

*На правах рукописи*

**ЯКОВЛЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА**

**ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМНИРОВАННЫМ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ВИЧ-  
ИНФЕКЦИИ**

**3.1.29. Пульмонология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

САМАРА 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Бородулина Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Мишин Владимир Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Мордык Анна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово.

Защита диссертации состоится «21» сентября 2022 г. на заседании диссертационного совета Д 21.2.061.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Болезни органов дыхания сохраняют в настоящее время лидирующие позиции по заболеваемости во многих странах мира. По данным Global Burden of Diseases Study, число новых случаев туберкулеза в мире в 2019 году составило 9,65 миллионов – из них 1,15 миллионов случаев в сочетании с ВИЧ-инфекцией (Global Burden of Disease Study 2019, Lancet Infect Dis, 2021). В Российской Федерации за тот же год выявлено 60,5 тысяч новых случаев туберкулеза, из них 12,5 тысяч в сочетании с ВИЧ (Росс. стат. ежегодник, 2020).

Ведущими вторичными заболеваниями при ВИЧ, нередко являющимися первыми проявлениями ВИЧ/СПИДа, были и остаются до настоящего времени поражения, вызванные оппортунистической грибковой инфекцией *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистная пневмония) и специфическим возбудителем *Mycobacterium tuberculosis* (туберкулез). В структуре поражений легких у лиц, живущих с ВИЧ, оппортунистические инфекции иной этиологии (цитомегаловирус, криптококк и др.) встречаются значительно реже (Викторова И.Б. с соавт., 2020; Винокуров А.С. с соавт., 2020; Боровицкий В.С., 2012). Многие исследователи отмечают клиническую значимость и практическую сложность проведения дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии и туберкулеза как заболеваний, при каждом из которых возможно развитие синдрома диссеминации (Wallis A., Spinks K., 2015; Винокуров А.С. с соавт., 2020; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Зимица В.Н. с соавт., 2014).

Для жизнедеятельности *M. tuberculosis* (МБТ) значимым элементом является железо (Лямин А.В. с соавт., 2016; Sritharan M., 2016). Учитывая, что железо также относится к эссенциальным элементам для человека, важное значение имеет определение особенностей нарушений обмена железа при туберкулезе. К настоящему времени опубликованы единичные исследования, посвященные изучению обмена железа и анемии при туберкулезе (Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2021; Abreu R. et al, 2018; Wisaksana R. et al, 2013), а также при коинфекции ВИЧ-туберкулез (Minchella P.A. et al, 2015; Kerkhoff A.D. et al, 2016). В последние годы возрастает интерес к основному регулятору метаболизма железа гепсидину, что связано с его двойственной ролью и как эссенциального элемента для многих макро- и микроорганизмов, и как положительного реактанта острой фазы воспаления. Связь уровня гепсидина с воспалением при конкретных нозологических единицах позволяет рассматривать его как потенциальный диагностический инструмент. В настоящее время нет опубликованных данных о сравнительном исследовании гепсидина при диссеминированном туберкулезе и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что делает данную проблему актуальной и представляет возможным рассматривать показатели обмена железа при проведении дифференциальной диагностики.

## **Степень разработанности темы**

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее часто встречаются оппортунистические инфекции дыхательной системы. Поражения легких при ВИЧ-инфекции могут проявляться синдромом диссеминации на рентгенограмме и требуют проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом. Четкие алгоритмы действий при обследовании пациента с синдромом легочной диссеминации в настоящее время отсутствуют. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции характеризуется объективными трудностями: отсутствием патогномичных симптомов, схожестью жалоб и данных осмотра с пневмониями, вызванными другими возбудителями, частым выявлением отрицательного результата бактериоскопии мокроты по Цилю-Нильсену и иммунологических кожных тестов. Молекулярно-генетические методы диагностики являются труднодоступными в общей лечебной сети; культуральные методы характеризуются длительностью выполнения. Установлено, что для жизнедеятельности микобактерий необходимо железо, которое также является эссенциальным элементом для человека. Проведены единичные исследования обмена железа при туберкулезе и при бактериальных пневмониях без уточнения возбудителя, в то время как при пневмоцистной пневмонии обмен железа ранее не изучался. В связи с этим темой диссертационного исследования стал поиск возможных способов оптимизации и сокращения сроков дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких (туберкулеза и пневмоцистной пневмонии) у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием показателей обмена железа при обследовании в общей лечебной сети.

## **Цель исследования**

**Цель исследования** – определить практическое значение исследования ведущих показателей обмена железа в сыворотке крови для оптимизации дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции.

## **Задачи исследования**

1. Представить клинико-эпидемиологическую характеристику пациентов с диссеминированными поражениями легких при ВИЧ-инфекции – диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией – и выявить объективные трудности в их дифференциальной диагностике.

2. Определить отличия между группами пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции по основным показателям обмена железа: гепсидину и ферритину сыворотки крови, сывороточному железу, а также установить распространенность и патогенетические особенности анемического синдрома в группах.

3. Выделить потенциальные предикторы дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии на основании проведенного комплексного сравнительного анализа клинических, эпидемиологических и лабораторных особенностей диссеминированных поражений легких при ВИЧ-инфекции.

4. Разработать способ дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких в отделениях нетуберкулезного профиля.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые представлена клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких, имеющих инфекционную этиологию, в г. Самара – регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (получено Свидетельство о регистрации базы данных №2020621666 «Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.09.2020).

2. В сравнительном аспекте изучены ведущие показатели обмена железа (гепсидин, ферритин, сывороточное железо) при ВИЧ-инфекции между группами пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией; и разработаны подходы к оптимизации диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких (получен патент на изобретение «Способ диагностики диссеминированного туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией и отрицательными результатами бактериоскопических и иммунологических методов», дата регистрации патента 29.06.2021, RU 2 750 525 С1. Авторы: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Правообладатель: ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

3. Разработана программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких и предложен алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции (получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией». Авторы и правообладатели: Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Бугаков Р.Е. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 16.02.2021).

