

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ЯКОВЛЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА**

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

**3.1.29. – Пульмонология**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Бородулина Елена Александровна

САМАРА, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1. Проблема коморбидности диссеминированных заболеваний легких и ВИЧ-инфекции.....	15
1.2. Диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония: трудности диагностики в практике пульмонолога.....	20
1.3. Обмен железа при туберкулезе и пневмониях.....	30
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	44
2.1. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, сопоставимость групп пациентов.....	44
2.2. Физикальные методы обследования.....	47
2.3. Методы лабораторной диагностики.....	48
2.4. Методы инструментальной диагностики.....	50
2.5. Методы статистической обработки.....	50
<b>ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИССЕМНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ</b> .....	55
3.1. Клиническая характеристика пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции...55	55
3.2. Показатели обмена железа (гепсидин, ферритин, сывороточное железо) у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции.....	78
3.3. Анемия и ее особенности у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции.....	86

<b>ГЛАВА 4. ЛОГИТ-МОДЕЛЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....</b>	<b>94</b>
<b>ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ И ЛЕГОЧНОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ.....</b>	<b>101</b>
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>109</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>122</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>123</b>
<b>СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....</b>	<b>124</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....</b>	<b>126</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### 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. В целом в мире насчитывается 36,8 миллионов людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, за 2019 год выявлено 1,99 миллионов новых случаев ВИЧ (Global Burden of Disease Study 2019, Lancet Infect Dis, 2021). В Российской Федерации, по данным Росстата, за тот же год выявлено 60,5 тысяч новых случаев туберкулеза, из них 12,5 тысяч в сочетании с ВИЧ. В целом в РФ 747.352 человек имеют ВИЧ-инфекцию, за 2019 год выявлено 78.136 новых случаев ВИЧ (Росс. стат. ежегодник, 2020).

Показатель заболеваемости туберкулезом среди зараженных ВИЧ в России в 60,8 раз превышает аналогичный показатель среди лиц без ВИЧ (заболеваемость туберкулезом 27,4 на 100 тысяч населения и 1667,4 на 100 тысяч зараженных 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; Зимина 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. Согласно опубликованным исследованиям, гепсидин сыворотки – это показатель с широким диапазоном значений. При коморбидности ВИЧ-инфекция/туберкулез, к примеру, медиана гепсидина колеблется от 9,3 до 63,7 нг/мл (Abreu R. et al, 2018; Minchella P.A. et al, 2015; Minchella P.A. et al, 2014; Tandara L. et al, 2012). При этом к настоящему времени нет опубликованных данных о сравнительном исследовании гепсидина при различных клинических формах туберкулеза; а также данных об уровне гепсидина при пневмоцистной пневмонии, что подтверждает актуальность проведенного исследования и представляет возможным рассматривать данный показатель как потенциальный дифференциально-диагностический инструмент в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### **Степень разработанности темы**

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее часто встречаются оппортунистические инфекции дыхательной системы. Поражения легких при ВИЧ-инфекции нередко проявляются синдромом диссеминации на

рентгенограмме и требуют проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом. Несмотря на наличие стандартов и приказов, 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 (туберкулёза 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 сыворотки крови, ферритину сыворотки крови, сывороточному железу, а также установить распространенность и патогенетические особенности анемического синдрома в группах.

3. Выделить потенциальные предикторы диссеминированного туберкулеза легких 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, имеющим 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 «СамГМУ» Минздрава России).

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.** Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 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.** В результате работы 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 диссеминированным поражением легких в общей лечебной сети; рассмотрена частота встречаемости и возможные патогенетические варианты сопутствующего



анемического синдрома. Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности в учреждениях общей лечебной сети.

### **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 – обмен железа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации инфекционного генеза – диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией.

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.

При проведении диссертационной работы 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+ 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™ MGIT™ 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  $CD4^+$  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. Анемия 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) или случаи, которые не могут быть однозначно интерпретированы как АХЗ или сочетание 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 обследования пациентов с синдромом легочной диссеминации 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 ИПО, фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ (протокол № 8 от «17» марта 2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования 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» Минздрава России, а также в работу пульмонологических отделений ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4».

### **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 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Номер государственной регистрации АААА-А-15-115120910034-9.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 14.01.25. – Пульмонология.

### **Публикации по теме диссертации**

Диссертант имеет 32 научных публикации в печати, из них по теме диссертации 20 работ, включая 4 статьи в журналах Scopus, 8 статей в журналах перечня ВАК, из которых 4 статьи в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий по специальности 14.01.25. – Пульмонология. Получен патент РФ 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема коморбидности диссеминированных заболеваний легких и ВИЧ-инфекции

#### Терминология и существующие классификации диссеминированных заболеваний легких

Диссеминированные заболевания легких (легочные диссеминации, от лат. *disseminare* – рассеивать, рассыпать; распространять) представляют собой большую нозологически неоднородную группу поражений легких, проявляющихся синдромом легочной диссеминации на рентгенограмме органов грудной клетки. Под синдромом легочной диссеминации, в свою очередь, понимается рентгенологический синдром в виде распространенных изменений обоих легких с поражением интерстициальной ткани, с рассеянием очагов или с сочетанием указанных изменений. В отдельную группу диссеминированные заболевания легких выделены только по рентгенологическому признаку, при этом этиология, патогенез, клинические проявления и подходы к лечению различны (Козлова А.В. с соавт., 2019; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Борисова В.И. с соавт., 2016).

Термином «диссеминация» в широком смысле называется распространение возбудителя инфекционного заболевания или опухолевых клеток по организму из первичного очага гематогенным или лимфогенным путем (Большая медицинская энциклопедия, 2002). В данном контексте название «диссеминированные заболевания легких» становится некорректным по отношению к нозологическим формам, патогенез которых не включает стадию гематогенного или лимфогенного обсеменения (например, идиопатический легочный фиброз, пневмокониозы и др.)

Иногда в качестве синонима «диссеминированные» заболевания легких употребляется термин «диффузные», что также указывает на распространенный и двусторонний характер поражения легких (Сташук Г.А. с соавт., 2005; Борисова В.И. с соавт., 2016; Gruden J.F. et al., 2020).

Единой общепринятой классификации диссеминированных заболеваний легких в настоящее время не существует. В практической деятельности применяются классификации, основанные как на рентгенологических особенностях диссеминаций, так и на патоморфологии.

В рентгенологических классификациях учитывается несколько аспектов:

1. Характер поражения легочной ткани: нодулярный (очаговый, или узелковый); интерстициальный (ретикулярный), при котором на фоне легочной паренхимы определяются множественные линейные структуры различной формы и толщины (ИИП); смешанный; при котором в разном соотношении определяются как очаговые, так и ретикулярные изменения (Васкулиты и/или пневмониты при ДБСТ, пневмокониозы) (Линденбрaten Л.Д., Наумов Л.Б., 1984; Nachiappann A.C. et al, 2017).

2. Распределение очагов по отделам легких: преимущественно в верхних (ДТЛ), нижних (ИИП, асбестоз), центральных (отек легких), периферических (ИИП) отделах легких (Линденбрaten Л.Д., Наумов Л.Б., 1984; Nachiappann A.C. et al, 2017).

3. Размер очагов: диссеминация милиарная – 0,5-2 мм (милиарный туберкулез, антракоз), мелкоочаговая – 2-4 мм (острый и хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких, пневмонии различной этиологии, саркоидоз), среднеочаговая – 4-8 мм (острый гематогенно-диссеминированный туберкулез легких, пневмонии различной этиологии, саркоидоз, метастазы опухолей), крупноочаговая – 8-12 и более мм (пневмонии различной этиологии, саркоидоз, метастазы опухолей, кардиогенный отек легких) (Линденбрaten Л.Д., Наумов Л.Б., 1984; Nachiappann A.C. et al, 2017).

В зарубежной литературе также существует классификация диссеминированных заболеваний легких по данным КТ-исследования, в которой акцент делается на преобладающем паттерне (т.е. наборе признаков) патологических изменений (Gotway M.B. et al, 2005; Dawn S.K., 2001; McLoud T. et al, 2010; Verschakelen J.A., et al, 2007).



Среди классификаций легочных диссеминаций, основанных на патоморфологических особенностях, в Российской Федерации наиболее известна классификация Ильковича М.М. и Кокосова А.Н., 1984, которая подразделяет все диссеминации на альвеолиты, гранулематозы, диссеминации опухолевой природы, интерстициальные фиброзы легких при поражениях других органов и отдельно выделяет редкие формы диссеминированных процессов в легких (Илькович М.М., 1984; Илькович М.М., Путов Н.В., 1986). В 2013 году опубликован обновленный вариант классификации, в котором для удобства применения в клинической практике все ДЗЛ разделены на три большие группы: диссеминации опухолевой природы, болезни накопления и интерстициальные заболевания легких, которые подразделяются на фиброзирующие альвеолиты, гранулематозы, системные васкулиты с поражением легких (Илькович М.М. с соавт., 2013).

В 2018 году появилась концепция объединения многочисленных нозологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких». Цель такого объединения – разрешить существующие противоречия в критериях диагностики ИЛФ. В настоящее время только картина «сотового легкого» позволяет поставить данный диагноз (дополнительные, но необязательные критерии – тракционные бронхоэктазы и «матовое стекло»), но исключает возможность ранней диагностики ИЛФ. Понимание группы идиопатических интерстициальных пневмоний как стадий единого процесса, а не отдельных нозологических форм позволяет разрешить данное противоречие (Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2018).

Среди зарубежных классификаций ДЗЛ наиболее подробной является классификация McLoud Т., в которой все диссеминации разделены на 9 групп: инфекции, заболевания соединительной ткани и иммунные нарушения, пневмокониозы, ИИП, саркоидоз, неоплазии, диссеминации при сердечно-сосудистой патологии (отек легких, гемосидероз, застойная пневмопатия), сосудистые нарушения (артериолит, жировая эмболия и др.) (McLoud Т., Boiselle Р.М., 2010).

В практической деятельности врача важное значение имеет установление инфекционной природы заболевания, т.к. от этого зависит маршрутизация и тактика ведения пациента. Основываясь на описанных выше классификациях, представим сводную классификацию инфекционных и неинфекционных ДЗЛ с учетом патоморфологического принципа (таблица 1):

Таблица 1. Классификация диссеминированных заболеваний легких.

Группы ДЗЛ	Подгруппы ДЗЛ	Примеры
Инфекционные	Диссеминированный туберкулез легких	
	Пневмонии	Бактериальные пневмонии
		Вирусные пневмонии
	Грибковые поражения	Пневмоцистоз
		Кандидоз
		Криптококкоз
	Паразитарные поражения	Цистицеркоз
		Парагонимоз
Неинфекционные	Пневмокониозы	Силикоз
		Антракоз
		Асбестоз
	Альвеолиты	Экзогенный аллергический альвеолит
		Токсический альвеолит
	ДБСТ, системные васкулиты и нарушения иммунной системы	Системная красная волчанка
		Системная склеродермия
		Дерматомиозит
		Синдром Гудпасчера
		Легочные эозинофилии

	Реактивные пневмопатии	Лекарственно-индуцированные пневмопатии (метатрексат, кордарон)
		Постлучевой пневмонит
	Неоплазии	Бронхоальвеолярный рак
		Карциноматоз
		Лимфомы
	Сердечно-сосудистая патология	Отек легких
		Кардиогенный пневмосклероз
С неизвестной этиологией	Идиопатические интерстициальные пневмонии	Идиопатическая фиброзирующая болезнь легких
		Неклассифицируемые ИИП
		Криптогенная организуемая пневмония
	Гранулематозы	Саркоидоз
		Гистиоцитоз
	Болезни накопления	Болезнь Гоше
		Легочный альвеолярный микролитиаз
		Альвеолярный протеиноз
		Амилоидоз
	Редкие и неклассифицируемые патологии	Идиопатический гемосидероз легких
		Лимфангиолейомиоматоз

## **1.2. Диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония: трудности диагностики в практике пульмонолога**

По данным Росстата, заболеваемость активным туберкулезом в 2019 году в Российской Федерации составила 41,2 на 100000 населения, в абсолютных числах – 60,5 тысяч человек (Росс. стат. ежегодник, 2020). Исключение туберкулеза как социально значимого заболевания при выявлении пациента с диссеминированным процессом в легких имеет первостепенное значение.

Важно отметить различия в отечественной и зарубежной терминологии. Русскоязычные авторы нередко употребляют термин «диссеминированный туберкулез» предполагая именно «диссеминированный туберкулез легких», в то время как в англоязычной литературе диссеминированным туберкулезом называется генерализованный туберкулез. Термин «general tuberculosis» не употребляется, поэтому после названия «disseminated tuberculosis» обязательно следует уточнение локализации процесса.

Диссеминированный туберкулез легких в структуре ДЗЛ может составлять до 35% (Пономарева Е.Ю., 2013). Удельный вес ДТЛ в структуре туберкулеза легких значительно отличается по климатогеографическим районам: 11,8% в Витебской области, Беларусь (Будрицкий А.М. с соавт., 2019), 16% в Москве (Макарова В.Н., 2009), 8-12% в Томске (Пономарева В.Ю., 2013), 17-20% в Перми (Пшеничникова-Пеленёва И.М. с соавт., 2019), 30% в Красноярске (Корецкая Н.М., 2011), 31% в Смоленске (Кукеев И.А. с соавт., 2018), 33,2% в Кемерово (Копылова И.Ф. с соавт., 2016) и до 34,5% в северных регионах (Мусатова Н.В., 2009).

Основной сопутствующей диссеминированному туберкулезу легких патологией является ВИЧ-инфекция (Wang J.Y., 2007; Бердников с соавт., 2011; Kerkhoff A.D. et al., 2017; Marochi-Telles J.P. et al., 2020; Данцев В.В. с соавт., 2019; Мишин В.Ю. с соавт., 2018). Некоторые исследователи указывают, что большой процент пациентов с ДТЛ являются социально дезадаптированными и имеют низкую приверженность к лечению (Мишина А.В. с соавт., 2018; Бородулина Е.А. с соавт., 2020; Wiens K.E. et al., 2018).

Возможные факторы риска ДТЛ не отличаются от факторов риска туберкулеза в целом: контакт с заболевшими туберкулезом, отсутствие постоянного места жительства или неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в районе проживания, безработица, низкие доходы, пребывание в пенитенциарной системе (Сазонова О.В. с соавт., 2014; Cui Z. et al., 2017; Silva D.R., 2018; Бородулин Б.Е. с соавт., 2022).

Патогенез диссеминированного туберкулеза легких включает стадию гематогенного или лимфогематогенного распространения *M. tuberculosis* (т.е. микобактериемию), в результате которого в легочной ткани формируются множественные очаги (Cardona P.J, 2018; Khan F.Y., 2019). По данным многих авторов, наиболее часто диссеминированный туберкулез легких, свидетельствующий о генерализации туберкулезного процесса, встречается при иммунодефицитных состояниях (Саенко С.С. с соавт., 2020; Мишина А.В. с соавт., 2018; Винокуров А.С. с соавт., 2020; Гергерт В.Я. с соавт., 2019; Иванова О.Г. с соавт., 2016), что не исключает возможность его развития также и у иммунокомпетентных лиц (Амансахедов Р.Б. с соавт., 2018; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Verma R., 2012). Установлено, что при диссеминированном туберкулезе преобладает гуморальный тип иммунного ответа, у которого нет защитной силы в отношении *M. tuberculosis* (Кноринг Б.Е., 2001; Scriba T.J. et al., 2016).

Лучевые методы диагностики не позволяют дифференцировать ДТЛ и другие гранулематозы легких, в частности, саркоидоз, т.к. отсутствуют патогномоничные лучевые признаки ДТЛ (Винокуров А.С. с соавт., 2020; Alende-Castro V., 2020). В литературе описано исследование, в котором проводился детальный анализ рентгенограмм в сопоставлении с клинической формой туберкулеза, установленной врачебной комиссией. Показано, что в некоторых случаях допускается гипердиагностика диссеминированного туберкулеза легких из-за недооценки важности выделения ведущего лучевого синдрома (Сметанина Е.А. с соавт., 2016).

Рентгенологически диссеминированный туберкулез легких чаще представлен мелкоочаговой диссеминацией (58,4%), а случаи крупноочаговой

диссеминации являются сочетанием лобулярных, ацинозных, ацинозно-нодозных очагов. Детальное изучение данных КТ-исследования высокого разрешения позволяет определить характер диссеминации: при ДТЛ преобладают признаки лимфогенной диссеминации (47,4%), также выявляется гематогенная (32,0%) и бронхогенная (20,6%) диссеминация (Амансахедов Р.Б. с соавт., 2018). Некоторые авторы, наоборот, указывают на лимфогенный характер диссеминации при ДТЛ как на более редкий (Смурова Т.Ф., 2005; Винокуров А.С. с соавт., 2020).

Многие авторы отмечают, что бактериоскопия мокроты или лаважной жидкости по Цилю-Нильсену при диссеминированном туберкулезе легких является малоинформативным методом, поскольку данная клиническая форма туберкулеза характеризуется скудным бактериовыделением (Munseri P.J. et al., 2011; Корецкая Н.М. с соавт., 2011; Khan F.Y., et al., 2020; Vohra S. et al., 2020; Данцев В.В. с соавт., 2019; Старшинова А.А. с соавт., 2016; Бородулина Е.А. с соавт., 2019). Ускорить диагностику ДТЛ представляется возможным с применением высокочувствительной картриджной технологии GeneXpert МТВ/RIF, однако в повседневной практике имеется ряд ограничений ее использования: во-первых, дифференциальная диагностика туберкулеза проводится в учреждениях не противотуберкулезного профиля, соответственно, не имеющих необходимое оснащение лабораторий; во-вторых, имеется вероятность ложноположительного результата, связанная с невозможностью оценки жизнеспособности микобактерии; в-третьих, высокая стоимость (Бородулина Е.А. с соавт., 2019).

Таким образом, диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких является актуальной и сложной задачей современной рентгенологии, фтизиатрии и пульмонологии.

## **Проблема коморбидности диссеминированных заболеваний легких и ВИЧ-инфекции**

В XXI веке, несмотря на активное развитие медико-биологических наук и доступности информации о профилактических мерах широким слоям населения, проблема высокой заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, остается актуальной во многих странах (Бородулина Е.А. с соавт., 2018; Сысоев П.Г. с соавт., 2020; Huang L. et al, 2017; Pupaibool J. et al, 2013; Cui L. et al, 2015; Alvaro-Mesa A. et al, 2015).

Вирус иммунодефицита человека, вызывающий медленно и прогрессирующее заболевание с вторичным иммунодефицитным состоянием, относится к роду *Lentivirus* семейства *Retroviridae* (Брыжинская А.А., 2019). Патогенез ВИЧ связан с внедрением вируса преимущественно в CD4+ Т-лимфоциты человека, образованием синцития из пораженных лимфоцитов на гидрофобных антигенах вируса, их гибелью и, как следствие, нарушением клеточного звена иммунитета. Кроме того, ВИЧ вызывает сбой активации В-лимфоцитов и повышение синтеза специфичных к вирусу IgG и IgA (Брыжинская А.А., 2019). При этом возникающая гипергаммаглобулинемия не способствует снижению концентрации ВИЧ в крови, но истощает гуморальное звено иммунитета (Бурханов Р.А., Черкасова Л.В., 2017).

Уровень CD4+ Т-лимфоцитов принимается основным признаком для классификации ВИЧ-инфекции согласно ВОЗ (Lundgren J. et al, 2011). В практической деятельности применяется Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции по Покровскому В.И., включающая пять стадий: 1) инкубации, 2) первичных проявлений (а. бессимптомная, б. острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, в. острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями), 3) латентная, 4) вторичных заболеваний (подразделяется на А, Б, В и включает фазы прогрессирования и ремиссии), 5) терминальная (Покровский В.И., 2001). ВИЧ-инфицированный человек является источником инфекции на любой стадии заболевания и несет угрозу передачи вируса тем больше, чем выше уровень

вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови (Брыжинская А.А., 2019; Cui L. et al, 2015). Наибольшее количество вируса содержится в крови, семенной жидкости, молоке, влагалищном секрете, что обуславливает пути передачи: половой, парентеральный, вертикальный (Брыжинская А.А., 2019).

Прогрессирующее увеличение вирусной нагрузки и подавление иммунитета постепенно приводит к развитию у зараженного человека оппортунистических инфекций и опухолевых заболеваний. Оппортунистическими (от англ. opportunity – возможность) называют инфекции, которые могут развиваться у лиц с иммунодефицитными состояниями (при ВИЧ-инфекции, аутоиммунных заболеваниях, проведении химиотерапии при онкологических заболеваниях, трансплантации органов и др.) и, как правило, не встречаются у людей без нарушений иммунитета (Акинфеев И.Б. с соавт., 2015; Cui L. et al, 2015; Шибанов А.М., 2019; Huang L. et al, 2009; Rali P. et al, 2016; Benito N. et al, 2012; Soneja M. Et al, 2021). Подразумевается, что возбудителями оппортунистических инфекций выступает условно-патогенная флора. Тем не менее, в настоящее время название «оппортунистические инфекции» иногда употребляется для наименования всех инфекций, которые развиваются вторично по отношению в ВИЧ-инфекции, в том числе, туберкулеза. В связи с этим вместо термина «оппортунистические заболевания» возможно употребление термина «вторичные заболевания» как более широкого понятия.

Многие исследователи отмечают, что туберкулез является одним из наиболее часто встречающихся связанных с ВИЧ заболеванием, и актуальность проблемы коморбидности туберкулеза и ВИЧ подчеркивают как отечественные, так и зарубежные авторы (Бородулина Е.А. с соавт., 2019; Корецкая Н.М. с соавт., 2011; Корнилова З.Х. с соавт., 2010; Зимина В.Н. с соавт., 2010; Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2017; Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2018; Wisaksana R. et al, 2013; Kerkhoff A.D. et al, 2016).

