому снижению антикоагулянтного эффекта препаратов и провокации тромбозов.

**ВИЧ-инфекция и тромбоемболические осложнения.** Благодаря широкому применению антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция перешла из острой формы со смертельным исходом в хроническое, длительно текущее заболевание. Таким образом, стареющая популяция людей, живущих с ВИЧ, продолжает расширяться, что, по мнению некоторых экспертов, увеличивает когорту лиц, страдающих сосудистыми заболеваниями, в том числе ВТЭО [44]. ВИЧ-инфекция признана протромботическим заболеванием, при этом частота ВТЭО среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 0,19 до 7,63% в год [45]. Впервые о взаимосвязи ВИЧ-инфекции и ВТЭО было сообщено К. Hassell et al. в 1994 году: частота ТГВ среди ВИЧ-инфицированных пациентов окружного госпиталя в Денвере достигала 18%, причем исследователи связывали этот феномен с выявленным дефицитом протеина S и антифосфолипидных антител [46]. Снижение концентрации протеина S у лиц, живущих с ВИЧ в последующем было доказано в сериях работ американских и голландских ученых, при этом наблюдалась отчетливая корреляция с повышением концентрации фактора VIII и фибриногена в плазме крови [47,48]. Предполагается, что синтез протеина S в эндотелиальных клетках, гепатоцитах и мегакариоцитах подавляется за счет активности TNF-альфа и/или под действием самого ВИЧ [49,50].



Исследовательская группа N. Funderburg et al. (2010) выявила значительно более высокую частоту обнаружения моноцитов, экспрессирующих TF, в образцах свежей крови ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с образцами контрольной группы (без ВИЧ-инфекции). Предположительно, при хронической ВИЧ-инфекции различные лиганды бактериальных Toll-подобных рецепторов транслоцируются через поврежденную кишечную стенку и стимулируют иммунную активацию (в дополнение к репликации ВИЧ) и экспрессию TF моноцитами [51]. Повышенная экспрессия TF при ВИЧ-инфекции косвенно подтверждается высокими уровнями D-димеров в плазме и корреляцией между экспрессией TF и уровнями D-димера. Репликация ВИЧ, системная транслокация микробных продуктов из поврежденного кишечника и последующая иммунная активация способствуют прокоагулянтному состоянию у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Изменения системы гемостаза в сторону прокоагулянтной активности ассоциированы с выраженностью иммуносупрессии, определяемой количеством CD<sup>4+</sup> лимфоцитов [52]. Так, S. Feffer et al. обнаружили статистически значимую разницу в уровне D-димера, протеинов С и S, антигенов к протеинам С и S и фактора Von Willebrand у лиц с уровнем CD<sup>4+</sup> ниже 200 клеток/мкл и выше 400, что позволило говорить о склонности к тромбообразованию у ВИЧ-инфицированных пациентов с глубокой иммуносупрессией [53]. Причина взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием ВТЭО еще окончательно не выяснена; по-видимому, она носит мультимодальный характер, при этом задействованы все три звена вирховской триады. Так, например, доказано, что вирус первично инфицирует эндотелиальные клетки, что приводит к повышению концентрации в плазме крови таких факторов развития эндотелиальной

дисфункции, как тромбомодулин, фактор Von Willebrand и E-селектин [54]. Концентрация этих факторов повышается более чем на 60% и находится в обратной пропорции с количеством CD<sup>4+</sup> лимфоцитов, то есть напрямую зависит от наличия и эффективности антиретровирусной терапии [55].

Имеющиеся данные свидетельствуют об увеличении риска ВТЭО в 2–10 раз у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией того же возраста [53,55]. Наиболее сильную связь с ВТЭО при ВИЧ-инфекции продемонстрировали такие факторы, как низкое количество CD<sup>4+</sup> лимфоцитов, дефицит протеина S и дефицит протеина C. Некоторые факторы остаются спорными, например, терапия ингибиторами протеаз, наличие активных оппортунистических инфекций, выявление антифосфолипидных антител, включая антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт.

### Заключение

Степень и механизмы влияния тяжелых острых инфекций на риск венозных тромбоэмболических осложнений хорошо изучены. Роль хронических инфекций, таких как туберкулез и коинфекция ВИЧ/ТБ, в развитии острых венозных тромбозов не определена. В обзоре показано, что специфическое воспаление, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса, является пусковым механизмом активации различных прокоагулянтных факторов. В этом контексте можно рассматривать туберкулез и коинфекцию ВИЧ/ТБ как отдельные обратимые факторы риска развития ВТЭО и включать их в прогностические шкалы для оценки риска острых венозных тромбозов и эмболий.

### Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т. 100. – № 3. – С. 6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Животовский Б.Г., Кудряшова В.В. Причины смерти больных туберкулезом в современных условиях // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 101-103.
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. – Vol. 98. – № 4. – С. 756-764.
4. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern // *Am J Prev Med.* – 2010. – Vol. 38. – № 4 Suppl. – S495-S501. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.12.017.
5. Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefäßenzündung und Septische Infektion, in *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* – 1856. – Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
6. Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // *Флебология*. – 2019 – Т. 13. – № 3. – С. 227-235. DOI: 10.17116/flebo201913031227.
7. Лаберко Л.А., Родоман Г.В., Баринов В.Е., Лобастов К.В. Эпидемиология венозных тромбозов у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации тромботического процесса // *Хирургия*. – Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 6. – С. 38-43.
8. Mclachlin A.D., Mclachlin J.A., Jory T.A., Rawling E.G. Venous stasis in the lower extremities // *Ann Surg.* – 1960. – Vol. 152. – № 4. – Pp. 678-685. DOI: 0.1097/00000658-196010000-00011.
9. Nicolaidis A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Spindler J. Soleal veins and stasis during operation // *Br J Surg.* – 1972. – Vol. 59. – № 4. – P. 304.



10. Coleridge Smith P.D., Hasty J.H., Scurr J.H. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf // *Br J Surg.* – 1991. – Vol. 78. – № 6. – Pp. 724-726. DOI:10.1002/bjs.1800780628.
11. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 19-27. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
12. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int J Biol Sci.* – 2013. – Vol. 9. – № 10. – С. 1057-1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
13. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Annu Rev Med.* – 1996. – Vol. 47. – Pp. 315-331. DOI: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
14. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов // *Флебология.* – 2023. – Т. 17. – № 3. – С.152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
15. Kumar N.G., Clark A., Roztocil E., et al. Fibrinolytic activity of endothelial cells from different venous beds // *J Surg Res.* – 2015. – Vol. 194. – № 1. – P. 297-303. DOI: 10.1016/j.jss.2014.09.028.
16. Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Role of selectins and fibrinolysis in VTE // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 123, Suppl 4. – Pp. S35-S40. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70141-0.
17. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. A cell-based model of hemostasis // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – № 6. – Pp. 958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947.
18. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // *Медицинский совет.* – 2019. – Т. 16. – С. 72-77. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
19. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 1996; 7 (4): 459-464. DOI: 10.1097/00001721-199606000-00005.
20. Heemskerck J.W., Bevers E.M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation // *Thromb Haemost.* – 2002. – Vol. 88, № 2. – Pp. 186-193.
21. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation // *J Pediatr Oncol Nurs.* – 2007. – Vol. 24. – № 3. – P. 123-131. DOI: 10.1177/1043454206298693.
22. Rosenberg M.J., Rumans L.W. Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis // *Chest.* – 1978/ – Vol. 73. – № 4. – Pp. 536-539. DOI: 10.1378/chest.73.4.536.
23. Mark P.L., Ashok P.P., Deshpande R.B., Mahashur A.A. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2009. – Vol. 51. – № 1. – Pp. 49-51.
24. Zahn D.W., Peirce C.T. Venous thrombosis and pulmonary embolism in tuberculosis // *Am J Med.* – 1948. – Vol. 5. – № 5. – Pp. 716-728. DOI: 10.1016/0002-9343(48)90149-1.
25. 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. – Vol. 7. – № 2. – Pp. 56-59. DOI: 10.5812/archcid.13950.
26. 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. – Vol. 51. – № 2. – Pp. 502-512. DOI: 10.1007/s11239-020-02211-7.
27. Nan G.Y., Fei H., Zhen W., Yun D.T. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study // *Clin Respir J.* – 2022. – Vol. 16. – № 12. – Pp. 835-841. DOI: 10.1111/crj.13555.
28. Ha H., Kim K.H., Park J.H., et al. Thromboembolism in Mycobacterium tuberculosis Infection: Analysis and Literature Review // *Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 51. – № 2. – Pp. 142-149. DOI: 10.3947/ic.2019.51.2.142.
29. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E., Milford C.E. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116. – № 7. – Pp. 435-442. DOI: 10.1016/j.amj-med.2003.11.020.
30. Dentan C., Epaulard O., Seynaeve D., et al. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58. – № 4. – Pp. 495-501. DOI: 10.1093/cid/cit780.
31. Naithani R., Agrawal N., Choudhary V.P. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol. 18. – № 4. – P. 377-380. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3280d942b4.
32. Turken O., Kunter E., Sezer M., et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. – № 10. – Pp. 927-932.
33. Suárez Ortega S., Artiles Vizcaino J., Balda Aguirre I., et al. La tuberculosis como factor de riesgo de trombosis venosa [Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis] // *An Med Interna.* – 1993. – Vol. 10. – № 8. – Pp. 398-400.
34. Ahmad N., Chacham S., Singh A., et al. Protein S deficiency in an adolescent female with disseminated tuberculosis presenting as deep vein thrombosis: confounder or correlation? // *Sudan J Paediatr.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – Pp. 104-108. DOI: 10.24911/SJP.106-1583222375.
35. Ogawa T., Uchida H., Kusumoto Y., et al. Increase in tumor necrosis factor alpha- and interleukin-6-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with Mycobacterium tuberculosis // *Infect Immun.* – 1991. – Vol. 59. – N 9. – Pp. 3021-3025. DOI:10.1128/iai.59.9.3021-3025.1991.
36. Lakshmi T., Shanbhag Gopalkrishna S., Anil Kumar T., Patil Alkarani T. Deep-vein thrombosis: An unusual complication of disseminated tuberculosis // *Journal of Pediatric Critical Care.* – 2022. – Vol. 9. – №1. – Pp. 23-26. DOI: 10.4103/jpcc.jpcc\_79\_21
37. Kothari H., Rao L.V., Vankayalapati R., Pendurthi U.R. Mycobacterium tuberculosis infection and tissue factor expression in macrophages // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 9. – Pp.: e45700. DOI: 10.1371/journal.pone.0045700.