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость. В диссертационной работе уточнены эпидемиологические и клинико-социальные особенности диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции на поздних клинических стадиях и определены характеристики основных показателей обмена железа при данных заболеваниях. Полученные данные могут быть использованы при обучении студентов, ординаторов, слушателей курсов повышения квалификации.

Практическая значимость. Определены предикторы туберкулеза в обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией; разработана программа расчета вероятности туберкулеза для персонального компьютера; предложен алгоритм обследования пациента с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких в общей лечебной сети; рассмотрена частота встречаемости и возможные патогенетические варианты сопутствующего анемического синдрома.

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных отечественных и зарубежных авторов по проблеме дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В основе методологии настоящей работы лежит выработка научного аппарата исследования – базовых структурных элементов диссертации: проблемы исследования, объекта и предмета исследования, гипотезы, цели, задач.

Актуальность проблемы диссертационного исследования обоснована необходимостью сокращения сроков дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и отсутствием данных об особенностях обмена железа в сопоставляемых группах пациентов в сравнительном аспекте.

Объект исследования – пациенты с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации (диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией).

Предмет исследования – клинико-эпидемиологические особенности и обмен железа у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции.

Гипотеза исследования: если между группами пациентов с туберкулезом и пневмоцистной пневмонией, имеющими ВИЧ-инфекцию и легочную диссеминацию на рентгенограмме, имеются статистически значимые отличия в показателях обмена железа, то определение данных показателей можно использовать для оптимизации дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии.

В работе применены стандартные методы опроса и осмотра пациентов: осуществлен

сбор активных и пассивных жалоб, данных анамнеза жизни и анамнеза настоящего заболевания всех пациентов; проведено физикальное обследование. Инструментальные методы исследования включали рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях цифровым рентгенодиагностическим комплексом «APOLLO», компьютерная томография (томограф Somatom Perspective 128 Ecoline), пульсоксиметрию, фибробронхоскопию. Лабораторные методы исследования включали обследование на ВИЧ-инфекцию методом ИФА с последующим подтверждением специфичности антител в реакции иммунного блоттинга, определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ/мл, определение CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, микроскопию мокроты/лаважной жидкости по Цилю-Нильсену, молекулярно-генетический метод обнаружения ДНК МБТ GeneXpert MTB/RIF, посев мокроты/лаважной жидкости на жидкие среды (Bactec<sup>TM</sup> MGIT<sup>TM</sup> 960), определение параметров общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N с дополнительным определением СОЭ по Панченкову, определение параметров биохимического анализа крови на анализаторе Integra 4000 plus и STL Compact, определение сывороточного железа и ферритина на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+», определение гепсидина методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит». Статистическая обработка данных и графическая визуализация результатов проводились при помощи электронной таблицы Excel и программы MedCalc 19.2.6. statistical software с использованием персонального компьютера. Применены методы описательной статистики, многофакторный логистический регрессионный анализ с последующим логит-преобразованием, ROC-анализ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония имеют схожие клинико-эпидемиологические характеристики. Сходство жалоб, анамнестических особенностей и данных физикального обследования представляют собой объективные трудности в дифференциальной диагностике диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ) и пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации.

2. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации чаще имеют общее тяжелое состояние, более низкие значения количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, повышенный уровень С-реактивного белка при пневмоцистной пневмонии, чем при диссеминированном туберкулезе легких. Пептидный гормон гепсидин, главный регулятор метаболизма железа и положительный реактант острой фазы воспаления, статистически значимо чаще имеет более высокие значения при ДТЛ, чем при ПП. Сывороточное железо при ДТЛ имеет, напротив, более низкие значения, чем при ПП.

3. Анемический синдром может осложнять течение как ДТЛ, так и ПП, но чаще развивается при ПП. По патогенетическим вариантам и при ДТЛ, и при ПП преобладают случаи анемии воспаления, или анемии хронического заболевания (АХЗ), а также случаи сочетания АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА), что подтверждает необходимость отказа от рутинного назначения препаратов железа для коррекции анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

4. В обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации в качестве вспомогательной методики может применяться модель дифференциальной диагностики ДТЛ и ПП и соответствующая программа для ЭВМ. Значимыми показателями в модели являются сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4+ Т-лимфоциты. Использование указанной модели, а также разработанного «Алгоритма дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией», способствует ускорению диагностического поиска и оптимизации дифференциальной диагностики ДТЛ и пневмоцистной пневмонии.

#### **Степень достоверности**

Достоверность научных выводов и положений диссертационной работы подтверждается всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования, обширностью базы исследования и репрезентативностью источников, применением современных методов исследования и статистической обработки данных и соответствием принципу верификации, то есть отсутствием противоречий по объекту и предмету исследования.

#### **Апробация результатов**

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения - 2017: научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны», Самара, 2017; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2019. Молодые ученые: научные исследования и инновации», Самара, 2019; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, «Аспирантские чтения - 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации», Самара, 2020; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине», Самара, 2021; Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей, приуроченной к Всемирному дню борьбы с туберкулезом и



посвященной 100-летию образования ЦНИИТ и предстоящему 300-летию со дня образования Российской академии наук, Москва — Санкт-Петербург, 2021; IV Конференции молодых ученых «РИТОРИКА», посвященной актуальным вопросам фтизиатрии, Научно-образовательного медицинского кластера Центрального федерального округа «Восточно-Европейский», Ярославль, 2021; XIV Межрегиональной научно-практической конференции «Тольяттинская осень – 2021», Тольятти, 2021; Научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом в новых условиях. Туберкулез и COVID-19» в рамках сорок четвертой образовательной недели, Самара, 2021; XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва, 2021.

Апробация диссертации проведена 17 марта 2022 года на совместном заседании кафедр фтизиатрии и пульмонологии, факультетской терапии, семейной медицины, фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от «17» марта 2022 г.).

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы и связанные с ними практические рекомендации включены в учебную программу практических занятий и лекций по курсу фтизиатрии студентов 4-6 курсов и слушателей курсов повышения квалификации ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные результаты внедрены в работу ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», г. Самара.