Высокая заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных связана с пересечением механизмов патогенеза обоих заболеваний: CD4-лимфоциты, имеющее важное значение в противотуберкулезном иммунитете, поражаются



вирусом иммунодефицита человека в первую очередь. Тяжесть течения туберкулезного процесса увеличивается с уменьшением количества CD4-лимфоцитов. Кроме того, ВИЧ влияет и на макрофаги, уменьшает их поступление в легочную ткань (Косынкина Т.М., 2011). Установлено, что по мере снижения CD4-лимфоцитов меняются характерные гистоморфологические проявления воспаления при туберкулезе (Olba O.M. et al, 2013; Белоус В.В. с соавт., 2017; Vohra S. с соавт., 2021). Белоус В.В. с соавторами при изучении аутопсийного материала от умерших с коинфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция выделили три ступени изменений морфологической картины туберкулезного воспаления: при уровне CD4-лимфоцитов более 500 кл/мкл сохраняется гранулематозный тип воспаления с расширенной зоной казеозного некроза в центре; при уровне CD4-лимфоцитов 200-500 кл/мкл преобладают альтеративно-экссудативные процессы, продуктивная реакция в виде небольшого количества эпителиоидных и гигантских клеток сохраняется вокруг части очагов; при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл наступает анергия, специфическая гранулематозная реакция отсутствует, на месте типичного казеозного некроза развивается колликвационный некроз и деструктивный васкулит (Белоус В.В. с соавт., 2017). Потеря контроля над отграничением туберкулезного воспаления приводит к лимфогематогенному распространению микобактерий и развитию диссеминированного туберкулеза легких и генерализованного диссеминированного туберкулеза (Белоус В.В. с соавт., 2017; Амансахедов Р.Б. с соавт., 2016).

В структуре клинических форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц диссеминированный туберкулез легких составляет до 45% (Бородулина Е.А. с соавт., 2017). Диагностика ДТЛ при ВИЧ-инфекции затруднена в связи со скудным бактериовыделением: во многих исследованиях отмечается, что бактериоскопические методы диагностики чаще имеют отрицательные результаты. При развитии выраженного иммунодефицита возникает явление отрицательной анергии, при котором проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест теряют диагностическое значение (Мишин В.Ю. с соавт., 2017; Бабаева И.Э. с соавт., 2010; Зимина В.Н. с соавт., 2017).

По наблюдениям некоторых авторов, у ВИЧ-инфицированных пациентов с ДТЛ в первые дни заболевания могут не выявляться изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, кроме усиления легочного рисунка, и только компьютерная томография позволяет выявить мелкоочаговую диссеминацию (Зими́на В.Н. с соавт., 2014; Мишин В.Ю. с соавт., 2017). Амансахедовым Р.Б. с соавторами описаны три типа туберкулезной диссеминации при иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным КТ-исследования: милиарная, бронхолобулярная, смешанная. Милиарная диссеминация является лимфогематогенной по патогенезу и характеризуется мелкими очагами средней интенсивности 2-4 мм в диаметре. Бронхолобулярная диссеминация проявляется очагами различных размеров с преобладанием крупных с тенденцией к слиянию, патогенетически – сочетанная лимфогематогенная и бронхогенная. Смешанная диссеминация проявляется очагами от 2 до 10 мм в диаметре, патогенетически – лимфогематогенная (Амансахедов Р.Б. с соавт., 2016).

Многие исследователи отмечают, что основной проблемой в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях является совпадение клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза и различных по этиологии пневмоний. Кроме того, у лиц с ВИЧ-инфекцией нередко выявляется несколько возбудителей пневмонии одновременно (Huang L., 2009; Вдоушкина Е.С., 2015; Jose R.J. et al, 2020; Skalski J.H. et al, 2016; Шахгильдян В.И. с соавт., 2015). Имеются литературные данные о сопоставлении количества клеток CD4 и типичным возбудителем пневмонии для данного уровня. Так, и туберкулез, и бактериальные пневмонии, вызванные *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, могут развиваться при любом уровне CD4. При уровне CD4 менее 200 кл/мкл развиваются пневмонии, вызванные *Pneumocystis jirovecii* и *Cryptococcus neoformans*, а пневмонии, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* и *Toxoplasma gondii* встречаются при уровне CD4 менее 100 кл/мкл. При снижении CD4 ниже 50 кл/мкл пневмонии могут быть вызваны *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и цитомегаловирусом (Huang L., 2009).

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией заболеваемость бактериальными пневмониями больше в 5-10 раз, чем в популяции в целом. Клиническое течение бактериальной пневмонии при ВИЧ-инфекции может отличаться более стремительным развитием и более высокой частотой бактериемии, но каких-либо специфических симптомов не наблюдается (Зими́на В.Н. с соавт., 2016; Бозоян А.А. с соавт., 2019; Пузырева Л.В. с соавт., 2019).

Достаточно редкой, но встречающейся среди оппортунистических инфекций в Европейских странах грибковой инфекцией с синдромом диссеминации является криптококковая инфекция. Базидиомицеты *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* попадают в организм человека аэрогенным путем из экскрементов птиц и могут вызывать менингеальный и легочный криптококкоз при значительно угнетенном (CD4-лимфоциты менее 20 кл/мкл, чаще – менее 50 кл/мкл) клеточном иммунитете (Huang L., 2009; Акинфеев И.Б. с соавт., 2015; Климова Н.В. с соавт., 2013). Криптококковая пневмония может сопровождаться менингитом или быть единственным проявлением криптококкоза. Рентгенологически выявляется крупноочаговая диффузная диссеминация, реже – одностороннее поражение, плевральный выпот или отсутствие изменений на рентгенограмме (Климова Н.В. с соавт., 2013).

Эндемичным для некоторых районов Южной Америки и Африки ВИЧ-ассоциированных грибковых поражений легких является гистоплазмоз, вызываемый *Histoplasma capsulatum* (Hage C.A. et al, 2015; Jones G.S. et al, 2020; Carreto-Binaghi L.E. et al, 2019; Kelly V.T. et al, 2020). В большинстве случаев заболевание развивается при уровне CD4-лимфоцитов менее 100-500 кл/мкл и проявляется на рентгенограмме диффузной диссеминацией с грубыми ретикулярными изменениями или, наоборот, отсутствием изменений (Huang L., 2009; Самсонова М.В. с соавт., 2017).

Среди паразитарных оппортунистических инфекций важное место занимает токсоплазмоз, возбудитель которого - *Toxoplasma gondii*. Заболевание развивается при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл и чаще всего проявляется в виде поражения центральной нервной системы. Случаи легочного токсоплазмоза

являются относительно редкими, но и их нельзя исключать из дифференциально-диагностического ряда при выявлении легочной диссеминации при ВИЧ-инфекции. Рентгенологически легочный токсоплазмоз неотличим от пневмоцистной пневмонии. Диагноз подтверждается при обнаружении паразита в образцах мокроты или лаважной жидкости (Huang L., 2009; José R.J. et al, 2020).

Среди оппортунистических вирусных поражений легких, проявляющихся синдромом диссеминации, многие авторы выделяют цитомегаловирусную пневмонию (Fonseca B.L. et al, 2019; Waqas Q.A. et al, 2019; Климова Н.В. с соавт., 2013). Цитомегаловирус вызывает характерные цитопатические изменения в легочной ткани – их обнаружение подтверждает этиологию заболевания. Рентгенологическая картина неспецифична и изменчива, схожа с пневмоцистной пневмонией, с диссеминированным туберкулезом легких, основным отличием является склонность к образованию плевральных выпотов. В целом цитомегаловирусная пневмония является относительно редкой; чаще заболевание проявляется поражением желудочно-кишечного тракта и ретинитом (Шахгильдян В.И. с соавт., 2004; Huang L., 2009; José R.J. et al, 2020; Климова Н.В. с соавт., 2013).

Наиболее частым возбудителем пневмонии у лиц с иммунодефицитом, в том числе, связанным с ВИЧ-инфекцией, во многих странах является грибок *Pneumocystis jirovecii* (Carmona E.M. et al, 2011; Mane A. Et al, 2015; Sheikholeslami I.F. et al, 2015; Ермак Т.Н. с соавт., 2019; Пьянзова Т.В. с соавт., 2019). Пневмоцистам для развития необходимо высокое содержание кислорода, весь их жизненный цикл проходит в альвеолах. Суммарно патологический процесс, обусловленный *P. jirovecii*, можно разделить на три стадии: отечная (пенистый альвеолярный экссудат в просвете альвеол, содержащий пневмоцисты, макрофаги, нейтрофилы), ателектатическая (полнокровие и инфильтрация межальвеолярных перегородок с их последующим разрушением), эмфизематозная (фиброзно-кистозные изменения) (Акинфеев И.Б. с соавт., 2015; Ермак Т.Н. с соавт., 2019). В отличие от гранулематозного типа воспаления, характерного для туберкулеза, морфологическим субстратом рентгенологического синдрома легочной диссеминации при пневмоцистной пневмонии является экссудативный тип воспаления (Ермак Т.Н., 2018).

Рентгенологические проявления не патогномичны и могут быть представлены в виде двусторонней мелкоочаговой пневмонии или интерстициальной пневмонии (Боровицкий В.С., 2012; Huang Y.S. et al, 2017). Среди редких, но возможных проявлений указываются односторонние поражения и множественные тонкостенные кисты (10-20% случаев); менее, чем в 5% случаев, пневмоцистная пневмония протекает без изменений на рентгенограмме (Huang L., 2009). Признаками пневмоцистной пневмонии по данным компьютерной томографии высокого разрешения является выявление двусторонних диффузных затемнений центральной, верхнедолевой или прикорневой локализации по типу «матового стекла», реже – тонкостенных кист, бронхиолоэктазов, мелких узелков (Климова Н.В. с соавт., 2013; Григорьева Т.А. с соавт., 2017).

В диагностике пневмоцистной пневмонии применяется метод полимеразной цепной реакции, а в зарубежных клиниках также иногда применяется метод петлевой изотермической амплификации (Белоусов В.В. с соавт., 2019; Акинфеев И.Б. с соавт., 2015; Robert-Gangneux F. et al, 2014; Nakashima K. et al, 2014). Также возможно определение пневмоцист методом микроскопии в образце мокроты или лаважной жидкости (Самитова Э.Р., 2007; Carmona E.M, 2011).

В большинстве статей, затрагивающих различные аспекты пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, указано на необходимость дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии с туберкулезом, бактериальными пневмониями, цитомегаловирусной пневмонией (Акинфеев И.Б. с соавт., 2015; González-García J. et al, 1998; Боровицкий В.С., 2012; Huang Y.S. et al, 2017; Ермак Т.Н. с соавт., 2019).

В 2020 году в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции начали появляться клинические ситуации, требующие дифференцировать пневмоцистную пневмонию и поражение легких, вызванное SARS-CoV-2 (Kelly S. et al, 2020; Broadhurst A.G.V. et al, 2021). Учитывая, что случаи пневмоцистной пневмонии как первого проявления ВИЧ не редки, а приблизительно 1/4 всех пациентов с ВИЧ-инфекцией узнают о ней, имея количество CD4 < 200 кл/мкл, Британская

ассоциация по борьбе с ВИЧ призывает обследовать на ВИЧ-инфекцию всех госпитализированных пациентов с подозрением на COVID-19 (Kelly S. et al, 2020).

### **1.3. Обмен железа и воспаление при туберкулезе и пневмониях**

#### **Современное понимание физиологии обмена железа у человека**

Обмен железа, незаменимого микроэлемента для многих живых организмов, у человека является многоступенчатым процессом всасывания и рециркуляции, обеспечиваемым большим числом белковых и низкомолекулярных органических соединений. В научной литературе представлено немало число работ, посвященных метаболизму железа на клеточном и молекулярном уровне и его биологической роли. Каждый год появляются новые исследования функций участвующих в метаболизме железа белков в норме и при патологии с научной и прикладной точек зрения. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся изменений показателей обмена железа в условиях инфекционного процесса, остаются спорными и нерешенными. Систематизируем и обобщим накопленные к настоящему времени знания о метаболизме железа у человека и микроорганизмов, а также проанализируем особенности нарушений обмена железа при различных заболеваниях.

В зависимости от массы тела, в организме взрослого здорового человека содержится от 3 до 5 граммов железа, из которых в сыворотке крови не более 0,5%, а в составе гемоглобина до 80%, ферритина – до 30% (Мильто И.В., 2016). Гомеостаз железа поддерживается, в первую очередь, за счет эффективной рециркуляции элемента, а также благодаря поступлению с пищей (Казюкова Т.В с соавт., 2006; Lawen A. et al, 2013). Гемовое железо проникает в энтероцит посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза в связи с переносчиком HSP1. В энтероците гем разрушается гемоксигеназой с высвобождением восстановленного железа (Parmley R.T. et al, 1984). Негемовое железо находится в просвете кишки в окисленном состоянии от воздействия желудочного сока,

переходит в восстановленную форму под воздействием дуоденального цитохрома В и проникает в энтероцит при помощи двухвалентного металлоторанспортера ДМТ-1, способного переносить через апикальную мембрану энтероцита только двухвалентные катионы (Parmley R.T. et al, 1984; Iolascon A. et al, 2009; Munoz M. et al, 2009). Таким образом, в энтероцит проникает восстановленное (двухвалентное) железо. Далее при помощи цитозольных белков железо проходит через цитозоль энтероцита от апикальной к базальной мембране. На базальной мембране располагается гликопротеин ферропортин – единственный трансмембранный экспортер железа. Помимо энтероцитов, ферропортин обнаружен на макрофагах, адипоцитах, гепатоцитах, эритробластах, синцитиотрофобласте плаценты. После переноса через базальную мембрану энтероцита происходит окисление железа до трехвалентной формы гликопротеином гепестином, ассоциированным с базальной мембраной. В плазме окисленное (трехвалентное) железо связывается с белком апотрансферрином и транспортируется в форме моно- или бижелезистого трансферрина к клеткам-потребителям, имеющим рецепторы к трансферрину. К железосвязывающим внеклеточным белкам также относится белок эпителиальных секретов лактоферрин. В цитозоле клеток железо либо используется для синтеза железосодержащих белков, либо запасается в форме ферритина. Рециркуляция железа обеспечивается за счет эритрофагоцитоза: макрофаги селезенки и печени захватывают эритроциты, гемоглобин высвобождается и разрушается внутри везикул, двухвалентное железо поступает в цитозоль. Через мембрану макрофагов железо экспортируется в плазму также при помощи ферропортина, окисляется до трехвалентного церулоплазмином (гомологом которого является гепестин) и снова транспортируется с трансферрином к клеткам-потребителям (Parmley R.T. et al, 1984; Iolascon A. et al, 2009; Munoz M. et al, 2009). Внутри клеток железо может находиться в нескольких формах: в составе гемопротеинов (миоглобин, гемоглобин, цитохромы и др.); в составе железосвязывающих белков ферритина и гемосидерина; в качестве кофакторов ферментов, например, липоксигеназы, и в виде комплексов с цитратом, цистеином и другими низкомолекулярными

соединениями (Лубянова И.П., 2010; Lawen A. et al, 2013). Из перечисленных форм отдельное место занимает соединение железа с железосвязывающими белками, так как ферритин не только создает резервный пул железа, но и предотвращает потенциальное токсическое действие ионов железа: в ответ на высокий уровень железа в плазме синтез ферритина возрастает (Andrews N.C. et al, 2007; Tandara L. et al, 2012; Мильто И.В. с соавт., 2016). При перенасыщении ферритина железом происходит его преобразование в гемосидерин, который только связывает избыточное железо без возможности в дальнейшем мобилизовать его (Tandara L. et al, 2012; Koorts A.M et al, 2007).

В представленной схеме метаболизма железа сложно выделить главное звено: все процессы взаимосвязаны и последовательны. Однако в 2001 году группой ученых из Калифорнии был открыт белок гепсидин (Park C.H. et al, 2001), который в настоящее время по праву признан основным регулятором гомеостаза железа. Установлено, что гепсидин блокирует функцию ферропортина (экспортера железа из энтероцитов, макрофагов и других клеток), следовательно, подавляет высвобождение железа в плазму крови, снижая абсорбцию и приостанавливая рециркуляцию (Левина А.А. с соавт., 2008; Tandara L. et al, 2012; Koorts A.M et al, 2007). Изначально Park C.H. с коллегами занимались изучением факторов врожденного иммунитета человека. Выделив новое вещество из мочи, названное гепсидин (от лат. *hepar* – печень как место синтеза и *caedes* – смертельный, в контексте – антимикробный), они описали его антибактериальные и фунгицидные свойства (Park C.H. et al, 2001). Аналогичный пептид был выделен также из плазмы крови и к настоящему времени доказана роль гепсидина как регулятора гомеостаза железа. На выработку гепсидина влияют следующие составляющие: 1. Уровень внеклеточного железа. Чем выше насыщение трансферрина железом, тем больше вырабатывается гепсидина (Маянский Н.А. с соавт. 2009; Кунцевич Н.В. с соавт., 2010; Muckenthaler M.U., 2008); 2. Активность эритропоэза. При повышении эритропоэтина синтез гепсидина подавляется, железо мобилизуется из клеток и транспортируется в костный мозг (Маянский Н.А. с соавт. 2009; Кунцевич Н.В. с соавт., 2010; Muckenthaler M.U., 2008). При этом эритропоэтин напрямую на



гепсидин не влияет (Маянский Н.А. с соавт. 2009); 3. Инфекционный процесс и воспаление. Экспрессия гепсидина увеличивается под воздействием провоспалительных цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-6. (Левина А.А. с соавт., 2008; Nemeth E. et al, 2004). При воспалении наблюдается увеличение содержания железа в макрофагах и снижение его транспортного пула под действием нарастающего уровня гепсидина, но можно ли рассматривать эту патогенетическую особенность как защиту от инфекций – вопрос неоднозначный. С одной стороны, увеличение содержания железа в макрофагах обеспечивает его доступность для внутриклеточных микроорганизмов (Paradkar P.N. et al, 2008). С другой стороны, уменьшение транспортного (плазменного) пула железа делает его недоступным для внеклеточных микроорганизмов (Ganz T. et al, 2015).

### **Железо в жизнедеятельности *M. tuberculosis* и других микроорганизмов**

Железо необходимо для реализации жизненно важных процессов не только в организме человека, но и у микроорганизмов. В журнале Американского химического общества приводится следующее сравнение: «Битва за железо между человеком и бактериями превратилась в сложную игру в кошки-мышки, в которой бактерии разработали сложные пути кражи железа у белков хозяина, а люди разработали белки, нейтрализующие пути бактериального поглощения железа» (Chao A. et al, 2018).

Микобактерии имеют систему сидерофоров (микобактина, карбоксимикобактина и др.) – встроенных в клеточную стенку переносчиков железа. Сидерофоры обладают высоким сродством к трехвалентному железу и могут извлекать его из металло- и гемпротеинов человека. В макрофагах железо накапливается в цитозоле, будучи связанным с ферритином либо в виде гема. Микобактерии локализованы в фагосоме макрофагов, где содержание железа изначально чрезвычайно низкое. Сидерофоры способствуют диффузии железа через мембрану фагосомы, делая железо доступным для поглощения микобактериями. Сидерофоры микобактерий карбоксимикобактин и микобактин

используются по-разному. Карбоксимикобактины относительно растворимы и экспортируются во внеклеточную среду, где они поглощают железо из железосодержащих белков человека, таких как трансферрин и лактоферрин (Chao A. et al, 2018; Лямин А.В. с соавт., 2016; Добин В.Л. с соавт., 2016). Микобактины из-за своей нерастворимости прикрепляются к внешней мембране микобактерии и реализуют захват железа посредством вспомогательных микобактериальных мембранных белков семейства MmpL. Механизм импорта в клетку комплекса сидерофор-железо до конца не изучен, предполагается, что на мембране микобактерий имеются специальные рецепторы для обратного захвата сидерофоров (Chao A. et al, 2018).

Захват железа при помощи сидерофоров – не единственный путь, реализуемый микобактериями. Если микобактерии находятся внеклеточно, например, в кровотоке при их диссеминации, то активируется второй путь: вырабатываются гемолизины, которые разрушают эритроциты с высвобождением гема (Tullius M.V. et al., 2008).

Пути поглощения гема были обнаружены также у большого числа грамотрицательных бактерий и широко изучены у *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Yersinia pestis* и *Haemophilus influenza* (Arnoux P, 1999; Cescau S., 2007; Clarke TE, 2001; Izadi N, 1997; Simpson W, 2000; Whitby PW, 2009). У грамотрицательных бактерий гем либо напрямую связывается специальными рецепторами внешней мембраны, либо разрушается под действием секретируемых гемофоров (Clarke TE, 2001; Izadi N, 1997; Simpson W, 2000; Whitby PW, 2009). Также пути захвата гема описаны у некоторых Гр+ бактерий: *S. Aureus* (Skaar EP, 2004; Grigg JC, 2007), *Streptococcus pyogenes* (Lei B, 2002) и *Bacillus anthracis* (Ekworomadu MT, 2012; Gat O, 2008).

В исследовании от 2020 года *in vitro* продемонстрирована роль железа в жизнедеятельности *Streptococcus pneumoniae*. Показано, что добавление гемоглобина позволяет пневмококкам возобновить рост в среде, обедненной железом, причем добавление именно гема, а не железа, вызывает устойчивый логарифмический рост и высокую жизнеспособность (Akhter F. et al., 2020).