38. Ruta V.M., Alexescu T.G., Tarmure S.N., et al. Physical exercise – the friend or the enemy of the patient with pulmonary tuberculosis? // *Journal of Mind and Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – Article 4. DOI: 10.22543/7674.61.P1118.
39. Синуцын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М. и др. Лечение туберкулеза в современных условиях // *Терапевтический архив*. – 2020. – Vol. 92. – № 8. – Pp. 86–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
40. White N.W. Venous thrombosis and rifampicin // *Lancet*. – 1989. – Vol 2 (8660). – pp. 434-435. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90603-x.
41. Alawad M.J., Albuni M.K., Subahi E.A., Kamal I. Rifampicin-Induced Pulmonary Embolism: A Rare Side Effect // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – e18904. DOI: 10.7759/cureus.18904.
42. Martinez E., Muñiz E., Domingo P. Evidence implicating rifampin-independent antiplatelet antibodies in the pathogenesis of rifampin-induced immune thrombocytopenia // *Clin Infect Dis*. – 1994. – Vol. 19. – № 2. – Pp. 351-353. DOI: 10.1093/clinids/19.2.351.
43. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45. – № 4. – P. 405-407. DOI: 10.4103/0253-7613.114998.
44. Rokx C., Borjas Howard J.F., Smit C., et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with HIV infection: A nationwide cohort study // *PLoS Med*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – e1003101. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003101.
45. Bibas M., Biava G., Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2011. – Vol. 3. – № 1. – e2011030. DOI: 10.4084/MJHID.2011.030.
46. Hassell K.L., Kressin D.C., Neumann A., et al. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1994. – Vol. 5. – № 4. – Pp. 455-462.
47. Sim M.M.S., Banerjee M., Myint T., et al. Total Plasma Protein S Is a Prothrombotic Marker in People Living With HIV // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2022. – Vol. 90. – № 4. – Pp. 463-471. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002994.
48. Lijfering W.M., Sprenger H.G., Georg R.R., et al. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection // *Clin Chem*. – 2008. – Vol. 54. – № 7. – Pp. 1226-1233. DOI: 10.1373/clinchem.2008.103614.
49. Lafeuillade A., Alessi M.C., Poizot-Martin I., et al. Endothelial Cell Dysfunction in HIV Infection // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 1992. – Vol. 5. – № 2. – P. 127-131.
50. Hooper W.C., Phillips D.J., Ribeiro M.J., et al. Tumor necrosis factor-alpha downregulates protein S secretion in human microvascular and umbilical vein endothelial cells but not in the HepG-2 hepatoma cell line // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – № 2. – Pp. 483-489.
51. Funderburg N.T., Mayne E., Sieg S.F., et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 2. – Pp. 161-167. DOI: 10.1182/blood-2009-03-210179.
52. Saif M.W., Greenberg B. HIV and thrombosis: a review // *AIDS Patient Care STDS*. – 2001. – Vol. 15. – № 1. – Pp. 15-24. DOI: 10.1089/108729101460065.
53. Feffer S.E., Fox R.L., Orsen M.M., et al. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV // *South Med J*. – 1995. – Vol. 88. – № 11. – Pp. 1126-1130. DOI: 10.1097/00007611-199511000-00008.
54. Solages A., Vita J.A., Thornton D.J., et al. Endothelial function in HIV-infected persons // *Clin Infect Dis*. – 2006. – Vol. 42. – № 9. – Pp. 1325-1332. DOI: 10.1086/503261.
55. Torriani F.J., Komarow L., Parker R.A., et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – № 7. – Pp. 569-576. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.049.

**Об авторах**

**Плоткин Дмитрий Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, врач-хирург ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

**Титомер Артур Игоревич** – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: ar.titomer@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3013-2920>

**Решетников Михаил Николаевич** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-хирург ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

**Счастливцев Илья Вениаминович** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: schastlivtsev.ilya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1306-1502>

**Лошкарева Елена Олеговна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: eloshka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3308-0903>

**Иванова Диана Александровна** – доктор медицинских наук, ученый секретарь, врач-фтизиатр клинко-диагностического центра «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

**Синицын Михаил Валерьевич** – доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

**Богородская Елена Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 8 (499) 268-28-10

e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>