#### **Личный вклад автора**

Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы сформирована тема диссертационной работы, разработан дизайн исследования, поставлена цель и задачи работы. Автором самостоятельно проведен поиск литературных источников по теме диссертации и выполнен обзор литературы; проведено обследование и выборка пациентов, включенных в исследование. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе получен, обработан и проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

#### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы «Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией» кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Номер государственной регистрации АААА-А-15-115120910034-9.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности:  
3.1.29. Пульмонология.

### **Публикации по теме диссертации**

Диссертант имеет 32 научных публикации в печати, из них по теме диссертации 20 работ, включая 4 статьи в журналах, включенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий по специальности 3.1.29. Пульмонология. Получен патент Российской Федерации на изобретение (2021 год), 2 свидетельства ФИПС о регистрации программы ЭВМ (2021 год), свидетельство ФИПС о регистрации базы данных (2020 год), акт внедрения в практику результатов научной работы (2022 год), акт внедрения в учебный процесс (2022 год).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на 149 страницах текста, содержит 26 таблиц, 34 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 3 глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 217 наименований источников, из которых 100 отечественных авторов и 117 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика обследованных групп**

Проведено обсервационное исследование по типу случай-контроль. В качестве основного фактора сопоставимости групп выбрано наличие ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний и рентгенологический синдром легочной диссеминации. Уровень CD4-лимфоцитов при формировании групп не учитывался, так как он не является критерием определения стадии ВИЧ-инфекции согласно Российской клинической классификации.

Исследование соответствует принципам этики и одобрено Комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 211 от 7.10.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие ВИЧ-инфекции на 4-5 клинической стадии согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции, синдром легочной диссеминации, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, отсутствие ВИЧ-инфекции,

изменения на рентгенограмме, не соответствующие синдрому диссеминации, прием препаратов железа менее чем за 14 дней до исследования, отказ от участия в исследовании.

Группа 1 включает 42 пациента с ВИЧ и диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ), подтвержденным положительным результатом анализа на МБТ (микобактерии туберкулеза). Всем пациентам выполнен диагностический минимум на туберкулез. Ставилась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, трехкратно проводилась микроскопия утренней порции мокроты на КУМ (кислотоустойчивые микобактерии) по Цилю-Нильсену, при отрицательном результате проводилась фибробронхоскопия с последующим исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) на КУМ по Цилю-Нильсену. Дополнительно проводился молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF и культуральный метод ВАСТЕСТ™ MGIT™ 960.

Группа 2 включает 44 пациента с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией (ПП). Методом микроскопии индуцированной мокроты или БАЛ пневмоцисты выявлены в 34,1% (n=15/44) случаев. В соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «ВИЧ-инфекция у взрослых», раздел 2 «Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции» и Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.11.2018 № 796н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (обследование в целях установления диагноза и подготовки к лечению)», диагноз ПП была основан на положительном эффекте от назначения специфической терапии (триметоприм-сульфаметоксазол). При сравнительном анализе подгрупп пациентов 2.1, у которых пневмоцисты были выявлены методом микроскопии мокроты или БАЛ, и 2.2, у которых пневмоцисты в биологическом материале выявлены не были, статистически значимых отличий по клиническому течению, данным анамнеза, результатам обследования на вирусную нагрузку, иммунный статус, а также по параметрам клинического, биохимического анализов крови и показателям обмена железа выявлено не было ( $p > 0,05$  для всех изученных параметров).

Для исследования показателей обмена железа проведен набор двух групп контроля: Группа 3 – 18 пациентов (8 женщин и 10 мужчин от 24 до 52 лет) ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», имеющих ВИЧ-инфекцию, подтвержденную иммунным блоттингом, не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования и не имеющих изменений легочной ткани по данным планового рентгенологического обследования органов грудной клетки; Группа 4 – 24 здоровых добровольца (14 женщин и 10 мужчин в возрасте от 22 до 46 лет), имеющих отрицательный результат обследования на ВИЧ-инфекцию, не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования, ежегодно проходящих плановое флюорографическое обследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с диссеминированным туберкулезом легких (1 группа) и пневмоцистной пневмонией (2 группа) при ВИЧ-инфекции сопоставимы по возрасту. Медиана возраста 39 (35; 44) лет в 1 группе и 40,4 (36; 43) лет во 2 группе,  $p=0,846$ . Наименьший возраст в 1 группе 34 года, наибольший – 55 лет. В обеих группах выявлено преобладание мужчин: в 1 группе 83,3% ( $n=35/42$ ) мужчин и 16,7% ( $n=7/42$ ) женщин, во второй группе 63,6% ( $n=28/44$ ) мужчин и 36,3% ( $n=16/44$ ) женщин ( $p=0,069$ ). В 1 группе большинство пациентов не работают (81%,  $n=34/42$ ), во 2 группе неработающими являются 52,3% ( $n=23/44$ ),  $p=0,047$ . Злоупотребление алкоголем в анамнезе у 16,7% ( $n=7/42$ ) пациентов 1 группы и у 23,8% ( $n=10/44$ ) 2 группы,  $p=1,0$ . Потребление инъекционных наркотиков отмечено в анамнезе у 45,2% ( $n=19/42$ ) пациентов 1 группы и у 61,9% ( $n=26/44$ ) пациентов 2 группы,  $p=0,343$ . Курение в анамнезе у 57,1% ( $n=24/42$ ) пациентов 1 группы и у 68,2% ( $n=30/44$ ) пациентов 2 группы,  $p=1,0$ .

Согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции, в 1 группе 80,9% ( $n=34/42$ ) имели 4В стадию ВИЧ-инфекции и 19,1% ( $n=8/42$ ) имеют 5 стадию ВИЧ-инфекции; во 2 группе 72,7% ( $n=32/44$ ) имеют 4В стадию ВИЧ-инфекции и 27,3% ( $n=12/44$ ) имеют 5 стадию ВИЧ-инфекции,  $p=0,83$ .