Таким образом, за последние два десятилетия пути приобретения гема и железа были обнаружены и описаны у целого ряда организмов. Тем не менее, взаимосвязь между поглощением гема и вирулентностью не всегда очевидна. Вклад приобретения гема в вирулентность твердо установлен только для небольшого числа бактерий: *S. aureus* (Skaar EP, 2004), уропатогенная *E. coli* (Hagan EC, 2009) и *P. Gingivalis* (Olczak T, 2015). У МБТ были обнаружены два механизма приобретения железа: поглощение железа и гема. Нацеливание на метаболизм микобактерии МБТ представляет собой многообещающую стратегию в разработке новых противотуберкулезных препаратов. В отличие от опосредованного сидерофором захвата железа, четкая связь между поглощением гема и вирулентностью МБТ еще не установлена.

### **Клиническое значение гепсидина и других ведущих показателей обмена железа в норме и при воспалении**

Для оценки обмена железа в соответствии с механизмом его абсорбции и рециркуляции возможно определение методами лабораторной диагностики следующих показателей:

**1. Сывороточное железо (СЖ).** Показатель отражает количество железа, транспортируемого в данное время трансферрином. Резервная емкость трансферрина, т.е. возможность трансферрина дополнительно связать железо, называется латентной, или ненасыщенной железосвязывающей способностью (ЛЖСС, или НЖСС). Связанное в настоящий момент железо и латентная ЖСС вместе формируют общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС). Дополнительно рассчитывается показатель насыщения трансферрина железом (НТЖ) – отношение СЖ к ОЖСС (Дерпак Ю.Ю., 2018; Серов И.С. с соавт., 2019). Помимо участия в обмене железа, трансферрин выступает в роли негативного реактанта острой фазы: в условиях воспаления его синтез снижается (Kondo K. et al., 1999).

**2. Сывороточный ферритин.** Являясь внутриклеточным белком, ферритин в небольших количествах находится в сыворотке крови, отражая запасы железа в организме человека в физиологических условиях. Некоторые авторы указывают на то, что ферритин поступает в кровь не только при распаде гепатоцитов, но и секретируется ими (Fisher J. et al., 2007; Tandara L. et al, 2012). При остром воспалении уровень сывороточного ферритина не отражает запасы железа и может значительно возрастать как положительный реактант острой фазы (Al-Delaimy W.K. et al, 2006). В таком случае снижение ферритина рекомендуется интерпретировать как истинный железодефицит (т.е. ферритин рассматривается в роли показателя обмена железа), но его нормальные или повышенные значения однозначно оценить запасы железа не позволяют (т.е. в этом контексте ферритин рассматривается в роли острофазового показателя) (Ginzburg Y.Z., 2019; Кузнецов И.А. с соавт., 2017; Minchella P.A. et al, 2015; Hella J. et al, 2018).

**3. Растворимые рецепторы трансферрина (sTfR).** Данный показатель многими авторами представляется как «золотой стандарт» разграничения анемии хронических заболеваний, или анемии воспаления (АХЗ) и железодефицитной анемии (ЖДА), так как растворимые рецепторы трансферрина вырабатываются непосредственно клетками-потребителями железа, и их концентрация не зависит от наличия неопластических процессов, воспаления, гормонального фона и состояния печени; повышение уровня sTfR происходит при истинном железодефиците (Гордиенко А.В. с соавт., 2018; Сахин В.Т. с соавт., 2020; Kondo K. et al, 1999; Ratnaningsih T. et al, 2020).

**4. Эритропоэтин** является белком, синтезирующимся в интерстиции почек и стимулирующим эритропоэз (Варламова О.Н. соавт., 2019). К настоящему времени также описаны его антиапоптотическая и провоспалительная функции. В клинической практике определение уровня эритропоэтина назначается при заболеваниях почек и подозрении на полицитемию (Kang Y.J.,2010; Fox S. et al, 2021).

**5. Гепсидин.** Являясь отрицательным регулятором обмена железа, гепсидин снижается при низком уровне железа сыворотки, следовательно, перестает

угнетать ферропортин и позволяет железу активно поступать в кровь из энтероцитов и высвобождаться из макрофагов. Высокое содержание гепсидина может служить ответом на инфекционный процесс и воспаление вследствие активации его синтеза провоспалительными цитокинами и используется в дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА (Weiss G. et al, 2018; Abdel-Noor R.A. et al, 2019; Minchella P.A. et al, 2015; Hella J. et al, 2018).

Среди показателей обмена железа именно гепсидин представляется самым обсуждаемым в научном обществе в последние годы и перспективным для изучения. Связь уровня гепсидина с воспалением при конкретных нозологических единицах позволяет рассматривать его как потенциальный диагностический инструмент.

Одним из первых описанных в литературе исследований влияния гепсидина на *M. tuberculosis* стало исследование Sow F.B., в котором *in vitro* установлено структурное повреждение микобактерий под действием гепсидина (Sow F.B. et al, 2007).

На экспериментальной мышинной модели группой исследователей из Оксфорда, Лондона и Парижа показано влияние гепсидина на восприимчивость к различным инфекциям. Ученые вводили мышам синтетические агонисты гепсидина и декстраны железа, что приводило к усиленному накоплению железа в макрофагах, но не способствовало активному прогрессированию туберкулеза. Эти данные резко контрастировали с результатами экспериментального заражения мышей *Vibrio vulnificus*, внеклеточным железозофильным патогеном: перегрузка железом способствовала повышенной восприимчивости мышей к возбудителю, а гепсидин продемонстрировал защитную роль. Также исследователи показали, что ни дефицит гепсидина, ни дефицит железа не оказывают значительного влияния на исход инфекции *M.tb* у мышей, в отличие от других инфекций, и выдвинули гипотезу о том, что доступность железа регулируется по-разному в зависимости от характера патогена и его локализации в организме хозяина (Harrington-Kandt R. et al, 2018).

Результаты анализов сыворотки крови на гепсидин при туберкулезе представлены в публикациях небольшого числа исследователей, и во всех случаях установлено повышение данного показателя. Исследователем из Японии Tashiro K. проведено проспективное обсервационное исследование уровня гепсидина сыворотки пациентов с туберкулезом легких перед началом терапии и время до отрицательного посева мокроты. Медианное значение гепсидина при туберкулезе составило 45,1 нг/мл (и 26,4 нг/мл в группе здоровых добровольцев), причем уровень гепсидина прямо коррелировал с длительностью времени до отрицательного результата посева (Tashiro K. et al, 2019). Значительно более высокие уровни гепсидина получены Minchella P.A. при обследовании 86 пациентов из Гамбии: медианное значение при туберкулезе 84 нг/мл. В этой же работе изучены варианты анемии у больных туберкулезом. В 36% случаев диагностирована анемия воспаления, в 18% - ЖДА и в 13% - сочетание анемии воспаления и ЖДА. Авторы указали следующие критерии: АХЗ ставится при соотношении sTfR/lg ферритина менее 14, ЖДА при снижении MCV менее 80 фл и соотношении sTfR/lg ферритина более (или равно) 14. Остальные случаи (MCV менее 80 фл при sTfR/lg ферритина менее 14 или MCV более 80 фл при sTfR/lg ферритина более (или равно) 14) рассматриваются как сочетание ЖДА и АХЗ (Minchella P.A. et al, 2015). Тем не менее, отечественные авторы установили, что уровень sTfR снижен более, чем у половины пациентов с туберкулезом, а через три месяца от начала терапии может продолжать снижаться несмотря на нормализацию сывороточного железа, т.е. выход железа из депо. Данный феномен позволяет судить о подавлении экспрессии sTfR при туберкулезе как о составном элементе комплекса врожденных защитных реакций для ограничения поступления железа в клетки (Каминская Г.О. с соавт., 2012). К аналогичным выводам об изменении строгой связи между уровнем sTfR и потребностью в железе при туберкулезе пришли швейцарские ученые, определившие показатели обмена железа в сыворотке крови 102 пациентов с туберкулезом легких в Танзании (Hella J. et al, 2018). Весомым открытием этой работы также стало установление факта отсутствия значимой связи уровня гепсидина с коинфекциями ВИЧ, гепатитов В и

С и гельминтов при туберкулезе (Hella J. et al., 2018). Также об отсутствии значительного влияния сопутствующего вирусного гепатита С на уровень гепсидина сыворотки при туберкулезе указано в работе Wisaksana R. (Wisaksana R. et al., 2013). В 2016 году учеными из Калифорнии было опубликовано исследование уровней гепсидина у 232 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Южной Африке. Медианное значение гепсидина у госпитализированных пациентов с туберкулезом 38,8 нг/мл, у амбулаторных – 19,1 нг/мл, у пациентов с ВИЧ в отсутствие туберкулеза – 5,9 нг/мл (Kerkhoff A.D. et al, 2016).

При определении содержания гепсидина сыворотки крови, как и любого другого показателя, первостепенное практическое значение имеет интерпретация полученных данных. Какое значение для организма имеет повышение гепсидина в ответ на инфекцию? Снижение пула циркулирующего железа под влиянием повышенной концентрации гепсидина рассматривается как компонент врожденного иммунитета, направленный на ограничение доступности железа для инфекционных агентов (Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2020). При этом увеличение уровня гепсидина и задержка железа в макрофагах потенциально может усугубить протекание инфекций, вызванных МБТ, хламидиями, легионеллами и другими внутриклеточными микроорганизмами. К этому выводу о влиянии повышения гепсидина сыворотки приходят большинство исследователей (Michels K. et al, 2015; Tashiro K. et al, 2019; Hella J. et al, 2018; Minchella P.A. et al, 2014; Kerkhoff A.D. et al, 2016; Wisaksana R. et al, 2013; Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2020).

Анемия у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть следствием нескольких причин: прямое воздействие вируса на клетки костного мозга; развитие оппортунистических заболеваний и вторичных опухолевых процессов; токсическое действие лекарственных препаратов, например, зидовудина и котримоксазола (Huibers M.H.W. et al, 2020; Agus Somia I.K. et al, 2019). Высокий уровень гепсидина в сочетании с высоким уровнем интерлейкина-6 и количеством CD4 <350 клеток/мкл определены как факторы риска развития АХЗ у пациентов с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию (Agus Somia I.K. et al, 2019). Также установлено, что как анемия, так и повышенное содержание железа сыворотки

связаны с более высоким риском смерти среди ВИЧ-инфицированных взрослых (Noor R.A. et al, 2020).

Уровни гепсидина при пневмониях различной этиологии к настоящему времени представлены в достаточно ограниченном числе исследований. Отечественными авторами определено содержание гепсидина сыворотки крови при внебольничных бактериальных пневмониях. Медианное значение составило 11,2 нг/мл в разгаре пневмонии и 0,48 нг/мл в группе контроля у здоровых людей. Авторы видят гепсидин как медиатор острой фазы, индуцирующий анемию воспаления, которая способствует более тяжелому и затяжному течению пневмонии (Шкляев А.Е. с соавт., 2014). Исследователями из Китая в 2020 году на экспериментальной мышинной модели показана бактерицидная роль гепсидина эпителия дыхательных путей при бактериальных пневмониях (Yang Y. et al, 2020).

При сравнении пациентов с вирусными и атипичными бактериальными пневмониями группа норвежских ученых высказала предположение о том, что существуют различия в железо-ассоциированном иммунном ответе между этими внутриклеточными патогенами, требующие дальнейшего изучения. Для пневмоний вирусной этиологии характерны более низкие концентрации гепсидина, чем для атипичных, т.е. вызванных *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Oppen K. et al, 2021).

Данных об исследовании гепсидина сыворотки при пневмоцистной пневмонии, как и информации о влиянии железа на жизнедеятельность *P. jirovecii*, в научной литературе не выявлено. Единичные работы содержат данные о содержании железа и ферритина в лаважной жидкости пациентов с пневмоцистной пневмонией: выявлено 6-кратное увеличение содержания железа и 8-кратное увеличение содержания ферритина по сравнению с контролем (Mateos F. et al, 1999), а также о наличии связи между уровнем ферритина сыворотки и степенью тяжести пневмонии (Sun J. et al, 2016).

В 2020 году в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в научном сообществе стали активно изучаться патогенетические, лабораторные и клинические особенности COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 вызывает в организме



мощную выработку провоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-6, который является активатором экспрессии гепсидина. Логистический регрессионный анализ различных биомаркеров крови пациентов с COVID-19 представил гепсидин и ферритин в роли многообещающих потенциальных маркеров прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции (Zhou C. et al, 2020). В аналогичном исследовании построены кривые выживаемости Каплана-Майера и в качестве предикторов смерти при тяжелом течении COVID-19 определены пожилой возраст, низкое соотношение  $PaO_2/FiO_2$ , повышенный уровень гепсидина и СРБ (Nai A. et al, 2021). Еще одним важным открытием стало обнаружение потенциального сходства последовательностей между относительно мало изученным цитоплазматическим богатым цистеином доменом белков-шипов коронавируса и белком гепсидина позвоночных. Эта связь биологии гепсидина и патобиологии коронавируса открывает новое перспективное для изучения направление (Ehsani S., 2020).

Актуальным фундаментальным научным направлением является разработка лекарственных препаратов-антагонистов гепсидина, потенциально полезных в тех клинических ситуациях, когда достоверно доказано пагубное воздействие высокой экспрессии гепсидина. Одним из первых веществ, продемонстрировавших ингибирующие гепсидин свойства, является гепарин (Poli M. et al, 2011; Poli M. et al, 2014; Poli M. et al, 2017; Abreu R. et al, 2018; Asperti M. et al, 2016). К антагонистам гепсидина относятся также антикалины – небольшие белки, полученные из липокалинов, природных белков, связывающих разнообразные биологические лиганды (Ruchala P. et al, 2014).

Одновременно идут разработки противоположного направления – поиска агонистов гепсидина. Повышение уровня гепсидина может быть оправдано при заболеваниях, связанных с первичной перегрузкой железом,  $\beta$ -талассемии и миелодиспластическом синдроме (Ginzburg Y.Z., 2019; Katsarou A. et al, 2018). В 2018 году начаты первые клинические испытания с использованием миметиков гепсидина, стимуляторов выработки гепсидина и ингибиторов ферропортина (Casu C. et al, 2018).

**Заключение.** Таким образом, патология легких с синдромом диссеминации при ВИЧ-инфекции достаточно обширна. Наиболее часто встречаются поражения легких, имеющие инфекционную этиологию. В повседневной клинической работе при обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и синдромом легочной диссеминации на рентгенограмме, в первую очередь, приходится дифференцировать диссеминированный туберкулез легких с пневмоцистной пневмонией и бактериальными пневмониями. Поражения легких, вызванные цитомегаловирусом, гистоплазмой, криптококком и другими оппортунистическими инфекциями встречаются более редко.

Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что вопросы диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией, являются актуальной проблемой здравоохранения. Ежегодно в Федеральной службе интеллектуальной собственности регистрируются новые методы, способы, технологии диагностики туберкулеза, но изобретений, направленных на диагностику именно диссеминированного туберкулеза легких, достаточно мало. Так, одним из первых в 1989 году предложен способ дифференциальной диагностики ДТЛ и саркоидоза, основанный на большем индексе миграции нейтрофилов в пробе крови после добавления туберкулина *in vitro* при туберкулезе, чем при саркоидозе (Чернушенко Е.Ф. с соавт., 1989). В 2009 году предложен способ диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, рассматривающий в качестве предикторов туберкулезу уровни ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-6, вирусную нагрузку РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов (Скляр Л.Ф. с соавт., 2009). В 2016 году предложен способ дифференциальной диагностики пневмонии, туберкулеза, саркоидоза и злокачественных новообразований путем расчета коэффициентов вероятности для каждой нозологии с учетом анамнестических, клинико-социальных и лабораторных характеристик пациентов (Лаушкина Ж.А. с соавт., 2016). За последние годы число новых возможных методов, способствующих оптимизации дифференциальной диагностики ДТЛ, невелико, а в 2020-21 годах новых возможных способов диагностики туберкулеза зарегистрировано не было.

Наличие объективных трудностей диагностики и дифференциальной диагностики ДТЛ создает предпосылки для дальнейшего разностороннего изучения различных аспектов жизнедеятельности микобактерий и опосредованных ими изменений метаболизма больного туберкулезом человека.

Перспективным и малоизученным направлением является исследование изменений показателей обмена железа, в первую очередь, гепсидина, при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Возрастающий в последние годы интерес к гепсидину связан с его двойственной ролью как главного регулятора обмена железа, эссенциального элемента для многих макро- и микроорганизмов, и как положительного реактанта острой фазы воспаления. Согласно опубликованным исследованиям, гепсидин сыворотки – это показатель с широким диапазоном значений. При туберкулезе, к примеру, медиана гепсидина колеблется от 9,3 до 63,7 нг/мл, а в группах здоровых добровольцев – от 0,48 до 14,2 нг/мл (Kerkhoff A.D. et al, 2016; Wisaksana R. et al, 2013; Minchella P.A. et al, 2015; Hella J. et al, 2018). При этом к настоящему времени нет опубликованных данных о целенаправленном сравнительном исследовании гепсидина при различных клинических формах туберкулеза; нет данных об уровне гепсидина при пневмоцистной пневмонии; данные об уровне гепсидина при бактериальных пневмониях единичные без акцента на характере и объеме поражения легких. Исследователи из США, занимающиеся проблемой анемии при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции, подчеркивают, что для клинической практики референтные величины гепсидина сыворотки достоверно не определены (Kerkhoff A.D. et al, 2016). Для установления роли гепсидина в качестве потенциального диагностического маркера представляется рациональным его исследование в сравнительном аспекте между группами пациентов с заболеваниями, между которыми проводится дифференциальная диагностика.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, сопоставимость групп пациентов

Проведено наблюдательное исследование по типу случай-контроль на базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ (ректор – профессор РАН, доктор медицинских наук Колсанов Александр Владимирович, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии – доктор медицинских наук, профессор Бородулина Елена Александровна); ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4» (главный врач – Заслуженный работник здравоохранения Самарской области Виктор Наталья Николаевна) и ГБУЗ СО «Тольяттинский противотуберкулезный диспансер» (главный врач – главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по фтизиатрии Цыганков Игорь Леонтьевич). Лабораторные исследования проведены на базе Клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ (главный врач – кандидат медицинских наук, доцент Измалков Николай Сергеевич, заведующая Клинико-диагностической лабораторией – доктор медицинских наук, доцент Гусякова Оксана Анатольевна).

На подготовительном этапе работы при планировании дизайна исследования проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение с синдромом диссеминации легочной ткани, в ходе которого подтверждена практическая значимость проведения дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ) и пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией. Так, из 78 пациентов с синдромом диссеминации 71,8% (n=56/78) имели ВИЧ-инфекцию, среди которых ДТЛ у 23,2% (n=13/56), ПП у 71,4% (n=40/56). Таким образом, группами исследования стали группы пациентов с ДТЛ и ПП, имеющие ВИЧ-инфекцию и синдром легочной диссеминации.

Методика формирования групп. 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. Группа 1 - пациенты с диссеминированным туберкулезом легких как вторичным заболеванием, являющимся социально значимым. Группа 2 – пациенты с пневмоцистной пневмонией, также проявляющейся синдромом диссеминации и имеющей наибольший удельный вес в структуре вторичных диссеминированных нетуберкулезных поражений легких при ВИЧ-инфекции.

Исследование соответствует принципам этики и одобрено Комитетом по биоэтике при СамГМУ (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 или ВИЧ-инфекция на ранних клинических стадиях,
- изменения на рентгенограмме, не соответствующие синдрому диссеминации,
- иная этиология диссеминированного поражения легких (отсутствие выявления микобактерий туберкулеза, отсутствие выявления *Pneumocystis jirovecii* и ответа на терапию триметопримом-сульфаметоксазолом),

- прием препаратов железа менее чем за 14 дней до исследования,
- отказ от участия в исследовании.

**Группа 1** включает 42 пациента с ВИЧ и ДТЛ, подтвержденным положительным результатом анализа на МБТ (микобактерии туберкулеза). Всем пациентам проводилась консультация фтизиатра с обязательным выполнением диагностического минимума 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 диагностический материал направлялся в лабораторию противотуберкулезной службы для проведения молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF и культурального метода ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»).

**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 Минздрава РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», раздел 2 «Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции» и Приказом Минздрава РФ 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 индуцированной 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 дополнительно 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 (ИФА, иммуноблот), не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования, ежегодно проходящих плановое флюорографическое обследование.

## **2.2. Физикальные методы обследования**

Осуществлен сбор активных и пассивных жалоб, данных анамнеза жизни и анамнеза настоящего заболевания всех пациентов. Проведено физикальное обследование: осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек; пальпация, перкуссия и аускультация грудной клетки, аускультация сердца; измерение артериального давления (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульса; пульсоксиметрия.

## **2.3. Методы лабораторной диагностики**

### **Общеклинические методы лабораторной диагностики**

Определение параметров клинического анализа крови пациентов обеих групп проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N с дополнительным определением СОЭ по Панченкову.

Биохимический анализ крови включал определение билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, АЛАТ, АСАТ, глюкозы крови, С-реактивного белка, фибриногена. Определение билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, АЛАТ, АСАТ, глюкозы крови проводилось на анализаторе Integra 4000 plus, фибриногена – на анализаторе STL Compact. С-реактивный белок определялся качественно методом латекс-агглютинации.

### **Диагностика ВИЧ-инфекции и определение иммунного статуса**

ВИЧ-инфекция пациентам обеих групп диагностирована на базе лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» методом ИФА с последующим подтверждением специфичности антител в реакции иммунного блоттинга (в соответствии с «Методическими рекомендациями о проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» от 06.08.2007 N 5950-РХ); определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ/мл проводилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторах Rotor-Gene; определение CD4+ Т-лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии на аппарате BD FACSymphony™.