На момент осмотра при поступлении в стационар 21,4% ( $n=9/42$ ) пациентов 1 группы имели общее тяжелое состояние, остальные 78,6% ( $n=33/42$ ) пациентов были в состоянии средней тяжести. Во 2 группе доля пациентов, имеющих тяжелое состояние, статистически значимо больше: тяжелое состояние имели 45,5% ( $n=20/44$ ) пациентов, остальные 54,5% ( $n=24/44$ ) пациентов были в состоянии средней тяжести,  $p=0,034$ . Ведущими жалобами, связанными с настоящим заболеванием, среди пациентов обеих групп оказались лихорадка, общая слабость, одышка, кашель, выделение мокроты (табл. 1).

Таблица 1. Основные жалобы пациентов с диссеминированным туберкулезом легких (1 группа) и пневмоцистной пневмонией (2 группа) при ВИЧ-инфекции при поступлении.

Жалобы	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Одышка	25	59,5	38	90,5	<b>0,011</b>
Слабость	33	78,6	40	95,2	0,387
Кашель	28	66,7	37	88,1	0,15
Выделение мокроты	18	42,9	35	83,3	<b>0,002</b>
Лихорадка	36	85,7	41	97,6	1,0

Физикальные методы обследования выявили схожие клинические характеристики пациентов обеих групп. Статистически значимое отличие между группами обнаружено по уровню SpO<sub>2</sub> (медианное значение во 2 группе ниже на 2,5%, p=0,034). Тахипноэ чаще встречалось во 2 группе (ЧДД более 20 в минуту у 60% и 65,8% в 1 и 2 группах, p=0,011).

Медиана вирусной нагрузки в 1 группе 8241 (687; 59786) копий РНК ВИЧ/мл, что в 54 раза меньше, чем во 2 группе – 446330 (58259,5; 1061576) копий РНК ВИЧ/мл, p<0,001. Медианное значение количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в 1 группе составило 175,5 (127; 265) кл/мл, что в 5 раз больше, чем во 2 группе – 34,5 (13; 57) кл/мл, p<0,001. По уровню CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в 1 группе преобладают пациенты со значениями от 101 до 200 кл/мкл (42,8%), а во второй группе более половины пациентов имеют значения менее 50 кл/мкл (68,18%), тогда как в 1 группе такие значения не встречаются.

При изучении клинического анализа крови в обеих группах статистически значимые отличия выявлены по показателям эритроциты (средний уровень эритроцитов в 1 группе  $4,2 \pm 0,67 \cdot 10^{12}/л$ , а во 2 группе –  $3,44 \pm 0,64 \cdot 10^{12}/л$ , p<0,001), гемоглобин (средний уровень гемоглобина в 1 группе  $122,26 \pm 17,6$  г/л, а во 2 группе –  $105,73 \pm 18,4$  г/л, p<0,001) и лейкоциты (медиана лейкоцитов в 1 группе  $5,5 (4,3; 7,0) \cdot 10^9/л$ , во 2 группе –  $6,8 (4,65; 9,1) \cdot 10^9/л$ , p=0,039).

По уровню гемоглобина и эритроцитов согласно рекомендациям ВОЗ пациенты обеих групп были распределены на подгруппы по степени тяжести анемии. В 1 группе 50% (n=21) не имели анемии, у 47,6% (n=20) анемия умеренной степени, у 2,4% (n=1) анемия средней степени тяжести. Во 2 группе 15,9% (n=7) не имели анемии, у 56,8% (n=25) анемия умеренной степени тяжести, у 25% (n=11) анемия средней степени тяжести и у 2,3% (n=1) анемия тяжелой степени. Согласно критерию хи-квадрат, анемия чаще встречается у пациентов второй группы (p=0,002).

По большинству основных биохимических показателей крови (общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛАТ, АСАТ, фибриногена) отличий между группами не выявлено. Средний уровень С-реактивного белка больше во 2 группе, p=0,032.

В сыворотке крови 1-4 групп определены показатели обмена железа: сывороточное железо, ферритин, гепсидин. Для сравнения полученных четырех независимых групп применен критерий Краскела-Уоллиса – непараметрический аналог дисперсионного анализа, уровень значимости p<0,05. При положительном результате, т.е. выявлении статистической значимости различий между группами, проведен post hoc тест (апостериорное сравнение) по Данну для установления, между какими именно группами наблюдается отличие. Статистически значимые различия между группами выявлены для всех исследованных показателей (табл. 2).

Таблица 2. Показатели обмена железа в группах изучения и сравнения.

Показатель	Группа 1 (ТБ+ВИЧ))	Группа 2 (ПП+ВИЧ))	Группа 3 (ВИЧ)	Группа 4 (здоровые)	p
Гепсидин, пг/мл	14670 (12065; 62010)	10442 (7505; 14175)	8496 (5816,5; 10845,7)	2917,9 (1710,8; 4300)	p<0,001
Ферритин, мкг/л	248,55 (150,3; 746)	358,45 (207,7; 629,9)	128,5 (125; 137)	34,3 (15,3; 45)	p<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,25 (5,2; 9,3)	10,9 (7,4; 17,1)	11,1 (9,3; 12,3)	15,35(13,7; 17,9)	p<0,001

Учитывая, что показатели обмена железа гепсидин и ферритин являются также белками воспаления, рассмотрим их как потенциальные маркеры тяжелого течения диссеминированного туберкулеза и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. Ферритин показал себя как маркер тяжелого течения пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции, площадь под ROC-кривой ферритина 0,686 и  $p=0,032$ . При туберкулезе ферритин не отражает тяжесть течения заболевания (ROC AUC 0,512 и  $p=0,916$ ). Гепсидин не показал прогностического значения как маркер тяжелого течения ни при туберкулезе (ROC AUC 0,544 и  $p=0,64$ ), ни при пневмоцистной пневмонии (ROC AUC 0,551 и  $p=0,587$ ).

В обеих группах проанализирована распространенность гипосидероза. Среди лабораторных признаков в 1 группе снижение сывороточного железа у 52,4% ( $n=22/42$ ), снижение ферритина у 7,1% ( $n=3/42$ ), снижение гепсидина не наблюдалось. Во 2 группе снижение сывороточного железа у 40,9% ( $n=18/44$ ), снижение ферритина у 2,3% ( $n=1/44$ ), снижение гепсидина не наблюдалось. Клинические признаки сидеропенического синдрома встречались у 33,3% ( $n=14/42$ ) пациентов 1 группы и 52,3% ( $n=23/44$ ) пациентов 2 группы ( $p=0,076$ ) и включали сухость кожи, ломкость ногтей, волос, извращение вкуса, ангулярный стоматит, повышенную утомляемость, слабость.