### **Методы диагностики туберкулеза**

Пациенты обеих групп изучения были обследованы на туберкулез. Методы выявления МБТ включали микроскопию мокроты на КУМ по Цилю-Нильсену; микроскопию БАЛ на КУМ по Цилю-Нильсену; молекулярно-генетический метод (картриджная технология) GeneXpert MTB/RIF; культуральный метод ВАСТЕС™ MGIT™ 960.



Иммунодиагностика туберкулеза включала проведение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; проба считалась отрицательной при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2 мм; сомнительной при наличии гиперемии без инфильтрата; положительной при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

### **Методы исследования показателей обмена железа**

Для исследования показателей обмена железа производился забор сыворотки крови пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации на 1-3 сутки госпитализации по поводу пневмонии и на 1-3 сутки с момента выявления МБТ при туберкулезе. Кровь получали путем венепункции кубитальной вены в объеме не менее 5 мл с использованием вакуумных систем для взятия крови в пробирки «VACUTANER» (США). После образования сгустка образцы центрифугировали 10 минут при 1200g, сыворотку отбирали в пробирки типа Эппендорф и хранили при температуре -20°C до проведения исследования. Перед проведением исследования образцы оттаивали при температуре 23-25°C, повторная заморозка-оттаивание образцов не допускалась. Из исследования были исключены образцы с гемолизом или липемией. Отобрано 42 образца сыворотки пациентов с туберкулезом и 44 образца – с пневмонией. Определение сывороточного железа и ферритина проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария, Германия). Определение сывороточного железа проведено феррозиновым методом, определение ферритина – иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением. Референтные значения сывороточного железа согласно методике определения 11-28 мкмоль/л для мужчин и 6,6-26 мкмоль/л для женщин; ферритина – 30-400 мкг/л для мужчин и 15-150 мкг/л для женщин. Определение гепсидина проводили методом ИФА набором «ELISA Kit for Hcpidin (Hcp)» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит»

производства «Вектор-Бест» (Россия). Референтные значения по инструкции производителя 600-23300 пг/мл.

#### **2.4. Методы инструментальной диагностики**

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилась рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и правой боковой) по стандартной методике (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 9.06.2020. № 560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований») цифровым рентгенодиагностическим комплексом «APOLLO» и компьютерная томография органов грудной клетки (томограф Somatom Perspective 128 Ecoline). Для участия в исследовании отбирались пациенты с синдромом легочной диссеминации – с распространенными изменениями обоих легких с поражением интерстициальной ткани, с рассеянием очагов или с сочетанием этих изменений – изменениями, при которых у пациента возможно наличие как туберкулеза, так и пневмоцистной пневмонии.

Также в день поступления всем пациентам проводилась регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях (стандартные, усиленные, грудные) на электрокардиографе ЭК12Т - 01-р-Д"141.

Для получения бронхоальвеолярной лаважной жидкости проводилась диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) по стандартной методике.

#### **2.5. Методы статистической обработки**

Статистическая обработка данных и графическая визуализация результатов проводились при помощи электронной таблицы Excel и программы MedCalc 19.2.6. statistical software.

Репрезентативность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки клинических наблюдений: 42 и 44 пациента в 1 и 2 группах.

Для каждого изучаемого признака проведена оценка нормальности распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка (т.к.  $n < 50$ ). Результаты исследования признаков, имеющих нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение. Результаты исследования признаков с распределением, отличным от нормального, представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$  – медиана признака,  $Q1$  – 1-й квартиль (25-й перцентиль),  $Q3$  – 3-й квартиль (75-й перцентиль). В качестве показателя точности измерений указан 95%-й доверительный интервал (ДИ95%), т.е. интервал, в который попадают измеренные в эксперименте значения, соответствующие доверительной вероятности 95%. При дальнейшей обработке показателей с нормальным распределением применялись параметрические методы исследования; показателей с распределением, отличным от нормального, – непараметрические методы (Гланц С., 1994; Жильцов И., 2014).

Оценка статистической значимости различий между двумя группами для показателей с нормальным распределением проводилась при помощи t-критерия Стьюдента, для показателей с распределением, отличным от нормального, – U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения четырех независимых групп применен критерий Краскела-Уоллиса – непараметрический аналог дисперсионного анализа, 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 значимыми считали различия между группами при вероятности случайного различия  $p < 0,05$  (в скобках указывали достигнутое значение  $p$ ) (Гланц С., 1994; Жильцов И., 2014).

Графическое отображение количественных признаков представлено при помощи квартильных диаграмм типа «ящик с усами» (box-whisker plot) с указанием медианы, 10-ого, 25-ого, 75-ого, 90-ого перцентилей.

Для определения возможности проведения дифференциальной диагностики между ДТЛ и ПП у лиц с ВИЧ-инфекцией при синдроме легочной диссеминации применен метод логистической регрессии с последующим логит-преобразованием, в результате которого разработана модель диагностики. Бинарная (зависимая) переменная имеет вид: 1 – диссеминированный туберкулез легких, 0 – пневмоцистная пневмония. Для независимых переменных (регрессоров, или предикторов) выбран пошаговый алгоритм включения и исключения. Принят уровень значимости  $p < 0,05$ . Составлены уравнения регрессии, включающие разные комбинации независимых переменных, и из полученных уравнений выбрано уравнение, включающее 5 предикторов с наибольшим уровнем значимости: сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4 (таблица 2).

Таблица 2. Общая подгонка математической модели для показателей: гепсидин, сывороточное железо, эритроциты, лейкоциты, CD4-лимфоциты.

Логарифмическое правдоподобие -2 нулевой модели	119,175
Логарифмическое правдоподобие -2 полной модели	44,544
Хи-квадрат	74,631
Количество степеней свободы	5
Уровень значимости	$P < 0,0001$
Критерий Кокса и Шелла $R^2$	0,5801
Критерий Нэйджелкерка $R^2$	0,7736

Оценка качества регрессии проведена на основании расчета коэффициента детерминации  $R^2$ , который принимает значения от 0 до 1 и указывает на высокое качество регрессии при приближении к единице ( $R^2 = 0,7736$  – хорошее качество регрессии).

Для оценки диагностической эффективности метода с учетом последствий ложных решений использованы «операционные характеристические кривые наблюдателя» - Receiver Operating Characteristic curve (ROC-кривые), отражающие взаимную зависимость ложно положительных и истинно положительных

результатов и служащие для графического отображения значений изучаемых показателей (Козлов Д.Ю., 2016). Для количественной интерпретации кривых были рассчитаны площади по кривыми (area under the curve, AUC). В скобках указаны 95%-ые доверительные интервалы, т.е. диапазоны значений, внутри которых с вероятностью 95% находится истинное значение показателя.

При построении ROC-кривой за ось абсцисс принимается специфичность метода, ординат – специфичность. Чувствительность – истинно положительный результат в % (вероятность того, что тест определит туберкулез при наличии туберкулеза), специфичность – истинно отрицательный показатель в % (вероятность того, что тест будет отрицательным при отсутствии туберкулеза). Методом ROC-анализа определена количественная величина достоверности различия в информативности изучаемых методов. Для этого вычислена площадь под кривыми (AUC) и установлен доверительный интервал в различии информативности методов. Коэффициент площади кривой, находящийся в интервале 0,9-1,0 следует рассматривать как показатель высокой информативности диагностического метода, 0,8-0,9 - хорошей, 0,7-0,8 - приемлемой, 0,6-0,7 - слабой, 0,5-0,6 - чрезвычайно слабой (Hosmer N.T., 2000; Козлов Д.Ю., 2016). В полученной нами модели AUC=0,958, что соответствует высокой информативности.

Составлена четырехпольная таблица сопряженности с указанием ложно положительных, ложно отрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных результатов (таблица 3). Чувствительность метода составила 92,86% и специфичность 90,91%. Процент правильно классифицированных случаев составил 91,86%.

Таблица 3. Классификационная таблица и анализ кривых ROC.

Фактическая группа	Предсказательная группа		Процент правильных
	0	1	
Y=0	40	4	90,91%
Y=1	3	39	92,86%
Процент правильно классифицированных случаев			91,86%
Анализ кривых ROC			
Площадь под кривой ROC (AUC)		0,958	
Среднеквадратическая ошибка		0,0211	
Интервал доверия 95%		от 0,891 до 0,989	

На основании полученного уравнения разработана программа для ЭВМ «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией», тип ЭВМ – IBM PC-совместимый персональный компьютер, язык программы – C#, требуемая операционная система – Windows, объем программы – 32 КВ.

## **ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИССЕМНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

### **3.1. Клиническая характеристика пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции**

**Группа 1** включает 42 пациента с **ВИЧ-инфекцией и диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ)**, подтвержденным положительным результатом анализа на МБТ (микобактерии туберкулеза). Всем пациентам проводилась консультация фтизиатра с обязательным выполнением диагностического минимума на туберкулез. Ставилась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6, Диаскинтест®), 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 диагностический материал направлялся в лабораторию противотуберкулезной службы для проведения молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF и культурального метода ВАСТЕС™ MGIT™ 960. Методом микроскопии мокроты по Цилю-Нильсену КУМ выявлены в 9,5% случаев (n=4/42). При микроскопии БАЛ КУМ выявлены в 15,5% случаев (n=6/38). Во всех 100% исследований диагностического материала (n=36/36) при помощи GeneXpert MTB/RIF получен положительный результат, подтвержденный в дальнейшем положительным результатом посева на жидкие среды (ВАСТЕС™ MGIT™ 960) (таблица 4).

Таблица 4.

Результаты обследования на туберкулез пациентов 1-й группы (ВИЧ-инфекция и диссеминированный туберкулез легких).

Метод	Группа 1 (туберкулез), n=42	
	Факт проведения, % (n)	Положительный результат, % (n)
Кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным	100 (42)	14,3 (6)
Микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену	100 (42)	9,5 (4)
Микроскопия БАЛ Цилю-Нильсену	90,5 (38)	15,5 (6)
GeneXpert MTB/RIF	85,7 (36)	100 (36)
ВАСТЕС™ MGIT™ 960	85,7 (36)	100 (36)

**Группа 2** включает 44 пациента с **ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией (ПП)**. В соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», раздел 2 «Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции» и Приказом Минздрава РФ 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).

Пациенты изучаемых групп сопоставимы по возрасту. Медиана возраста 39 (35; 44) лет в 1 группе и 40,4 (36; 43) лет во 2 группе,  $p=0,846$  (рис. 1). Наименьший возраст в 1 группе 34 года, наибольший – 55 лет. Наименьший возраст во 2 группе 25 лет, наибольший – 65 лет. Изучение возрастной структуры пациентов обеих групп выявило преобладание в обеих группах лиц молодого трудоспособного возраста – более половины пациентов (52,4%,  $n=22/42$  и 61,4%,  $n=27/44$ ,  $p=0,87$ ) в возрасте 35-44 года (рис. 2).



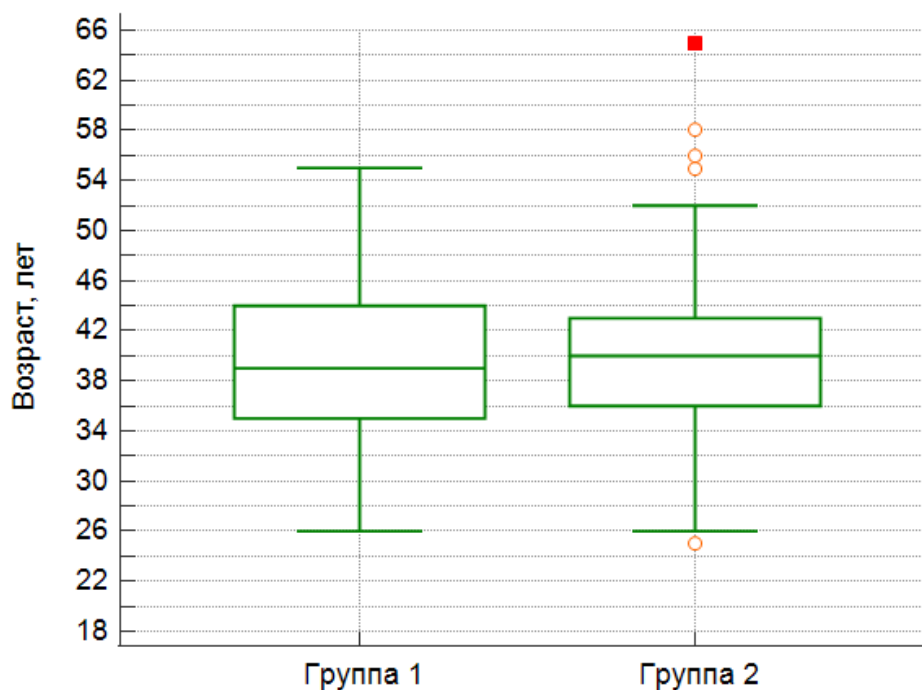


Рисунок 1. Диаграмма размаха возраста пациентов 1 и 2 групп,  $p=0,846$ .

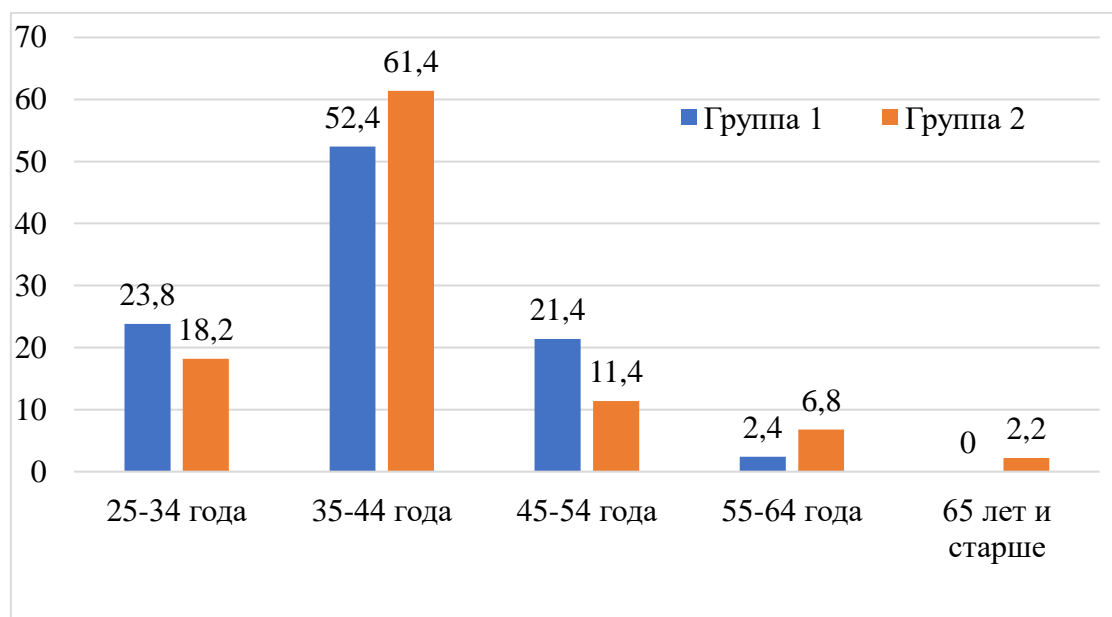


Рисунок 2. Распределение пациентов 1 и 2 групп по возрасту. Ось абсцисс – возраст в годах, ось ординат – проценты.

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 таблице 5 представлено распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола.

Таблица 5. Распределение пациентов 1 и 2 групп по полу и возрасту.

Возраст, лет	Группа 1, n (%)			Группа 2, n (%)		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
25-34	8 (19)	2 (4,8)	10 (23,8)	6 (13,7)	2 (4,5)	8 (18,2)
35-44	19 (45,2)	3 (7,1)	22 (52,4)	17 (38,7)	10 (22,8)	27 (61,4)
45-54	7 (16,7)	2 (4,8)	9 (21,4)	1 (2,3)	4 (9)	5 (11,4)
55-64	1 (2,4)	0	1 (2,4)	3 (6,8)	0	3 (6,8)
65 и более	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)

Оценены анамнестические факторы социальной отягощенности (рис. 3). В 1 группе большинство пациентов не имеют стабильной работы (81%, n=34/42), во 2 группе неработающими являются 52,3% (n=23/44), p=0,047. Не имеют семьи (проживают в одиночестве) 61,9% (n=26/42) пациентов 1 группы и 28,6% (n=12/42) пациентов 2 группы, p=1,0. 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 (табл. 6).

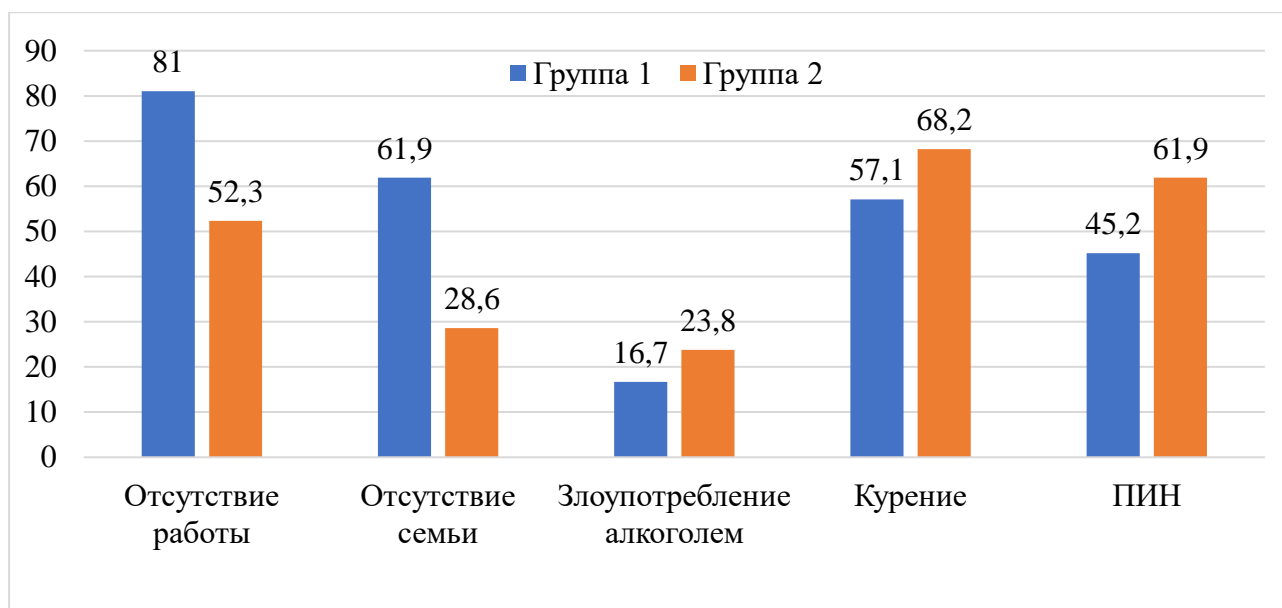


Рисунок 3. Распределение пациентов 1 и 2 групп по наличию факторов социальной отягощенности.

Таблица 6. Распространенность курения в 1 и 2 группах.

Фактор курения в анамнезе*	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)
Курят в настоящее время	19/24 (79,2)	23/30 (76,7)
Бросили курить к настоящему времени	5/24 (20,8)	7/30 (23,3)

\*Отличие не имеет статистической значимости,  $p=0,827$ .

При изучении социально значимых факторов отдельно среди мужчин и женщин установлено, что наличие или отсутствие стабильной работы не связано с полом пациентов в обеих группах. При этом во 2 группе проживают в одиночестве чаще мужчины, чем женщины, а в 1 группе наличие семьи от пола не зависит. Курение чаще встречается среди мужчин, чем женщин в обеих группах. Склонность к злоупотреблению алкоголем одинаково распространена среди мужчин и женщин в обеих группах. Потребление инъекционных наркотиков во 2 группе встречается чаще среди мужчин, в 1 группе – не связано с полом (табл. 7).

Таблица 7. Распространенность социально значимых факторов среди мужчин и женщин в 1 и 2 группах.

Факторы	Группа 1, n (%)			Группа 2, n (%)		
	Мужчины	Женщины	p	Мужчины	Женщины	p
Отсутствие работы	28/35 (80)	6/7 (85,7)	0,726	16/28 (57,1)	6/16 (37,5)	0,21
Отсутствие семьи	22/35 (62,9)	4/7 (57,1)	0,777	11/28 (39,3)	1/16 (6,3)	<b>0,018</b>
Злоуп-е алкоголем	6/35 (17,1)	1/7 (14,3)	0,854	8/28 (28,6)	2/16 (12,5)	0,222
Курение	23/35 (65,7)	1/7 (14,3)	<b>0,013</b>	23/28 (82,1)	7/16 (43,8)	<b>0,009</b>
ПИН	17/35 (48,6)	2/7 (28,6)	0,332	22/28 (78,6)	4/16 (25)	<b>0,002</b>

Наличие или отсутствие работы не связано с такими факторами социальной отягощенности, как курение и злоупотребление алкоголем среди пациентов обеих групп. При этом и в 1, и во 2 группе потребителей инъекционных наркотиков меньше среди работающих лиц, чем среди безработных (табл. 8).

Таблица 8. Распределение социально значимых факторов среди работающих и безработных пациентов 1 и 2 групп.

Факторы	Группа 1, n (%)			Группа 2, n (%)		
	Работающие	Безработные	p	Работающие	Безработные	p
Злоупотр. алкоголем	2/8 (25)	5/34 (14,7)	0,483	2/12 (16,7)	8/23 (34,8)	0,261
Курение	3/8 (37,5)	21/34 (61,8)	0,213	10/12 (83,3)	20/23 (86,9)	0,772
ПИН	1/8 (12,5)	18/34 (52,9)	<b>0,039</b>	6/12 (50)	20/23 (86,9)	<b>0,018</b>

Отдельно оценены данные эпидемиологического анамнеза. В обеих группах большинство пациентов отрицают контакт с больными туберкулезом: шесть пациентов в 1 группе (14,3%) и один пациент во 2 группе (2,3%) сообщили о наличии контакта с больными (p=0,121), во всех случаях – семейный контакт. Ранее перенесенный туберкулез в анамнезе у 26,2% (n=11) пациентов 1 группы и 9,1% (n=4) пациентов 2 группы (p=0,037). Проживают в частном деревянном доме 4,8% (n=2) пациентов 1 группы и 11,4% (n=5) пациентов 2 группы (p=0,264). Факт

пребывания в местах лишения свободы в анамнезе у 16,7% (n=7) пациентов 1 группы и 9,1% (n=4) пациентов 2 группы (p=0,294).

В обеих группах оценена длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза ВИЧ до настоящей госпитализации. В 1 группе медиана составила 7,5 (4; 12) лет, при этом наименьшее значение – ВИЧ-инфекция в анамнезе 1 год, наибольшее – 19 лет. Во 2 группе медиана составила 8,5 (7,5; 11) лет, при этом 9% пациентов (n=4/44) данной группы впервые узнали о наличии ВИЧ-инфекции в настоящую госпитализацию. Наибольшее значение – ВИЧ-инфекция в анамнезе 14 лет. Статистически значимых отличий по длительности анамнеза ВИЧ-инфекции между группами нет, p=0,603 (рис. 4). Согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции, в 1 группе 80,9% (n=34/42) имеют 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.

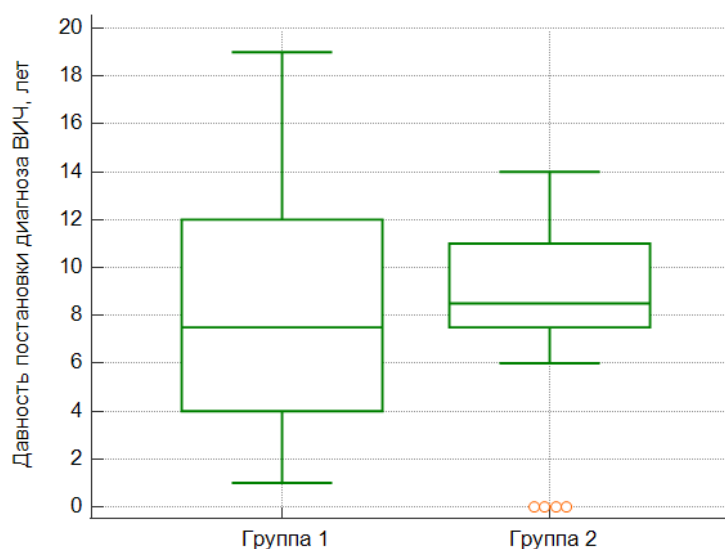


Рисунок 4. Диаграмма размаха длительности анамнеза по ВИЧ-инфекции в 1 и 2 группе, p=0,603.

В 1 группе привержены АРВТ 16,7% (n=7/42) пациентов, во 2 группе привержены АРВТ 31,8% (n=14/44) пациентов, p=0,405. Как в 1 группе, так и во 2

группе приверженность к АРВТ не связана ни с полом пациентов (табл. 9), ни с наличием постоянной работы (табл. 10).

Таблица 9. Приверженность к АРВТ мужчин и женщин в 1 и 2 группах.

Факторы	Группа 1, n (%)		Группа 2, n (%)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Получают АРВТ	5/35 (14,3)	2/7 (28,6)	8/28 (28,6)	6/16 (37,5)
Отказ от АРВТ	30/35 (85,7)	5/7 (71,4)	20/28 (71,4)	10/16 (62,5)
p	0,355		0,541	

Таблица 10. Приверженность в АРВТ среди работающих и безработных пациентов 1 и 2 групп.

Факторы	Группа 1, n (%)		Группа 2, n (%)	
	Работающие	Безработные	Работающие	Безработные
Получают АРВТ	2/8 (25)	5/34 (14,7)	5/12 (41,7)	9/23 (39,1)
Отказ от АРВТ	6/8 (75)	29/34 (85,3)	7/12 (58,3)	14/23 (69,9)
p	0,483		0,885	

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.

Критерии тяжелого состояния:

- температура тела более 38,5,
- одышка в покое или при минимальной нагрузке,
- ЧДД 30 и более в минуту,
- пульс более 90 в минуту,
- сАД менее 90 мм ртст,

- SaO<sub>2</sub> менее 90%,
- нарушения со стороны ЦНС,
- кахексия.

Жалобы, предъявляемые пациентами обеих групп, включают жалобы на общую слабость, одышку, кашель сухой или с выделением небольшого количества мокроты, лихорадку, кровохарканье, боль в грудной клетке при кашле или глубоком вдохе (рис. 5).

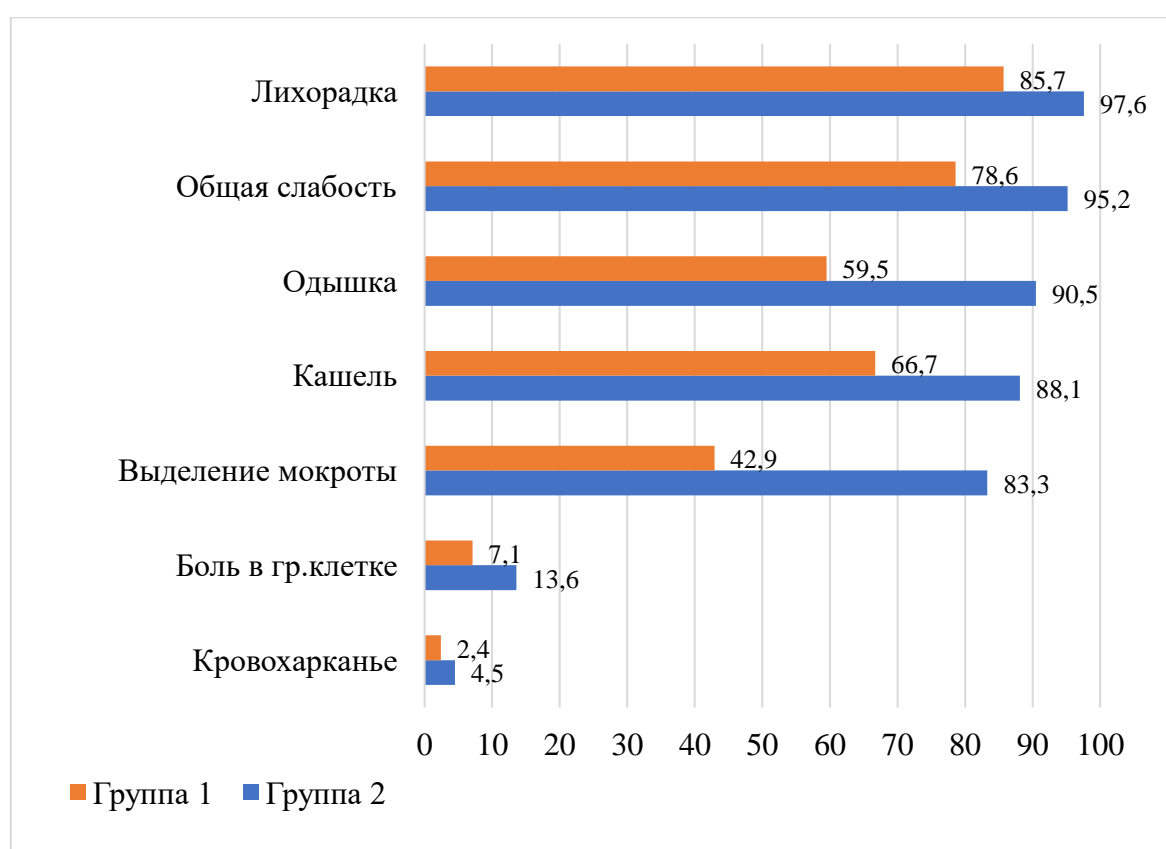


Рисунок 5. Жалобы, предъявляемые пациентами обеих групп.

Ведущими жалобами, связанными с настоящим заболеванием, среди пациентов обеих групп оказались лихорадка, общая слабость, одышка, кашель, выделение мокроты (табл. 11). Слабость и лихорадка являются одинаково распространенными жалобами в обеих группах. Наличие кашля также характерно для большинства пациентов обеих групп без статистически значимых отличий между группами, при этом выделение мокроты при кашле встречается чаще во 2

группе пациентов:  $n=35/44$  (83,3%). В 1 группе жалобы на выделение мокроты менее, чем у половины пациентов:  $n=18/42$  (66,7%),  $p=0,002$ . Жалобы на одышку характерны для большей части пациентов обеих групп, но статистически значимо чаще во 2 группе,  $p=0,011$ . В единичных случаях отмечены жалобы на боль в грудной клетке при кашле или глубоком вдохе ( $n=3/42$  (7,1%) в 1 группе и  $n=6/44$  (13,6%) во второй группе,  $p=0,326$ ) и жалобы на кровохарканье ( $n=1/42$  (2,4%) в 1 группе и  $n=2/44$  (4,5%) во второй группе,  $p=0,585$ ).

Таблица 11. Основные жалобы пациентов 1 и 2 групп 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

При анализе жалоб пациентов отдельно среди мужчин и женщин отличий не выявлено (табл. 12).

Таблица 12. Жалобы, предъявляемые мужчинами и женщинами в 1 и 2 группах.

Факторы	Группа 1, n (%)			Группа 2, n (%)		
	Мужчины	Женщины	p	Мужчины	Женщины	p
Одышка	23/35 (65,7)	2/7 (28,6)	0,119	25/28 (89,3)	13/16 (81,3)	0,455
Слабость	27/35 (77,1)	6/7 (85,7)	0,614	25/28 (89,3)	15/16 (93,8)	0,621
Кашель	24/35 (68,6)	4/7 (57,1)	0,927	24/28 (85,7)	13/16 (81,3)	0,697
Выделение мокроты	16/35 (45,7)	2/7 (28,6)	0,403	23/28 (82,1)	12/16 (75)	0,573
Лихорадка	32/35 (91,4)	4/7 (57,1)	0,087	26/28 (92,9)	15/16 (93,8)	0,911



Оценена длительность настоящего заболевания с момента появления вышеуказанных жалоб до обращения за медицинской помощью. В 1 группе медиана составила 4 (3; 4) недели, что в 4 раза больше аналогичного показателя во 2 группе – 1 (0,75; 3) неделя,  $p < 0,001$  (рис. 6).

Между мужчинами и женщинами отличий по длительности настоящего заболевания с момента появления вышеуказанных жалоб до обращения за медицинской помощью не выявлено ни в 1, ни во 2 группах (рис. 7).

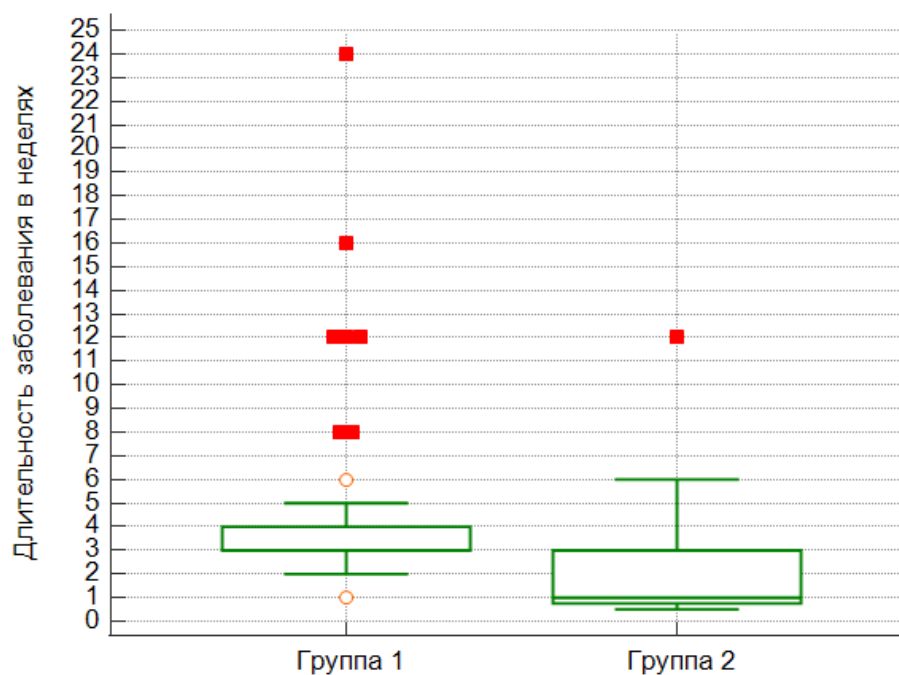


Рисунок 6. Диаграмма размаха длительности настоящего заболевания от появления жалоб до обращения за медицинской помощью в 1 и 2 группе,  $p < 0,001$ .

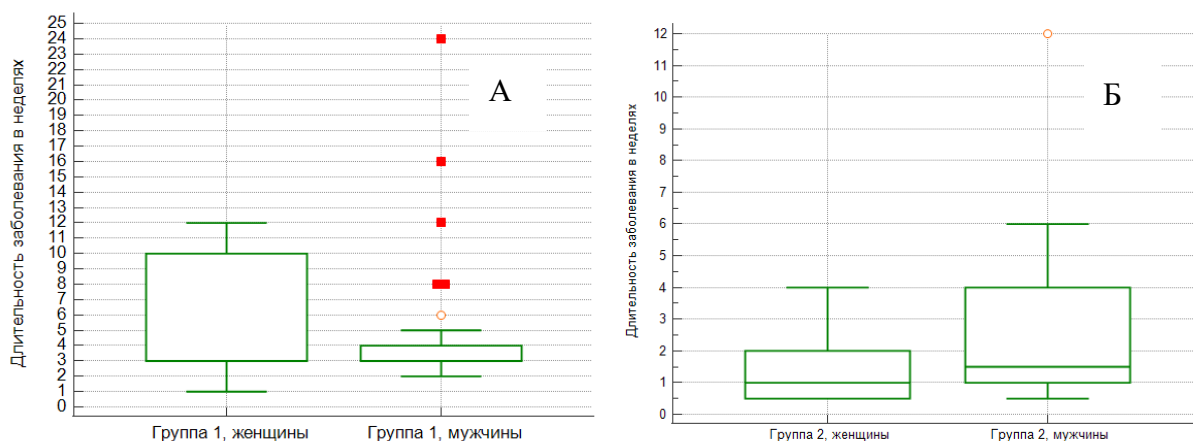


Рисунок 7. Диаграмма размаха длительности настоящего заболевания от появления жалоб до обращения за медицинской помощью:

А) Среди женщин и мужчин в 1 группе ( $p=0,586$ );

Б) Среди женщин и мужчин во 2 группе ( $p=0,128$ ).

### Выявляемость клинических признаков в 1 и 2 группе по данным физикального обследования

По данным физикального обследования установлены клинические признаки, характерные для пациентов обеих групп (рис. 8). У 19,1% ( $n=8$ ) пациентов 1 группы и у 27,3% ( $n=12$ ) пациентов 2 группы выявлена кахексия ( $p=0,83$ ) – выраженное истощение с ИМТ менее  $19,5 \text{ кг/м}^2$ . Нарушения со стороны ЦНС отмечались у 9,5% ( $n=4$ ) пациентов 1 группы и 15,9% ( $n=7$ ) пациентов 2 группы,  $p=0,376$ .

Приблизительно четверть пациентов – 21,4% ( $n=9$ ) в 1 группе и 29,5% ( $n=13$ ) во 2 группе – имели тахикардию с частотой сердечных сокращений более 100 в минуту,  $p=0,389$ . Гипотония (систолическое АД менее 100 мм рт ст) также была одинаково распространена в обеих группах – у 11,9% ( $n=5$ ) в 1 группе и у 13,6% ( $n=6$ ) во 2 группе,  $p=0,811$ .

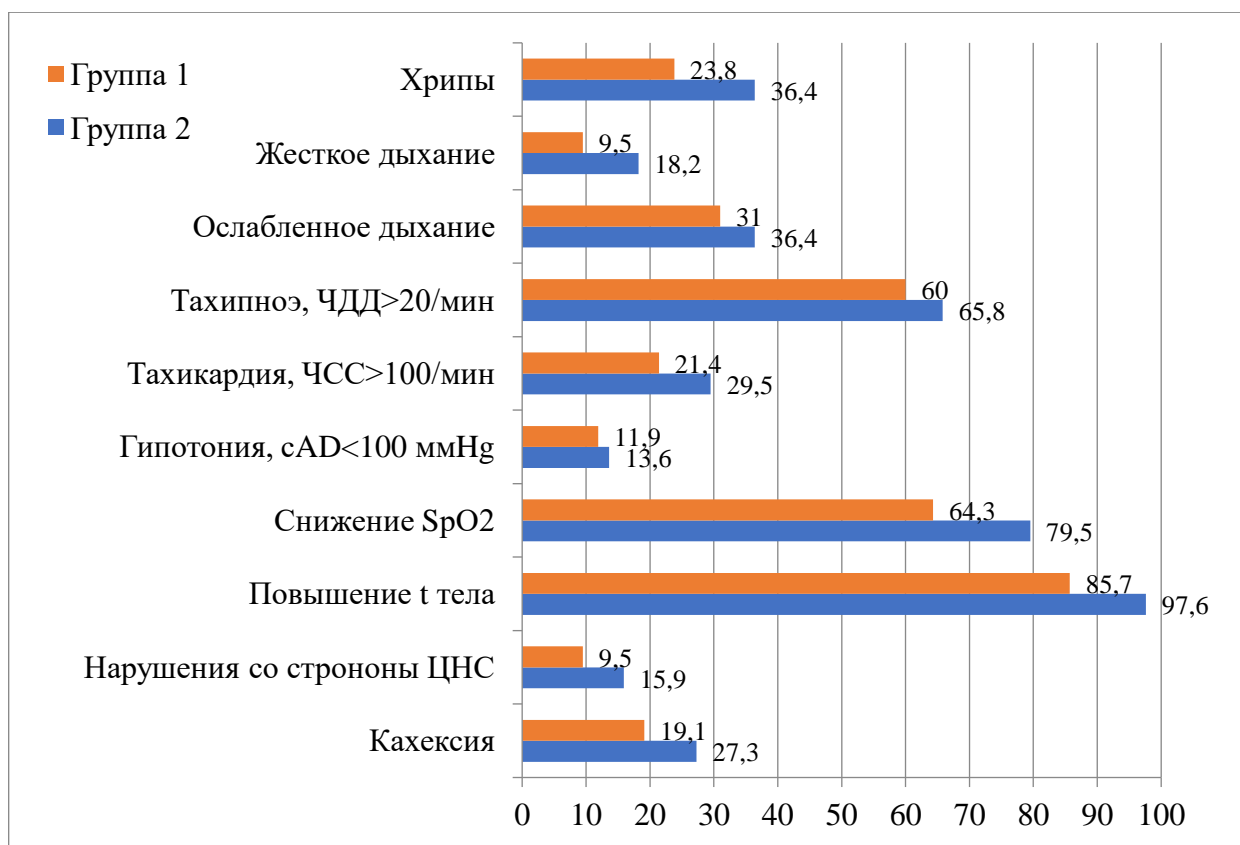


Рисунок 8. Клинические характеристики пациентов, выявляемые физикальными методами обследования в 1 и 2 группе.

Для большинства пациентов обеих групп характерно везикулярное дыхание и отсутствие хрипов в легких по данным аускультации (табл. 13). У 31% (n=13) пациентов 1 группы и у 36,4% (n=16) пациентов 2 группы аускультативно выявлено ослабленное дыхание, у 9,5% (n=4) пациентов 1 группы и у 18,2% (n=8) пациентов 2 группы – жесткое дыхание. Хрипы выявлены у 23,8% (n=10) пациентов 1 группы и у 36,4% (n=16) пациентов 2 группы,  $p=0,412$ . Чаще встречались рассеянные сухие хрипы (19%,  $n=8/42$  и 25%,  $n=11/44$  соответственно).

Таблица 13. Результаты аускультации легких пациентов 1 и 2 групп.

Выявленные особенности	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Везикулярное дыхание	25	59,5	20	45,4	0,327
Ослабленное дыхание	13	31	16	36,4	0,596
Жесткое дыхание	4	9,5	8	18,2	0,247

Рассеянные сухие хрипы	8	19	11	25	0,549
Мелкопузырчатые хрипы	2	4,8	5	11,4	0,376

Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии имеет статистически значимые отличия между группами: медианное значение SpO<sub>2</sub> 93 (90; 95)% в 1 группе и 90,5 (88; 94)% во 2 группе,  $p=0,034$  (рис. 9). По уровню сатурации в обеих группах чаще встречались значения от 90 до 94%; снижение сатурации наблюдалось у 64,3% пациентов 1 группы и 79,5% пациентов 2 группы (рис. 10).