При рассмотрении анемического синдрома отдельно по группам и отличия в показателях обмена железа у пациентов внутри групп выявлены следующие особенности:

В 1 группе (ВИЧ-инфекция и диссеминированный туберкулез легких) все случаи анемии распределены по патогенетическим вариантам с учетом имеющихся данных – эритроцитарных индексов, уровня сывороточного железа, гепсидина и ферритина сыворотки:

1. Снижение ферритина при сниженном уровне сывороточного железа выявлено у одного пациента с гипохромной микроцитарной анемией. Нормальный уровень гепсидина сыворотки не позволяет рассматривать данный случай изолированно как истинный

железодефицит, т.к. ранним маркером истинного железодефицита является снижение гепсидина. Классифицируем данный случай как сочетание ЖДА и АХЗ (4,8%; n=1/21).

2. Нормальные или повышенные значения гепсидина при нормальном уровне сывороточного железа и повышенном уровне ферритина выявлены у семи пациентов с нормоцитарной нормохромной анемией. Данные случаи отнесены к АХЗ (33,3%; n=7/21).

3. Гиперхромная макроцитарная анемия выявлена у двоих пациентов; сывороточное железо и гепсидин в пределах референтных величин, ферритин повышен. Данные случаи отнесены к В12-фолиеводефицитной анемии (9,5%; n=2/21).

4. Остальные случаи (гипохромная микроцитарная или нормохромная нормоцитарная анемия со сниженным уровнем сывороточного железа, повышенным ферритином, нормальным или повышенным гепсидином) не могут быть интерпретированы однозначно как АХЗ или сочетание АХЗ и ЖДА, так как в условиях воспаления повышение ферритина и гепсидина могут маскировать истинный железодефицит (52,4%; n=11/21). Для уточнения наличия истинного железодефицита в патогенезе анемии требуется дополнительное определение в сыворотке концентрации растворимых трансферриновых рецепторов, повышение которой служит маркером истинного железодефицита в условиях воспаления.

Все случаи анемии во 2 группе (ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония) также распределены по патогенетическим вариантам с учетом имеющихся данных – эритроцитарных индексов, уровня сывороточного железа, гепсидина и ферритина сыворотки:

1. Выявлено снижение ферритина при сниженном уровне сывороточного железа у одного пациента с гипохромной микроцитарной анемией. Нормальный уровень гепсидина сыворотки не позволяет рассматривать данный случай изолированно как истинный железодефицит, т.к. ранним маркером истинного железодефицита является снижение гепсидина. Классифицируем данный случай как сочетание ЖДА и АХЗ (2,7%; n=1/37).

2. Выявлены нормальные или повышенные значения гепсидина у 17 пациентов с нормоцитарной нормохромной анемией при нормальном уровне сывороточного железа и повышенном уровне ферритина. Данные случаи отнесены к АХЗ (45,9%; n=17/37).

3. Гиперхромная макроцитарная анемия выявлена у 4 пациентов; сывороточное железо и гепсидин в пределах референтных величин, ферритин повышен. Данные случаи отнесены к В12-фолиеводефицитной анемии (10,8%; n=4/21).

4. Остальные случаи (гипохромная микроцитарная или нормохромная нормоцитарная анемия со сниженным уровнем сывороточного железа, нормальным или повышенным ферритином, нормальным или повышенным гепсидином) не могут быть интерпретированы однозначно как АХЗ или сочетание АХЗ и ЖДА, так как в условиях воспаления повышение ферритина и гепсидина могут маскировать истинный железодефицит (40,5%; n=15/37).

## Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции

При комплексном сравнительном анализе жалоб, анамнестических особенностей, результатов физикального обследования и лабораторных данных пациентов 1 (ВИЧ-инфекция и диссеминированный туберкулез легких) и 2 (ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония) групп выявлены 8 количественных показателей, имеющих статистическую значимость отличий между группами: SpO<sub>2</sub>, вирусная нагрузка ВИЧ, уровни CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, гепсидина сыворотки, сывороточного железа. Каждый из количественных показателей рассмотрен в качестве потенциального маркера дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза и пневмоцистной пневмонии, диагностическая способность тестов оценена методом ROC-анализа.

При анализе диагностической способности показателей оценены площади под соответствующими кривыми ROC, доля идентифицированных истинно положительных случаев (чувствительность), доля идентифицированных истинно отрицательных случаев (специфичность). Порог отсечения соответствует требованию максимальной чувствительности и специфичности. Так, наиболее перспективными возможными маркерами дифференциальной диагностики оказались уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и гепсидина (ROC AUC 0,928 и 0,854, что соответствует отличному и очень хорошему качеству диагностического теста согласно экспертной шкале Hosmer N.T.).

На следующем этапе работы для анализа взаимосвязи определенных в обеих группах признаков и имеющимся заболеванием (ДТЛ или ПП) применен метод логистической регрессии с логит-преобразованием полученной модели. Наличие или отсутствие туберкулеза выбрано в качестве зависимой бинарной переменной, так как в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации первостепенной задачей является именно исключение туберкулеза. Таким образом, бинарная зависимая переменная представлена следующим образом: 1 – наличие ДТЛ, 0 – отсутствие ДТЛ и наличие ПП. Для независимых переменных (регрессоров, или предикторов, т.е. значимых показателей в дифференциальной диагностике) выбран пошаговый алгоритм включения и исключения, уровень значимости  $p < 0,05$ . Составлены уравнения регрессии, включающие разные комбинации независимых переменных, и из полученных уравнений выбрано уравнение с наибольшей площадью соответствующей ROC-кривой и уровнем значимости. Уравнение включает следующие значимые показатели: сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты (табл. 3).



Таблица 3. Значимые показатели в дифференциальной диагностике диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции.

Переменная	Коэффициент	Станд.ошибка	Вальд	p
Гепсидин	0,0000081	0,0000039	4,34	<b>0,03</b>
Сывороточное железо	-0,1993	0,0828	5,79	<b>0,016</b>
Лейкоциты	-0,3874	0,187	4,29	<b>0,038</b>
Эритроциты	1,80963	0,7527	5,78	<b>0,0162</b>
CD4-лимфоциты	0,01844	0,00513	12,9	<b>0,0003</b>
Постоянная	-5,0016			

Уравнение бинарной логистической регрессии имеет вид:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n,$$

после логистического преобразования:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где Y – зависимая бинарная переменная, а – постоянная (пересечение линии оценки), b – коэффициенты регрессии, x – предикторы (регрессоры), e – экспонента (e=2,7182 – константа), P – вероятность наступления интересующего события.

Полученная нами модель:

$$Y = -5,0016 + 0,0000081 * X_1 - 0,1993 * X_2 - 0,3874 * X_3 + 1,80963 * X_4 + 0,01844 * X_5,$$

$$P = 1 / (1 + 2,7182^{(5,0016 - 0,0000081 * X_1 + 0,1993 * X_2 + 0,3874 * X_3 - 1,80963 * X_4 - 0,01844 * X_5)}),$$

где X1 – уровень гепсидина, пг/мл; X2 – уровень сывороточного железа, мкмоль/л; X3 – количество лейкоцитов, \*10<sup>9</sup>/л; X4 – количество эритроцитов, \*10<sup>12</sup>/л; X5 – количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл; 2,7182 – основание натурального логарифма; 5,0016 – постоянная; 0,0000081, 0,1993, 0,3874, 1,80963, 0,01844 – полученные коэффициенты.

Порог отсечения >0,5, следовательно, по значению P>0,5 можно сделать вывод о диссеминированном туберкулезе легких, P≤0,5 – о пневмоцистной пневмонии.

Разработанная модель дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией не предполагает отказа от стандартных методов диагностики туберкулеза и может быть использована как вспомогательная методика в учреждениях нетуберкулезного профиля при отрицательных результатах иммунологических и бактериоскопических методов исследования и высокой вероятности туберкулеза.

Для оценки диагностической эффективности полученной модели применен метод ROC-анализа. ROC AUC модели 0,958, что указывает на высокое качество диагностического теста согласно экспертной шкале Hosmer N.T. Чувствительность 92,86% и специфичность 90,91%. Процент правильно классифицированных случаев 91,86%. На рисунке 1 наглядно представлены ROC-кривые выявленных предикторов туберкулеза – сывороточного железа, гепсидина, эритроцитов, лейкоцитов, CD4+ Т-лимфоцитов.

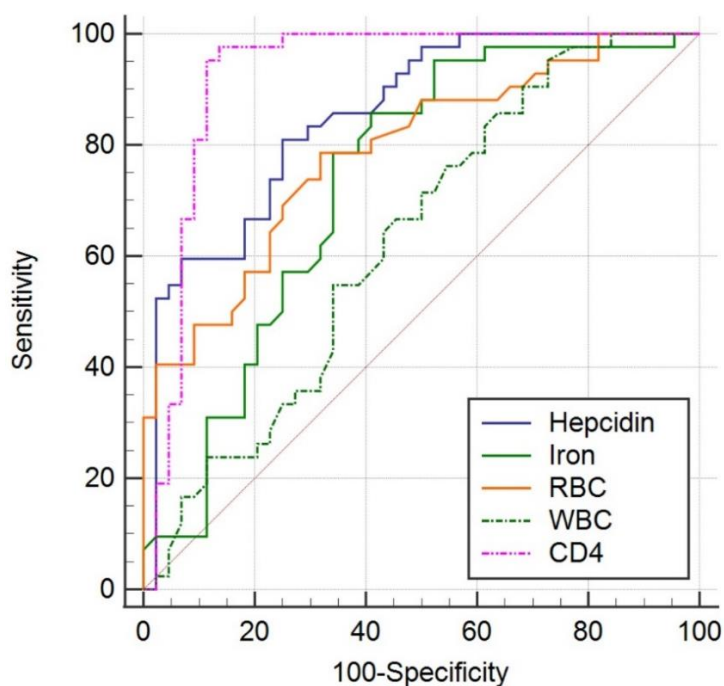


Рисунок 1. ROC-кривые уровня гепсидина (Hepcidin), сывороточного железа (Iron), количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), CD4+ Т-лимфоцитов (CD4).  
Ось абсцисс – 100-специфичность, ординат – чувствительность.

На основании проведенного исследования нами разработан «Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией», рассчитанный на практическое применение в повседневной деятельности врача-пульмонолога и терапевта общей лечебной сети. Алгоритм содержит этапы, основанные на собственных данных, а именно применение способа дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии с использованием выявленных значимых показателей обмена железа. В представленном алгоритме сделан акцент на исключение туберкулеза как социально значимого заболевания на первом этапе диагностического поиска, а также на дифференциальной диагностике туберкулеза и пневмоцистной пневмонии как наиболее часто встречающегося оппортунистического заболевания легких при ВИЧ-инфекции (рисунок 2).