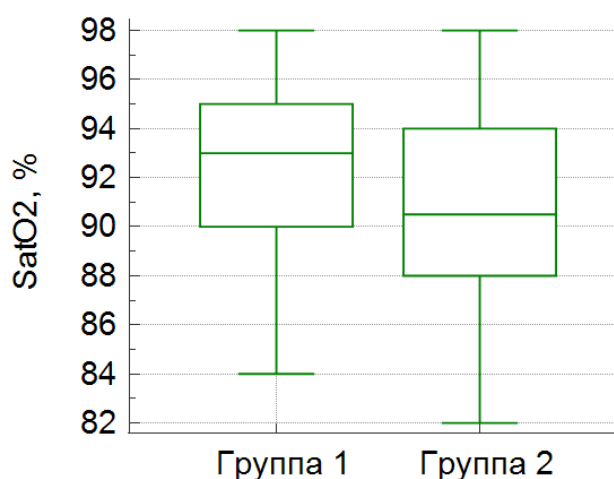


Рисунок 9. Диаграмма размаха уровня SpO<sub>2</sub> по данным пульсоксиметрии в 1 и 2 группе,  $p=0,034$ .

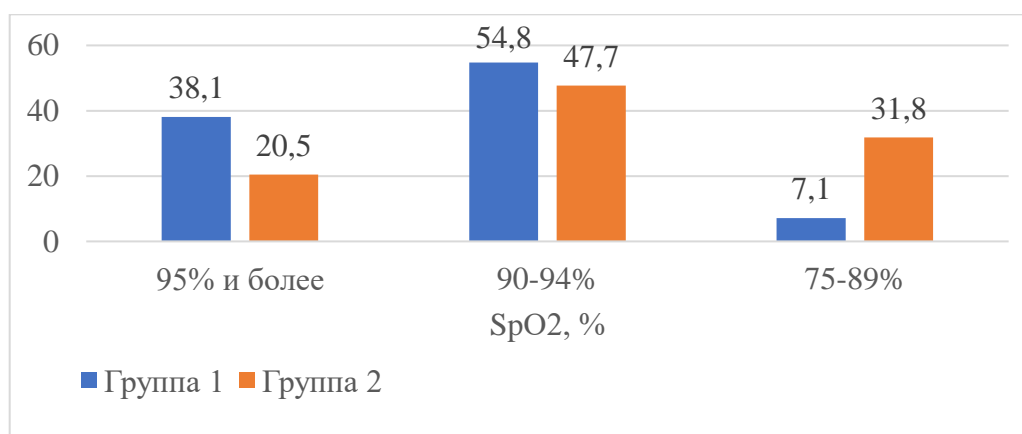


Рисунок 10. Распределение пациентов 1 и 2 групп по уровню SpO<sub>2</sub> по данным пульсоксиметрии.

Тахипноэ наблюдалось у 60% (n=25) пациентов 1 группы и 65,8% (n=38) пациентов 2 группы,  $p=0,011$ . При этом в 1 группе у 40% (n=10) ЧДД 20-24 в минуту, у 44% (n=11) – 25-30 в минуту и у 16% (n=4) – более 30 в минуту; во 2 группе у 34,2% (n=13) ЧДД 20-24 в минуту, у 36,8% (n=14) – 25-30 в минуту и у 29% (n=11) – более 30 в минуту (рис. 11).

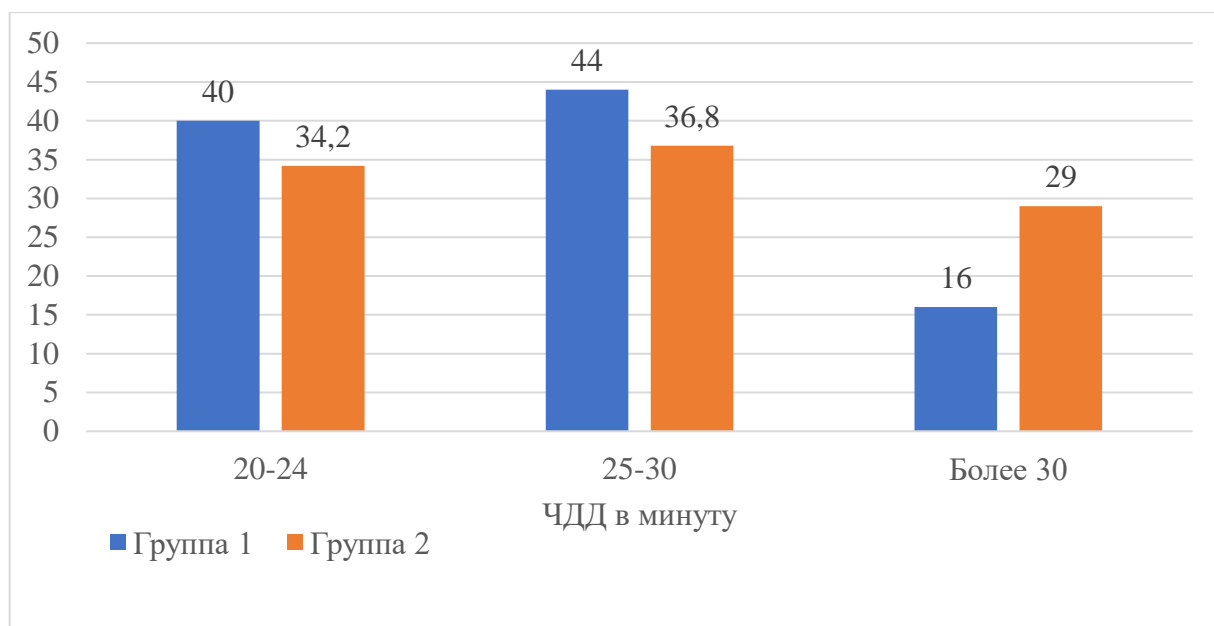


Рисунок 11. Распределение пациентов 1 и 2 групп по ЧДД.

Большинство пациентов обеих групп имели повышение температуры тела: 85,7% (n=36) пациентов в 1 группе и 97,6% (n=41) пациентов во 2 группе,  $p=1,0$ . Наиболее часто температура тела была в пределах 38,1-39,0 (фебрильная) – у 55,6% (n=20) пациентов 1 группы и у 56,1% (n=23) пациентов 2 группы. Пиретическая лихорадка (39,1-41,0) встречалась у 13,8% (n=5) пациентов 1 группы и у 19,5% (n=8) пациентов 2 группы. Гиперпиретическая лихорадка (выше 41,0) не встречалась ни в первой, ни во второй группе (рис. 12).

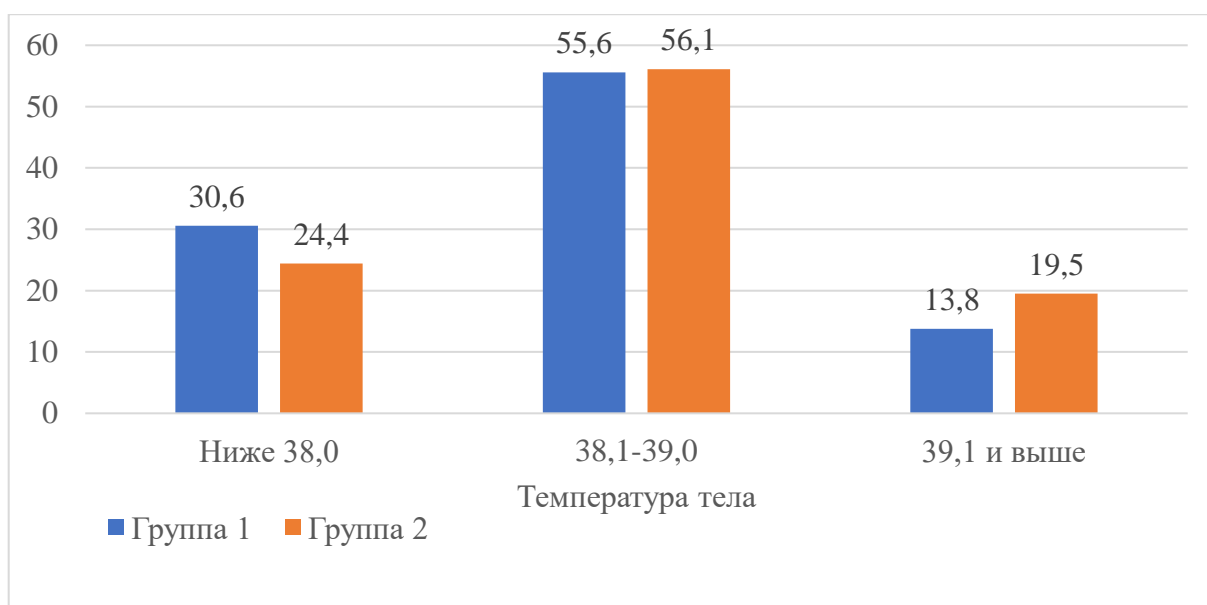


Рисунок 12. Распределение пациентов 1 и 2 групп по уровню температуры тела.

Таким образом, 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 соответственно,  $p=0,011$ ).

### Сопутствующие заболевания в 1 и 2 группе пациентов

Изучена структура сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп. Статистически значимых отличий по частоте встречаемости сопутствующей патологии между группами не выявлено (табл. 14), наиболее часто в обеих группах встречался орофарингеальный кандидоз и хронический вирусный гепатит С.

Таблица 14. Сопутствующие заболевания пациентов 1 и 2 групп.

Заболевания	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Орофарингеальный кандидоз	28	66,7	32	72,7	0,343
Хронический вирусный гепатит С	23	54,8	22	50	0,18
Хронический вирусный гепатит В	8	19	7	15,9	0,465
Саркома Капоши	2	4,8	4	9,1	0,387
Хроническая герпетическая инфекция	6	14,3	9	20,5	0,687
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК	2	4,8	1	2,3	0,356

### Результаты лабораторных исследований

#### Вирусная нагрузка ВИЧ и иммунный статус

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,  $p < 0,001$  (рис. 13). По уровню вирусной нагрузки отличий по полу внутри групп не выявлено (табл. 15).

Таблица 15. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ/мл у мужчин и женщин.

РНК ВИЧ/мл	Группа 1		Группа 2	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Медиана	7846	8876	335325	622242
p	0,879		0,179	

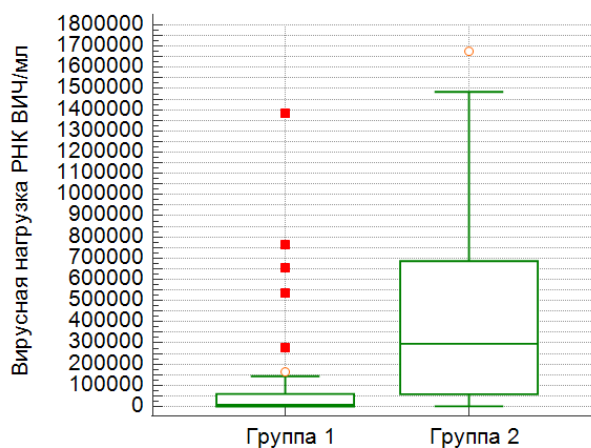


Рисунок 13. Диаграмма размаха вирусной нагрузки ВИЧ в 1 и 2 группе,  $p < 0,001$ .

Медианное значение количества  $CD4^+$  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,  $p < 0,001$  (рис. 14). По уровню  $CD4^+$  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 (рис. 15). Отличий по полу внутри групп по уровню  $CD4^+$  Т-лимфоцитов не выявлено (табл. 16).

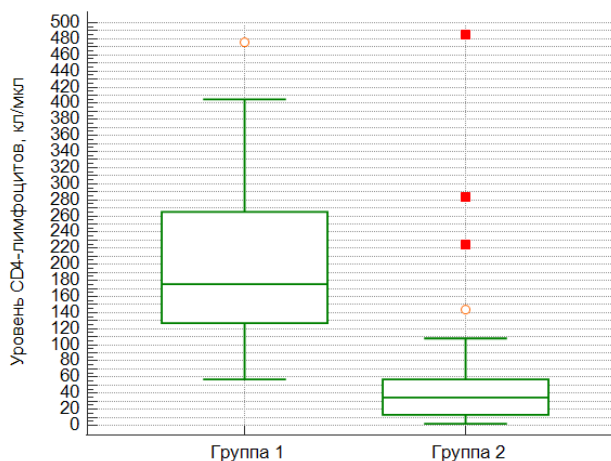


Рисунок 14. Диаграмма размаха уровня  $CD4^+$  Т-лимфоцитов в 1 и 2 группе,  $p < 0,001$ .



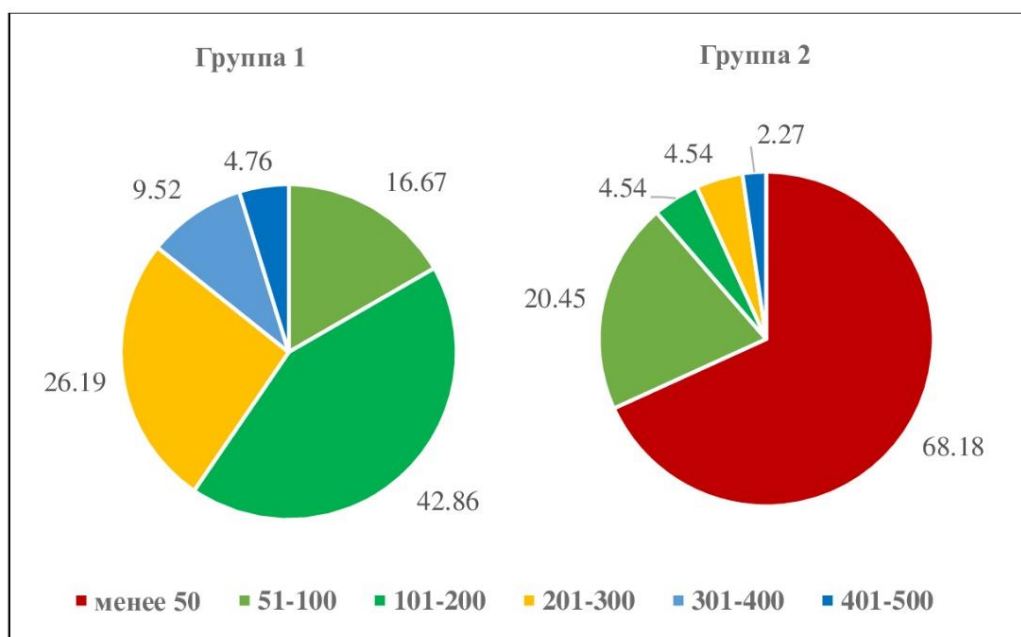


Рисунок 15. Распределение пациентов 1 и 2 групп по уровню CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, кл/мкл.

Таблица 16. Уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в 1 и 2 группе в зависимости от пола.

CD4 <sup>+</sup> , кл/мкл	Группа 1		Группа 2	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Медиана	188	126	41	28
р	0,051		0,34	

### Клинический анализ крови

Изучены показатели 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 (медианное значение лейкоцитов в 1 группе  $5,5 (4,3; 7,0) \cdot 10^9/л$ , во 2 группе –  $6,8 (4,65; 9,1) \cdot 10^9/л$ ,  $p = 0,039$ ).

Статистически значимых отличий по уровню тромбоцитов не выявлено: в 1 группе медиана 182 (123; 265)  $\times 10^9/\text{л}$ , во 2 группе медиана 221,5 (180; 242)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,092$ .

По скорости оседания эритроцитов (СОЭ) отличий также не выявлено: в первой группе среднее значение  $31,3 \pm 13,4$  мм/ч, во второй группе среднее значение  $31,7 \pm 13,6$  мм/ч,  $p=0,895$ .

Для визуального отображения отличий в показателях клинического анализа крови построены диаграммы размаха (рис. 16).

Учитывая, что показатели красной крови имеют половые отличия по референтным величинам, определим их значения отдельно для мужчин и для женщин. Так, и для мужчин, и для женщин характерны более низкие медианные значения уровня гемоглобина и эритроцитов во 2 группе, чем в 1 группе (табл. 17).

Таблица 17. Медианные значения уровня гемоглобина и эритроцитов у мужчин и женщин 1 и 2 групп.

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
Эритроциты у мужчин, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,3 (3,7-4,7)	3,6 (3,2-3,8)	<b>p=0,001</b>
Эритроциты у женщин, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9 (3,3-4,5)	3,35 (2,7-3,9)	<b>p=0,04</b>
Гемоглобин у мужчин, г/л	129 (111,7-137,5)	111 (103,5-122)	<b>p=0,004</b>
Гемоглобин у женщин, г/л	106 (96-119,7)	91,5 (84-116,5)	<b>p=0,01</b>

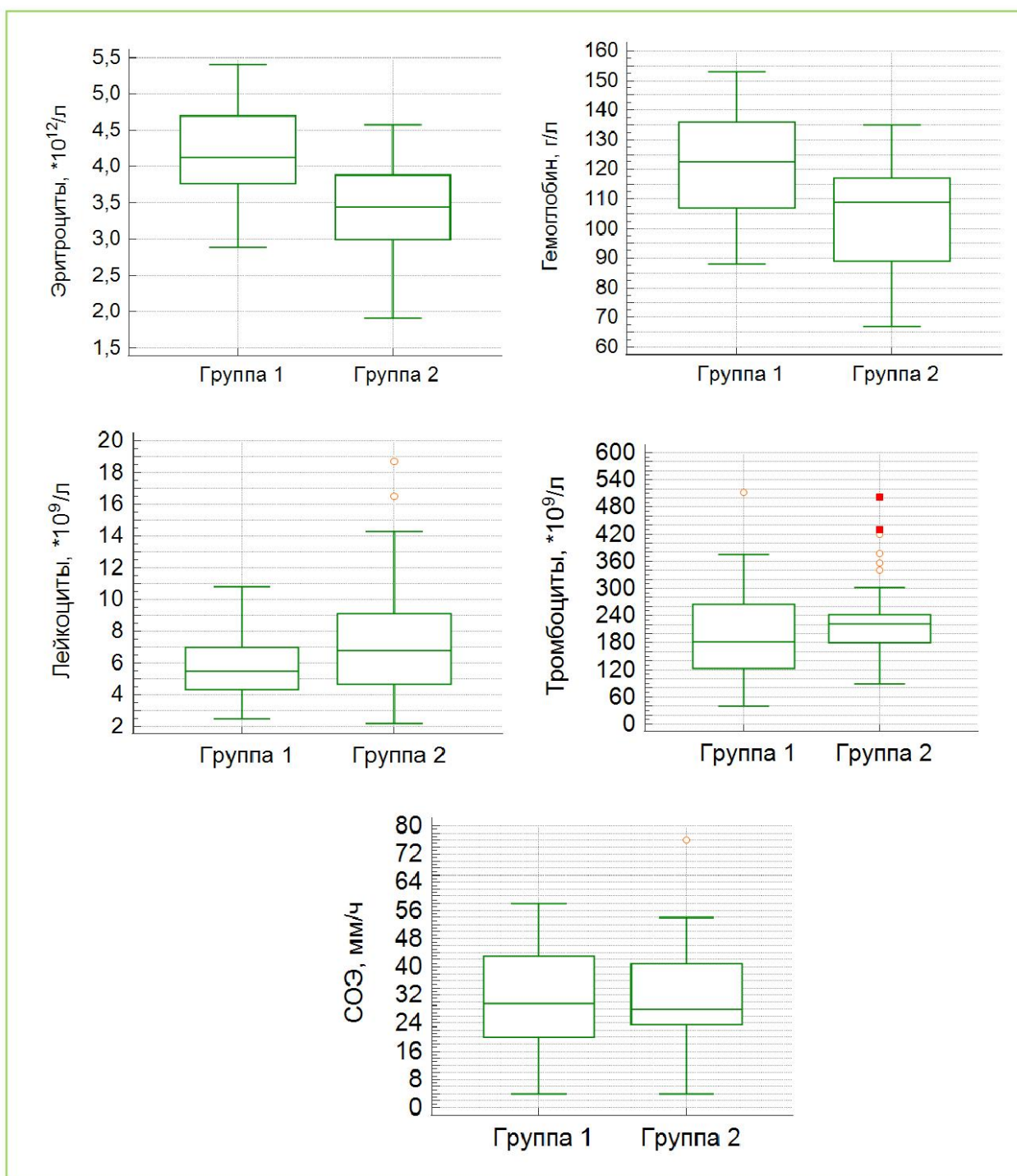


Рисунок 16. Диаграмма размаха показателей клинического анализа крови в 1 и 2 группе;  $p < 0,001$  для показателей эритроциты, гемоглобин;  $p = 0,039$  для показателя лейкоциты;  $p = 0,0928$  для показателя тромбоциты;  $p = 0,895$  для показателя СОЭ.

По уровню гемоглобина и эритроцитов с учетом половой принадлежности согласно рекомендациям ВОЗ (у мужчин уровень гемоглобина  $< 130$  г/л, эритроцитов  $< 4,0$  млн/мкл; у женщин гемоглобин  $< 120$  г/л, эритроцитов  $< 3,8$

млн/мкл; беременных женщин в группе изучения и сравнения не было) 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 (рис. 17). Согласно критерию хи-квадрат, анемия чаще встречается у пациентов второй группы (p=0,002).

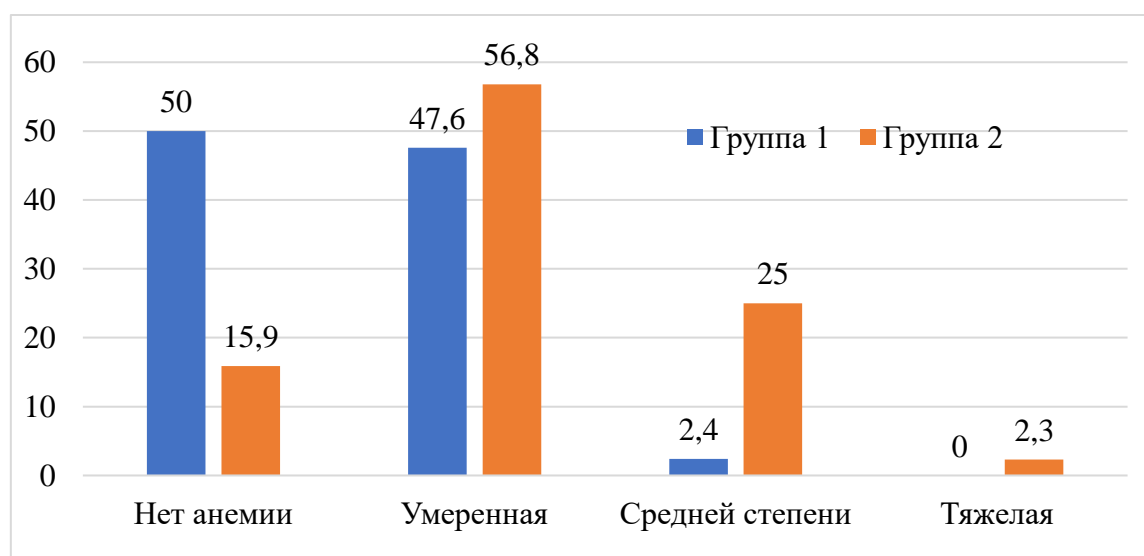


Рисунок 17. Распределение пациентов 1 и 2 групп по степени тяжести анемии.

Все случаи анемии классифицированы по среднему объему эритроцита (MCV) и среднему содержанию гемоглобина в эритроците (MCH). В обеих группах преобладают нормоцитарные нормохромные анемии (табл. 18). Установление патогенетических особенностей анемии (железодефицитная, анемия воспаления, смешанная анемия) без дополнительного определения показателей обмена железа не представляется возможным.

Таблица 18. Классификация анемий по MCV и MCH.

Анемия	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Нормоцитарные нормохромные	11	52,4	27	72,9	0,113
Микроцитарные гипохромные	8	38,1	6	16,3	0,062
Макроцитарные гиперхромные	2	9,5	4	10,8	0,878

### Биохимический анализ крови

Проведено исследование основных биохимических показателей крови пациентов обеих групп: общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛАТ, АСАТ, фибриногена, С-реактивного белка (качественно). По большинству показателей статистически значимых отличий между группами не выявлено. Уровень С-реактивного белка больше во 2 группе,  $p=0,032$  (табл. 19).

Таблица 19. Медианные значения показателей биохимического анализа крови пациентов 1 и 2 групп.

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Общий белок, г/л	62 (57; 73)	60 (54; 78)	0,15
Билирубин, мкмоль/л	18 (16; 24)	15,7 (14; 22)	0,088
Мочевина, ммоль/л	4,3 (2,3; 8,2)	4,8 (2,8; 7,8)	0,67
Креатинин, мкмоль/л	81 (73; 96)	87 (74,3; 93,4)	0,093
АЛАТ, Ед/л	37 (31; 39)	38,7 (32; 41)	0,75
АСАТ, Ед/л	34 (30,2; 44)	40,5 (33; 45)	0,058
Глюкоза, ммоль/л	4,1 (3,9; 4,8)	4,3 (4,2; 4,7)	0,175
Фибриноген, г/л	4,4 (4,2; 4,9)	5,1 (4,3; 5,3)	0,052
С-реактивный белок, мг/л	60,2 (43,2; 68,3)	93,1 (76,3; 102,2)	<b>0,032</b>

### **3.2. Показатели обмена железа (гепсидин, ферритин, сывороточное железо) у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции**

Для исследования показателей обмена железа дополнительно 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 (ИФА, иммуноблот), не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования, ежегодно проходящих плановое флюорографическое обследование.

В сыворотке крови 1-4 групп определено 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 обмена железа (табл. 20).

Таблица 20. Медианные значения (Me (Q; Q3)) исследованных показателей 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

\*Согласно критерию Краскела-Уоллиса.

После установления факта наличия различий между группами по уровню гепсидина сыворотки проведено множественное межгрупповое сравнение (табл. 21). Выявлено, что медиана гепсидина в 1 группе (14670 (12065; 62010) пг/мл) статистически значимо больше, чем во 2 группе (10442 (7505; 14175) пг/мл),  $p < 0,001$ , и оба этих значения превышают аналогичный показатель в контрольной группе здоровых добровольцев (4 группа, 2917,9 (1710,8; 4300) пг/мл),  $p < 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно. Относительно контрольной группы пациентов с ВИЧ-инфекцией и отсутствием изменений на рентгенограмме (3 группа, 8496 (5816,5; 10845,7) пг/мл) медиана гепсидина при ВИЧ и ДТЛ (1 группа) статистически значимо выше,  $p = 0,001$ ; медиана гепсидина при ВИЧ и ПП (2 группа) не имеет статистически значимых отличий,  $p = 0,156$ . Также статистически значимое отличие выявлено между группами 3 и 4: медиана гепсидина выше при ВИЧ-инфекции, чем у здоровых лиц,  $p = 0,027$ . На рисунке 18 представлено наглядное отображение значений уровня гепсидина сыворотки в группах.

Таблица 21. Результаты множественного межгруппового сравнения (апостериорное сравнение по Данну) уровней гепсидина сыворотки.

	Группа 1 (ТБ+ВИЧ)	Группа 2 (ПП+ВИЧ)	Группа 3 (ВИЧ)	Группа 4 (здоровые)
Группа 1 (ТБ+ВИЧ)		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Группа 2 (ПП+ВИЧ)	<b>p&lt;0,001</b>		p=0,156	<b>p=0,002</b>
Группа 3 (ВИЧ)	<b>p=0,001</b>	p=0,156		<b>p=0,027</b>
Группа 4 (здоровые)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,027</b>	

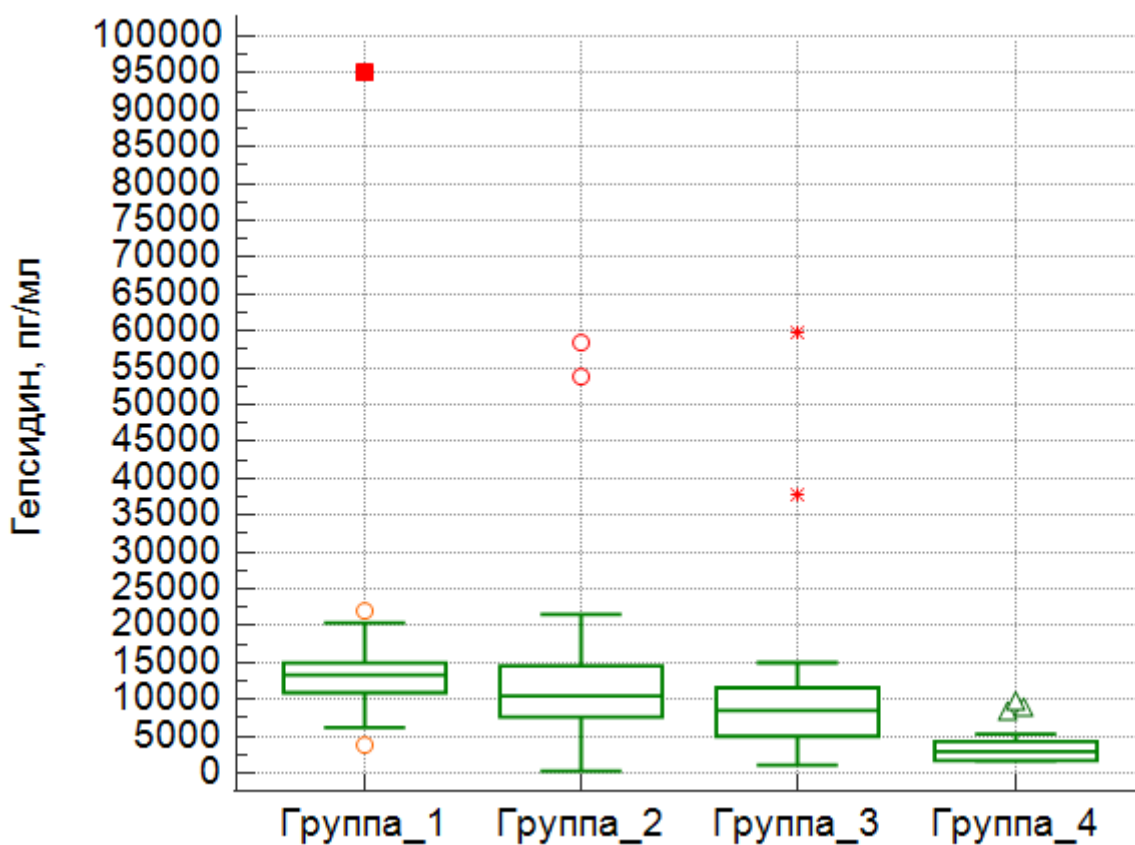


Рисунок 18. Диаграмма размаха уровня гепсидина сыворотки в группах изучения и контроля,  $p<0,001$ .



Уровень ферритина сыворотки также статистически значимо различается между обследованными группами ( $p < 0,001$ ), в связи с чем проведено множественное межгрупповое сравнение, табл. 22. Установлено, что выявленное отличие обусловлено, в первую очередь, отличием между группами 1-3 относительно группы 4 и групп 1-2 относительно группы 3. Так, медианы ферритина при ВИЧ и ДТЛ (1 группа, 358,45 (207,7; 629,9) мкг/л) и при ВИЧ и ПП (2 группа, 358,45 (207,7; 629,9) мкг/л) превышают аналогичный показатель как в группе здоровых лиц (4 группа, 34,3 (15,3; 45) мкг/л),  $p < 0,001$ , так и в группе пациентов с ВИЧ в отсутствие изменений на рентгенограмме (3 группа, 128,5 (125; 137) мкг/л),  $p = 0,034$  и  $p = 0,019$  соответственно. При этом статистически значимого различия по уровню ферритина между группами 1 и 2 не обнаружено, но выявлена тенденция к различию,  $p = 0,052$ . На рисунке 19 представлено наглядное отображение значений уровня ферритина сыворотки в группах.

Таблица 22. Результаты множественного межгруппового сравнения (апостериорное сравнение по Данну) уровней ферритина сыворотки.

	Группа 1 (ТБ+ВИЧ))	Группа 2 (ПП+ВИЧ))	Группа 3 (ВИЧ)	Группа 4 (здоровые)
Группа 1 (ТБ+ВИЧ))		$p = 0,052$	$p = 0,034$	$p < 0,001$
Группа 2 (ПП+ВИЧ))	$p = 0,052$		$p = 0,019$	$p < 0,001$
Группа 3 (ВИЧ)	$p = 0,034$	$p = 0,019$		$p = 0,027$
Группа 4 (здоровые)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,027$	

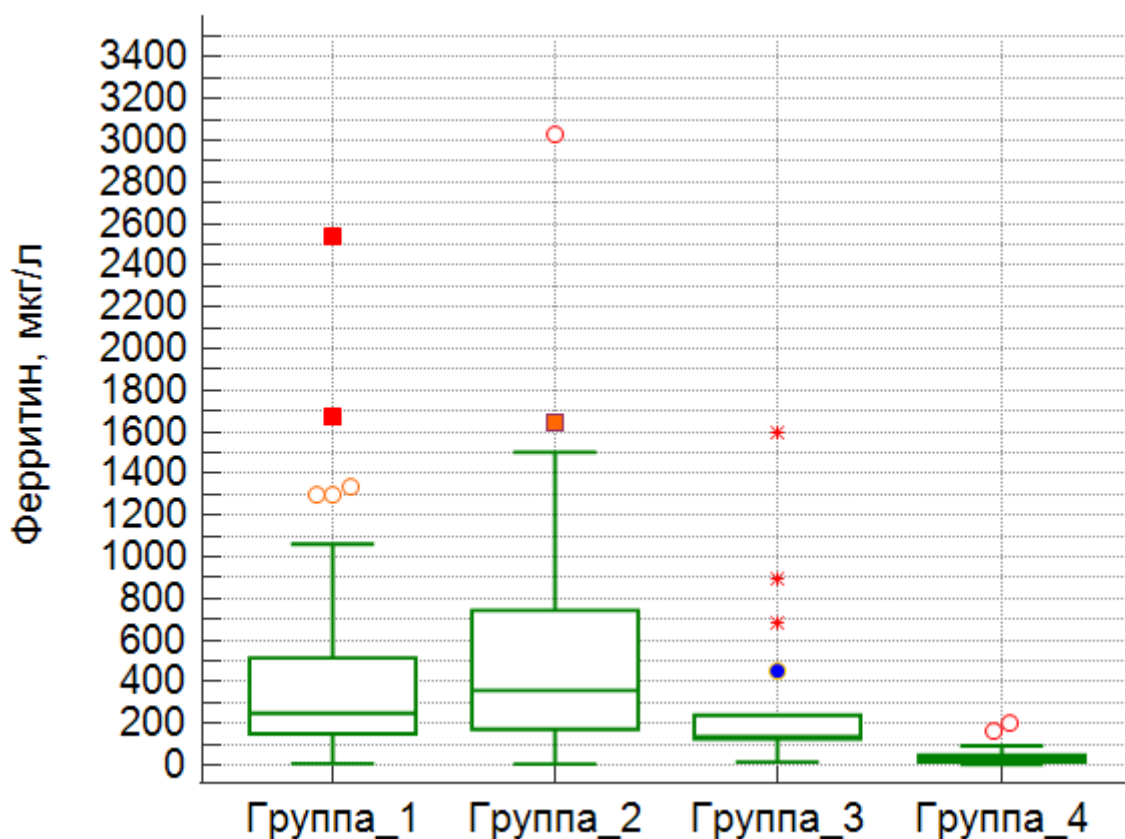


Рисунок 19. Диаграмма размаха уровня ферритина сыворотки в группах изучения и контроля,  $p < 0,001$ .

Также установлено, что группы изучения и контроля различаются по уровню сывороточного железа,  $p < 0,001$ , далее проведено множественное межгрупповое сравнение, табл. 23. Выявлено, что медиана сывороточного железа в 1 группе (7,25 (5,2; 9,3) мкмоль/л) статистически значимо ниже, чем во 2 группе (10,9 (7,4; 17,1) мкмоль/л),  $p = 0,005$ , и оба этих значения меньше аналогичного показателя в контрольной группе здоровых добровольцев (4 группа, 15,35 (13,7; 17,9) мкмоль/л),  $p < 0,001$  в обоих случаях. Относительно контрольной группы пациентов с ВИЧ-инфекцией и отсутствием изменений на рентгенограмме (3 группа, 11,1 (9,3; 12,3) мкмоль/л) медиана сывороточного железа при ВИЧ и ДТЛ (1 группа) статистически значимо ниже,  $p = 0,001$ ; медиана сывороточного железа при ВИЧ и ПП (2 группа) не имеет статистически значимых отличий,  $p = 0,08$ . Также статистически значимое отличие выявлено между группами 3 и 4: медиана сывороточного железа ниже при ВИЧ-инфекции, чем у здоровых лиц,  $p = 0,001$ . На

рисунке 20 представлено наглядное отображение значений уровня сывороточного железа в группах.

Таблица 23. Результаты множественного межгруппового сравнения (апостериорное сравнение по Данну) уровней сывороточного железа.

	Группа 1 (ТБ+ВИЧ)	Группа 2 (ПП+ВИЧ)	Группа 3 (ВИЧ)	Группа 4 (здоровые)
Группа 1 (ТБ+ВИЧ)		p=0,005	p=0,001	p<0,001
Группа 2 (ПП+ВИЧ)	p=0,005		p=0,08	p<0,001
Группа 3 (ВИЧ)	p=0,001	p=0,08		p=0,001
Группа 4 (здоровые)	p<0,001	p<0,001	p=0,001	

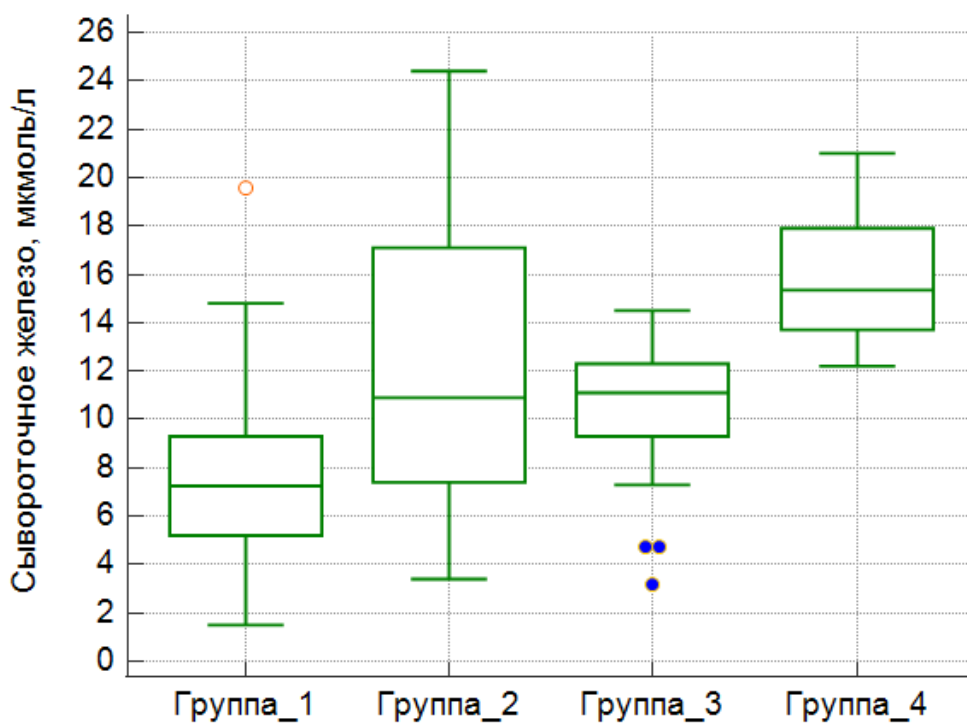


Рисунок 20. Диаграмма размаха уровня сывороточного железа в группах изучения и контроля, p<0,001.

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 (рисунок 21), площадь под ROC-кривой ферритина 0,686 и  $p=0,032$ . При туберкулезе ферритин не отражает тяжесть течения заболевания (рисунок 22).

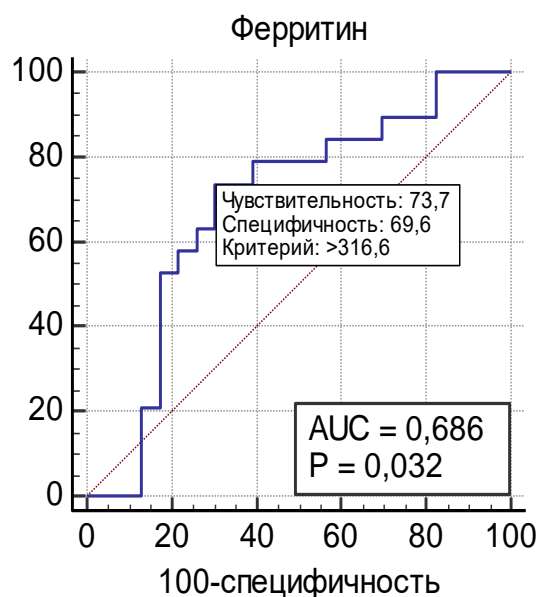


Рисунок 21. ROC-кривая ферритина как маркера тяжелого течения пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции.

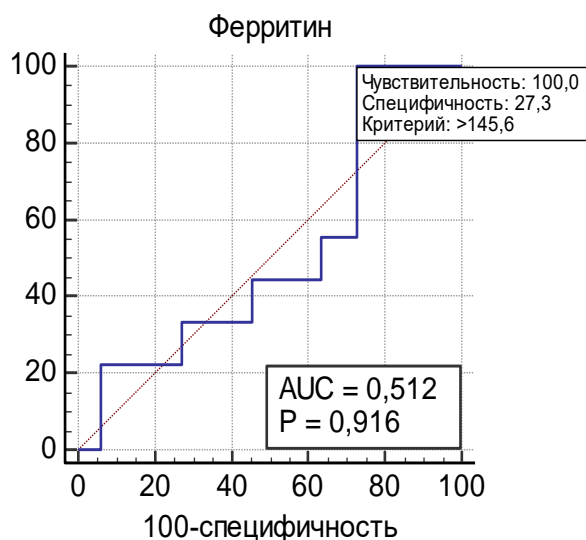


Рисунок 22. ROC-кривая ферритина как маркера тяжелого течения диссеминированного туберкулеза легких при ВИЧ-инфекции.

Гепсидин не показал прогностического значения как маркер тяжелого течения ни при туберкулезе (рисунок 23), ни при пневмоцистной пневмонии (рисунок 24).

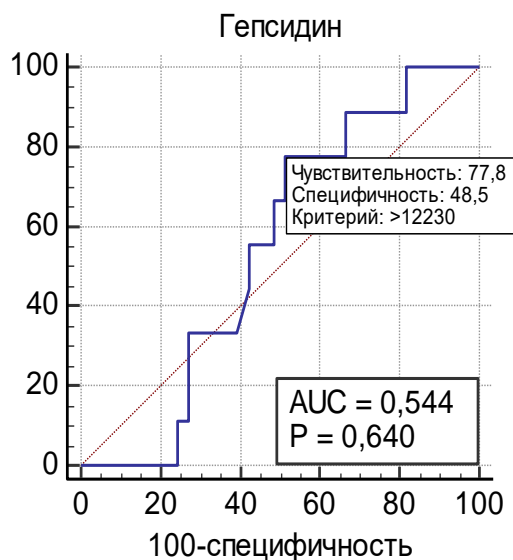


Рисунок 23. ROC-кривая гепсидина как маркера тяжелого течения пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции.