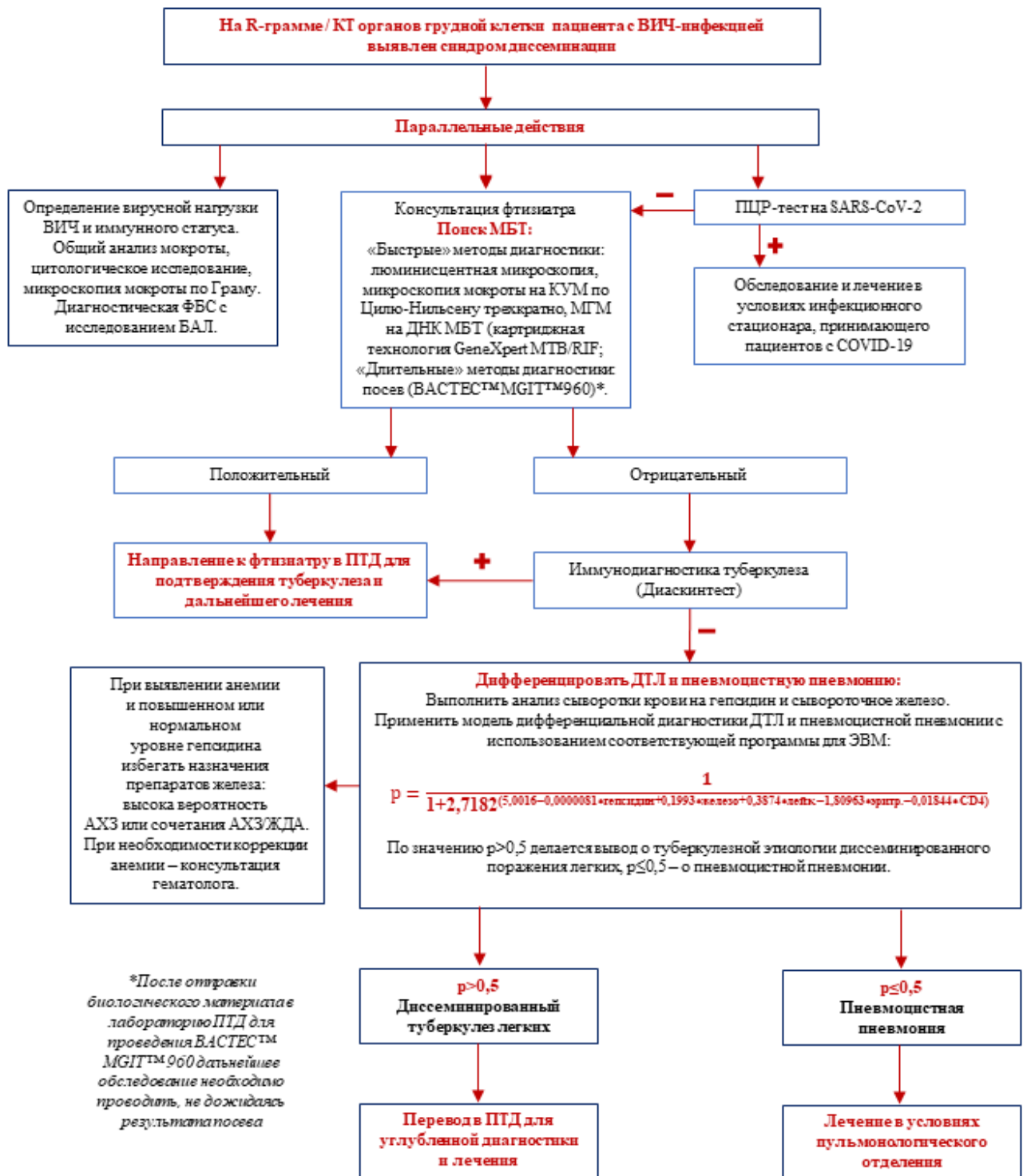


Рисунок 2. Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией.

На основании результатов проведенного исследования и его статистического анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. В настоящее время у ВИЧ-инфицированных пациентов при синдроме диссеминации чаще всего бывают микобактериальная инфекция в виде диссеминированного туберкулеза легких (23,2%) и грибковое поражение в виде пневмоцистной пневмонии (71,4%), по жалобам, стандартному обследованию и клиническому течению не имеющие патогномоничных особенностей.

2. При диссеминированном туберкулезе легких и ВИЧ-инфекции в 54 раза меньше уровень вирусной нагрузки ВИЧ, чем при пневмоцистной пневмонии (медиана вирусной нагрузки 8241 против 446330 копий РНК ВИЧ/мл,  $p < 0,001$ ), а уровень CD4+ Т-лимфоцитов – в 5 раз больше (175,5 против 34,5 кл/мл,  $p < 0,001$ ).

3. Анемический синдром при ВИЧ-инфекции чаще встречается среди пациентов с пневмоцистной пневмонией, чем с диссеминированным туберкулезом легких ( $p = 0,002$ ), преимущественно умеренной степени тяжести. С учетом исследованных показателей обмена железа установлено, что в обоих случаях преобладает анемия хронического заболевания.

4. При изучении показателей обмена железа выявлены статистически значимые отличия по уровню гепсидина и сывороточного железа: при диссеминированном туберкулезе медиана уровня гепсидина больше в 1,4 раза (14670 (12065; 62010) и 10442 (7505; 14175) пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), а медиана уровня сывороточного железа меньше в 1,5 раза (7,25 (5,2; 9,3) и 10,9 (7,4; 17,1) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ), чем при пневмоцистной пневмонии. Установлено, что гепсидин является потенциальным и многообещающим маркером дифференциальной диагностики указанных заболеваний: ROC AUC 0,854; чувствительность 80,95%; специфичность 75%; порог отсечения 13810 пг/мл. Ферритин показал себя как маркер тяжелого течения пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции, ROC AUC 0,686 и  $p = 0,032$ .

5. При комплексном сравнительном анализе пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации установлены значимые показатели (сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4+ Т-лимфоциты) и предложена модель дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии. ROC AUC модели 0,958, чувствительность 92,86% и специфичность 90,91%.

6. Разработанный «Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией» способствует оптимизации дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На первом этапе диагностического поиска при выявлении синдрома легочной диссеминации / «матового стекла» у пациента с ВИЧ-инфекцией необходимо исключить туберкулез и дифференцировать его с пневмониями, вызванными оппортунистическими возбудителями, в первую очередь, пневмоцистной пневмонией.

2. Применить «Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией».

3. При отрицательных результатах «быстрых» методов обследования на туберкулез и до получения результатов посева выполнить анализ крови на гепсидин и сывороточное железо. Дифференцировать туберкулез и пневмоцистную пневмонию при помощи разработанного способа, включающего показатели гепсидин сыворотки, сывороточное железо, уровень эритроцитов, уровень лейкоцитов, уровень CD4+ Т-лимфоцитов, и соответствующей программы для ЭВМ. ROC AUC модели 0,958, чувствительность 92,86% и специфичность 90,91%.

4. Учитывать высокую распространенность АХЗ или сочетания АХЗ/ЖДА среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированными поражениями легких при планировании назначения препаратов железа данной категории пациентов.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основании проведенной работы перспективным представляется дальнейшее изучение уровня гепсидина сыворотки и других показателей обмена железа у пациентов с различными оппортунистическими поражениями легких при ВИЧ-инфекции в сравнительном аспекте с туберкулезом легких и бактериальными пневмониями с целью уточнения патогенетических особенностей поражений легких при ВИЧ-инфекции, установления особенностей сопутствующего анемического синдрома, оптимизации дифференциальной диагностики и лечения.

## **СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бородулина, Е.А. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Наука и инновации в медицине. - 2017. - № 2(6). - С. 39-44.
2. Яковлева, Е.В. Клинико-социальные особенности пациентов с диссеминированными заболеваниями легких в Самарской области / Е.В. Яковлева // В книге: Аспирантские чтения - 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием

- «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». Самарский государственный медицинский университет. – 2017. – С. 78-79.
3. Яковлева, Е.В. Синдром легочной диссеминации у больных пульмонологического профиля в отделении реанимации / Е.В. Яковлева // В книге: Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. Сборник материалов. – 2018. – С. 441-442.
  4. Яковлева, Е.В. Современные особенности диссеминированных заболеваний легких в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии на примере г. Самара / Е.В. Яковлева, Л.В. Поваляева, Б.Е. Бородулин // «Актуальные проблемы туберкулеза», материалы VII межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции / под общей редакцией А.В. Асеева. – Тверь:, 2018. – С.145-146
  5. **Бородулина, Е.А. Характеристика пациентов с диссеминированными заболеваниями легких в отделении реанимации и интенсивной терапии / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Э.В. Бородулина // Наука молодых. – №2. – 2018. – С. 252-258.**
  6. Бородулина, Е.А. Диссеминированная форма мелкоклеточного рака легких в практике врача-пульмонолога / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Врач. - 2019. - Т. 30, №4. - С. 65-69.
  7. Яковлева, Е.В. Диссеминированное поражение легких при мультиморбидности у пациента пожилого возраста с ВИЧ-инфекцией (клинический случай) / Е.В. Яковлева // Медицинский альманах. – 2019. – №3-4(60). – С. 53-55.
  8. Яковлева, Е.В. Туберкулез в структуре диссеминированных заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Самара / Е.В. Яковлева // «Актуальные проблемы туберкулеза», Материалы VIII Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Под общей редакцией А.В. Асеева. – Тверь. – 2019. – С.161-163.
  9. Яковлева, Е.В. Особенности показателей общего анализа крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации / Е.В. Яковлева // Аспирантские чтения – 2019: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» Под редакцией профессора РАН А.В. Колсанова и академика РАН профессора Г.П. Котельникова. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. – С. 72 – 74.
  10. Бородулина, Е.А. Метаболизм железа в организме и показатели, отражающие его изменения при туберкулезе легких (обзор литературы) / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – №65 (3). – С. 149-155.

11. Яковлева, Е.В. Общий анализ крови и его значение в обследовании пациентов с подозрением на туберкулез легких / Е.В. Яковлева, Б.Е. Бородулин // Медицинская сестра. – 2020. – №3. – С. 24-28.
12. Бородулин, Б.Е. Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении / Б.Е. Бородулин, Е.В. Яковлева, Е.А. Бородулина, О.Г. Комиссарова // Наука и инновации в медицине. - 2020. - Т. 5, №3. - С. 193-196.
13. Бородулина, Е.А. Особенности обмена железа у пациентов с туберкулезом легких (обзор литературы) / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Молекулярная медицина. - 2020. - №18 (6). – С. 26–30.
14. Borodulina, E.A. / E.A. Borodulina, E.V. Yakovleva // Contemporary risk factors that cause disseminated lung diseases. Health Risk Analysis, 2020, no. 4, pp. 179–184.
15. Яковлева, Е.В. Особенности показателей обмена железа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным туберкулезом легких / Е.В. Яковлева // В книге: Аспирантские чтения - 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. – Самара, 2020. – С. 150-152.
- 16. Яковлева, Е.В. Анемический синдром и его особенности у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией / Е.В. Яковлева // Врач. – 2021. – №32 (2). – С. 64–68.**
17. Шубина, А.Т. Туберкулез легких в пульмонологической практике / А.Т. Шубина, Е.А. Бородулина, А.Н. Герасимов, Е.В. Яковлева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – №41 (3). – С. 78–84.
- 18. Яковлева, Е.В. Современные особенности диссеминированного туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Яковлева // Вестник ЦНИИТ. - 2021. - №S1. - С. 130-131.**
19. Бородулина, Е.А. Сравнительное исследование гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – №66 (11). – С. 645-649.
- 20. Яковлева, Е.В. Метаболизм железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Яковлева // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.88–94.**

## АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о регистрации базы данных №2020621666 «Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.09.2020.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией». Авторы и правообладатели: Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Бугаков Р.Е. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 16.02.2021.
3. Патент на изобретение 2750525 С1, 29.06.2021. Заявка № 2020144282 от 29.12.2020: Способ диагностики диссеминированного туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией и отрицательными результатами бактериоскопических и иммунологических методов. Авторы: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В.
4. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021666235, 11.10.2021. Заявка № 2021665465 от 05.10.2021. «Программа расчета величины прогноза туберкулеза у пациентов с внебольничной пневмонией». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Шубина А.Т., Яковлева Е.В., Вдоушкина Е.С.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ – анемия хронического заболевания

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких

ЖДА – железодефицитная анемия

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

МБТ – микобактерия туберкулеза

ПП – пневмоцистная пневмония

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ФБС – фибробронхоскопия

ЧДД – частота дыхательных движений

AUC ROC – Area Under Curve ROC, площадь под ROC-кривой

CD4 – cellular determinant 4, Т-лимфоциты-хелперы

ROC – Receiver Operating Characteristic, «рабочая характеристика приёмника»

SpO<sub>2</sub> – периферическая капиллярная оксигенация