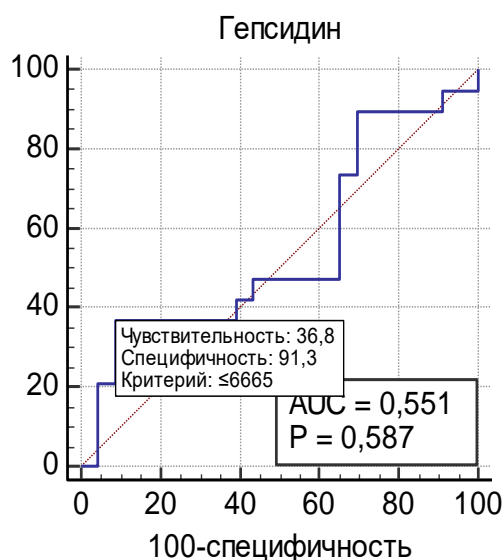


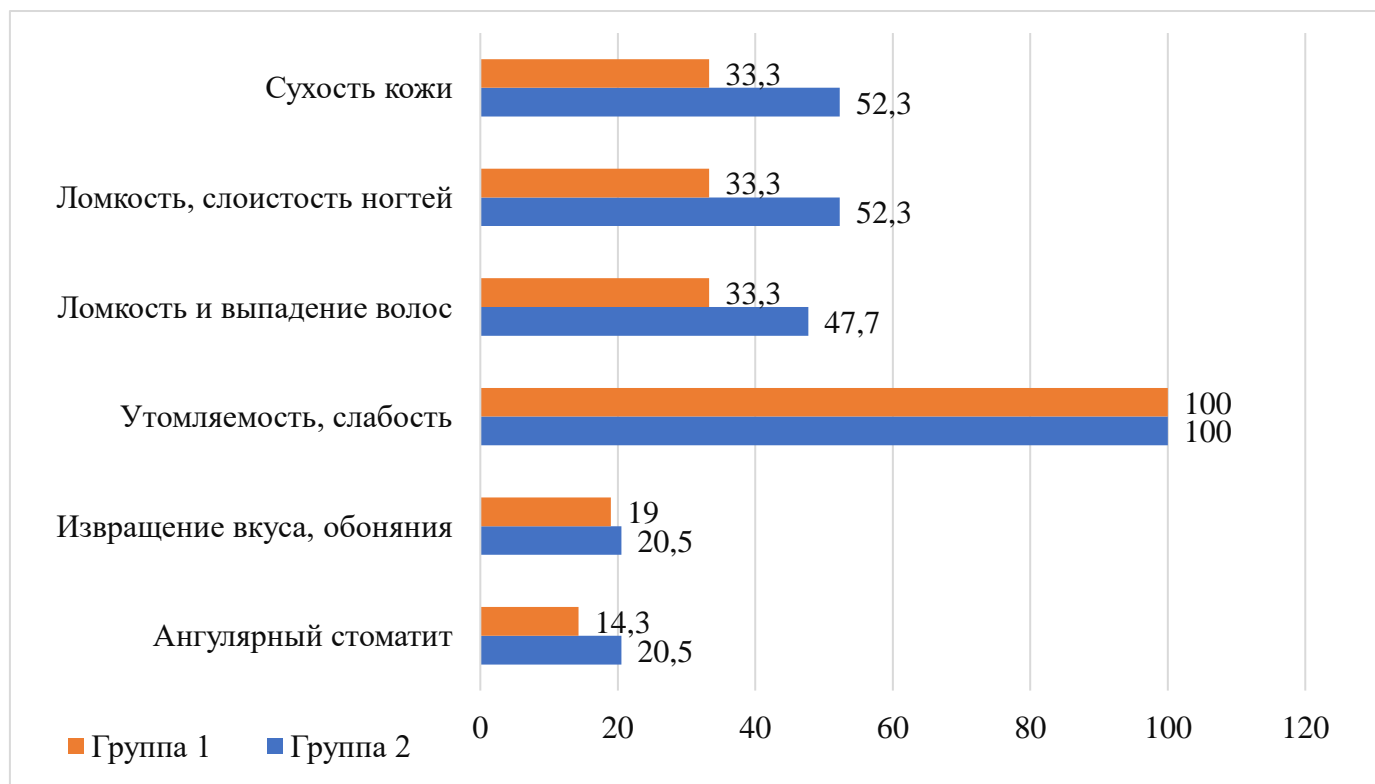
Рисунок 24. ROC-кривая гепсидина как маркера тяжелого течения диссеминированного туберкулеза легких при ВИЧ-инфекции.

### 3.3. Анемический синдром и его особенности у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и пневмоцистной пневмонией при ВИЧ-инфекции

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 (рисунок 25).

Рисунок 25. Распространенность клинических признаков сидеропенического синдрома в 1 и 2 группах.



Рассмотрим особенности анемического синдрома отдельно по группам и отличия в показателях обмена железа у пациентов с анемией и без анемии внутри групп.

В 1 группе (ВИЧ-инфекция и диссеминированный туберкулез легких) среди пациентов, имеющих анемию, сывороточное железо снижено более, чем в половине случаев: у 57,14% (n=12/21), а у остальных 42,86% (n=9/21) железо в пределах референтных величин. Медиана уровня сывороточного железа 8,8 (5,9; 16,2) мкмоль/л. Ферритин сыворотки в абсолютном большинстве случаев повышен (95,2%; (n=20/21), а один пациент имел снижение ферритина (4,8%; n=1/21). Медиана ферритина 343,7 (219,05; 1120,8) мкг/л. Гепсидин сыворотки в большинстве случаев в пределах референтных величин (76,2%; n=16/21), снижения уровня гепсидина не наблюдалось, а у 23,8% (n=5/21) гепсидин повышен. Медиана гепсидина 15230 (14750; 16220,7) пг/мл.

Распределим все случаи анемии в 1 группе по патогенетическим вариантам с учетом имеющихся данных – эритроцитарных индексов, уровня сывороточного железа, гепсидина и ферритина сыворотки (рис. 26):

1. У одного пациента с гипохромной микроцитарной анемией выявлено снижение ферритина при сниженном уровне сывороточного железа. Нормальный уровень гепсидина сыворотки не позволяет рассматривать данный случай изолированно как истинный железodefицит, т.к. ранним маркером истинного железodefицита является снижение гепсидина. Классифицируем данный случай как сочетание ЖДА и АХЗ (4,8%; n=1/21).

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

3. У двоих пациентов выявлена гиперхромная макроцитарная анемия; 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 железodefицит (52,4%; n=11/21). Для уточнения наличия истинного железodefицита в патогенезе анемии требуется дополнительное определение в сыворотке концентрации растворимых трансферриновых рецепторов, повышение которой служит маркером истинного железodefицита в условиях воспаления.



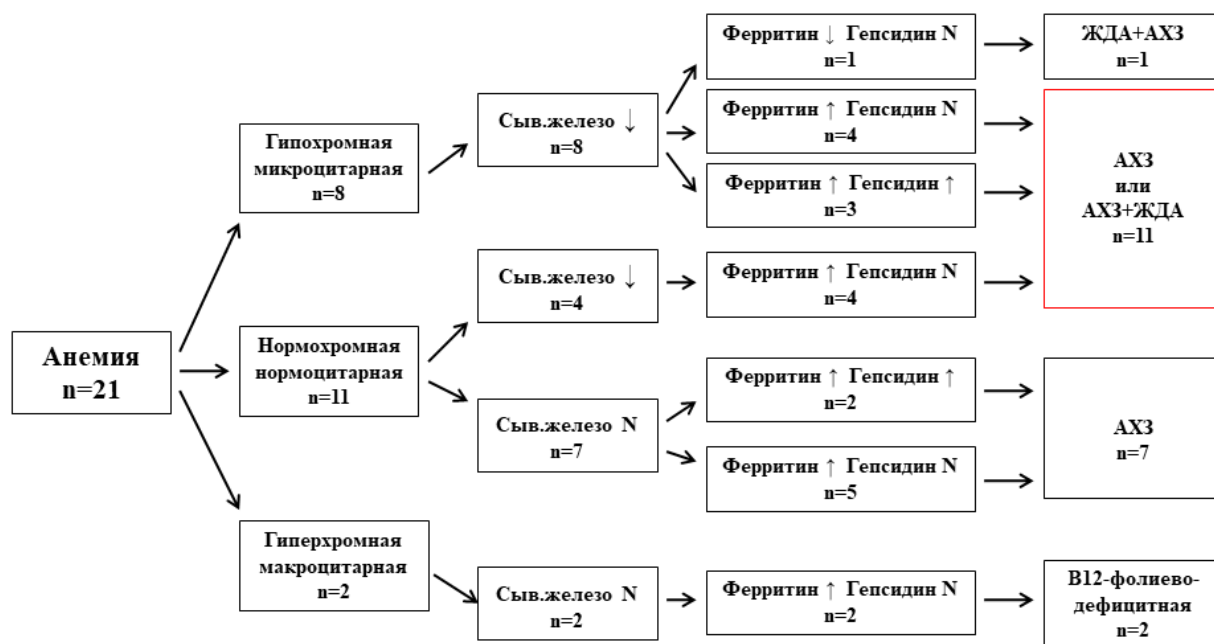


Рисунок 26. Патогенетические варианты анемии у пациентов 1 группы.

Среди пациентов 1 группы, не имеющих анемии, у 52,4% (n=11) сывороточное железо в пределах референтных величин; у 47,6% (n=10) железо снижено. Медиана сывороточного железа 9,7 (8; 14,9) мкмоль/л. Гепсидин повышен у 4,8% (n=1), в пределах референтных величин у 95,2% (n=20). Медиана гепсидина 14300 (11297,8; 16148,7) пг/мл. Ферритин в пределах референтных величин у 71,5% (n=15), снижен у 9,5% (n=2), повышен у 19% (n=4). Медиана ферритина 172 (95,8; 373,7) мкг/л.

По уровням сывороточного железа (p=0,31) и гепсидина (p=0,27) статистически значимых отличий между пациентами с анемией и без анемии не выявлено. Уровень ферритина статистически значимо выше в группе пациентов с анемией (p<0,001). Данное различие можно интерпретировать следующим образом: более высокие значения ферритина связаны с более выраженным воспалительным ответом, предопределяющим больший риск развития анемии воспаления.

Во 2 группе (ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония) среди пациентов, имеющих анемию, сывороточное железо снижено у 43,2% (n=16/37), в пределах референтных величин у 56,8% (n=21/37). Медиана сывороточного железа 10,5 (7,2;

16,5) мкмоль/л. Ферритин повышен у 83,7% (n=31/37), в пределах референтных величин у 13,5% (n=5/37) и снижен в одном случае (2,7%; n=1/37). Медиана ферритина 404,2 (173,9; 814,8) мкг/л. Гепсидин в пределах референтных величин у 94,6% (n=35/37), повышен у 5,4% (n=2/37). Медиана гепсидина 10222 (7447,5; 13807,5) пг/мл.

Также распределим все случаи анемии во 2 группе по патогенетическим вариантам с учетом имеющихся данных – эритроцитарных индексов, уровня сывороточного железа, гепсидина и ферритина сыворотки (рис. 27):

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

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

3. У 4 пациентов выявлена гиперхромная макроцитарная анемия; 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 железodefицит (40,5%; n=15/37).

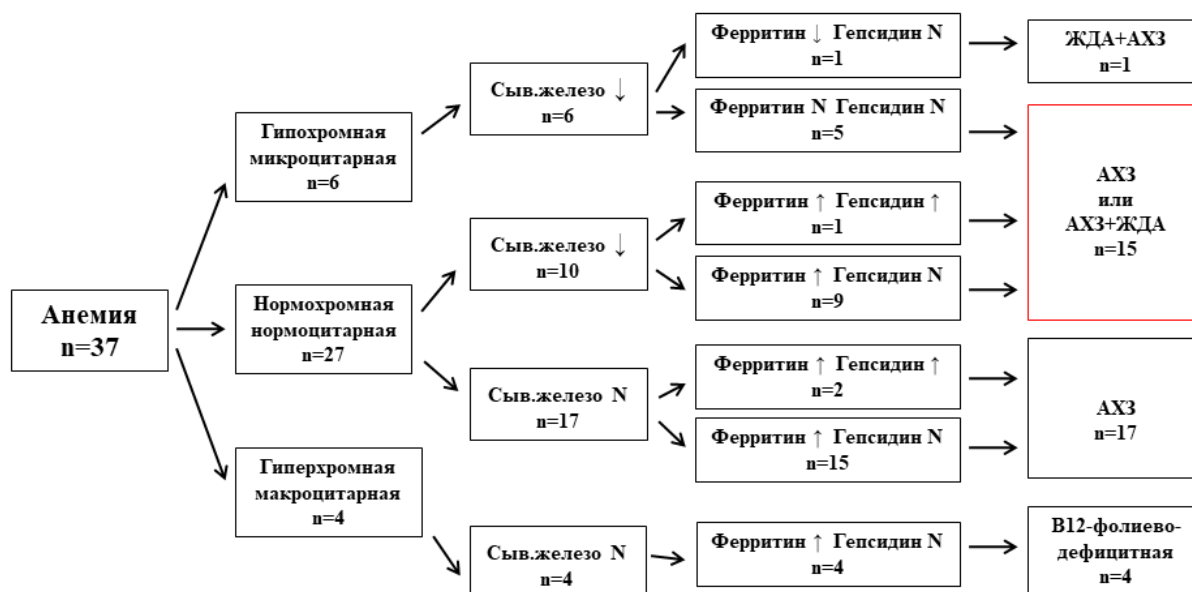


Рисунок 27. Патогенетические варианты анемии у пациентов 2 группы.

Среди пациентов 2 группы, не имеющих анемии, сывороточное железо снижено у 28,6% ( $n=2/7$ ), в пределах референтных величин у 71,4% ( $n=5/7$ ). Медиана сывороточного железа 17,1 (9,6; 22,8) мкмоль/л. Ферритин в пределах референтных величин у 42,6% ( $n=3/7$ ) и у 57,4% ( $n=4/7$ ) повышен. Медиана ферритина 218,9 (142,7; 379,4) мкг/л. Гепсидин во всех случаях в пределах референтных величин, медиана 12580 (8192,5; 17600) пг/мл.

По уровням ферритина ( $p=0,21$ ) и гепсидина ( $p=0,55$ ) отличий между пациентами с анемией и без анемии не выявлено. Сывороточное железо статистически значимо ниже среди пациентов с анемией ( $p=0,042$ ).

Таким образом, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония имеют схожие клинико-эпидемиологические характеристики. В обеих группах преобладают мужчины 35-44 лет ( $p=0,069$ ). Одинаково широко распространены в группах социально значимые особенности: отсутствие семьи ( $p=1,0$ ), отсутствие стабильной работы ( $p=0,047$ ), пребывание в местах лишения свободы в анамнезе ( $p=0,294$ ), курение ( $p=1,0$ ), злоупотребление алкоголем ( $p=1,0$ ), потребление инъекционных наркотиков ( $p=0,343$ ). Ведущими жалобами, связанными с настоящим заболеванием, среди пациентов обеих групп оказались лихорадка, общая слабость,

одышка, кашель, выделение мокроты. В обеих группах предъявляемые жалобы от пола не зависят. По данным физикального обследования выявлены схожие характеристики в группах: одинаково часто выявлялись нарушения со стороны ЦНС ( $p=0,376$ ); тахикардия ( $p=0,389$ ); гипотония ( $p=0,811$ ); выраженное истощение с ИМТ менее  $19,5 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,83$ ); повышение температуры тела ( $p=1,0$ ). Хрипы по данным аускультации легких выявлены у  $23,8\%$  ( $n=10$ ) в 1 группе и у  $36,4\%$  ( $n=16$ ) во 2 группе,  $p=0,412$ . Статистически значимое отличие между группами обнаружено по уровню  $\text{SpO}_2$  (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 соответственно,  $p=0,011$ ).

Исследование общего и биохимического анализа крови, основных показателей обмена железа, показателя вирусной нагрузки ВИЧ и иммунного статуса позволило выявить статистически значимые отличия между группами. Медиана вирусной нагрузки в 54 раза меньше при ДТЛ, чем при ПП ( $8241$  против  $446330$  копий РНК ВИЧ/мл,  $p<0,001$ ). Медиана количества  $\text{CD4}^+$  Т-лимфоцитов в 5 раз больше при ДТЛ, чем при ПП ( $175,5$  против  $34,5$  кл/мл,  $p<0,001$ ). Средние уровни эритроцитов ( $4,2\pm 0,67$  и  $3,44\pm 0,64 \cdot 10^{12}/\text{л}$  соответственно,  $p<0,001$ ) и гемоглобина ( $122,26\pm 17,6$  и  $105,73\pm 18,4$  г/л соответственно,  $p<0,001$ ) больше при ДТЛ в 1,2 раза. Медиана лейкоцитов меньше при ДТЛ в 1,2 раза меньше ( $5,5$  ( $4,3$ ;  $7,0$ ) и  $6,8$  ( $4,65$ ;  $9,1$ )  $\cdot 10^9/\text{л}$  соответственно,  $p=0,039$ ). По большинству показателей биохимического анализа крови отличия не выявлены; положительный результат анализа на маркер острой фазы С-реактивный белок чаще встречается во 2 группе,  $p=0,032$ .

Для исследования показателей обмена железа в исследование включены группы контроля: Группа 3 – 18 пациентов (8 женщин и 10 мужчин от 24 до 52 лет), 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 (ИФА, иммуноблот), не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования, ежегодно проходящих плановое флюорографическое обследование. Статистически значимые различия между группами 1-4 выявлены для всех исследованных показателей обмена железа. При проведении множественного межгруппового сравнения установлено, что группы 1 (ВИЧ и туберкулез) и 2 (ВИЧ и пневмоцистная пневмония) отличаются между собой по показателям гепсидин и сывороточное железо. Медиана уровня гепсидина больше при ДТЛ в 1,4 раза (14670 (12065; 62010) и 10442 (7505; 14175) пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). Медиана уровня сывороточного железа меньше при ДТЛ в 1,5 раза (7,25 (5,2; 9,3) и 10,9 (7,4; 17,1) мкмоль/л соответственно,  $p = 0,005$ ).

Выявленные между группами отличия в лабораторных показателях создают предпосылки для дальнейшего исследования их прогностических возможностей как потенциальных маркеров дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации.

## ГЛАВА 4. ЛОГИТ-МОДЕЛЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ 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, ДТЛ) и 2 (ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония, ПП) групп выявлены 15 показателей, имеющих статистическую значимость отличий между группами:

1. Отсутствие постоянного места работы чаще в 1 группе ( $p=0,047$ );
2. Перенесенный туберкулез в анамнезе чаще в 1 группе ( $p=0,037$ );
3. Состояние при поступлении тяжелое чаще во 2 группе ( $p=0,034$ );
4. Выделение мокроты при кашле чаще во 2 группе ( $p=0,002$ );
5. Одышка чаще во 2 группе ( $p=0,011$ );
6. Тахипноэ чаще во 2 группе ( $p=0,011$ );
7. SpO<sub>2</sub> в среднем ниже во 2 группе ( $p=0,034$ );
8. Вирусная нагрузка ВИЧ в среднем больше во 2 группе ( $p<0,001$ );
9. Уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в среднем ниже во 2 группе ( $p<0,001$ );
10. Уровень эритроцитов в среднем выше в 1 группе ( $p<0,001$ );
11. Уровень гемоглобина в среднем выше в 1 группе ( $p<0,001$ );
12. Уровень лейкоцитов в среднем выше во 2 группе ( $p=0,039$ );
13. С-реактивный белок чаще положительный во 2 группе ( $p=0,032$ );
14. Уровень гепсидина сыворотки в среднем выше в 1 группе ( $p<0,001$ );
15. Уровень сывороточного железа в среднем ниже в 1 группе ( $p<0,001$ ).

Каждый из представленных выше количественных показателей рассмотрен в качестве потенциального маркера дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза и пневмоцистной пневмонии, диагностическая способность тестов оценена методом ROC-анализа (табл. 24).

Таблица 24. Диагностическая способность оцененных в группах показателей как маркеров дифференциальной диагностики туберкулеза.

Диагностический тест	ROC AUC	p	Чувствительность	Специфичность	Порог отсечения
SpO <sub>2</sub>	0,687	0,001	95,24%	31,82%	>88%
Вирусная нагрузка	0,796	<0,001	76,2%	75,0%	≤59786 коп. РНК ВИЧ/мл
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	0,928	<0,001	97,6%	86,4%	>78 кл/мкл
Эритроциты	0,787	<0,001	78,6%	68,2%	>3,75*10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	0,734	<0,001	61,9%	77,3%	>117 г/л
Лейкоциты	0,629	0,032	95,2%	27,3%	≤8,6*10 <sup>9</sup> /л
Гепсидин	0,854	<0,001	80,95%	75%	>13810 пг/мл
Сывороточное железо	0,733	<0,001	85,7%	59,1%	≤10 мкмоль/л

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 указывает соответственно на отличное и очень хорошее качество 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 предикторы: сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты (табл. 25).

Таблица 25. Полученные регрессоры модели диагностики (значимые в дифференциальной диагностике показатели).

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,

a – 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  $X_1$  – уровень гепсидина, пг/мл;

$X_2$  – уровень сывороточного железа, мкмоль/л;

$X_3$  – количество лейкоцитов,  $*10^9$ /л;

$X_4$  – количество эритроцитов,  $*10^{12}$ /л;

$X_5$  – 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 туберкулезной этиологии диссеминированного поражения легких,  $P \leq 0,5$  – об пневмоцистной пневмонии.

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 28 наглядно представлены ROC-кривые выявленных предикторов туберкулеза – сывороточного железа, гепсидина, эритроцитов, лейкоцитов, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

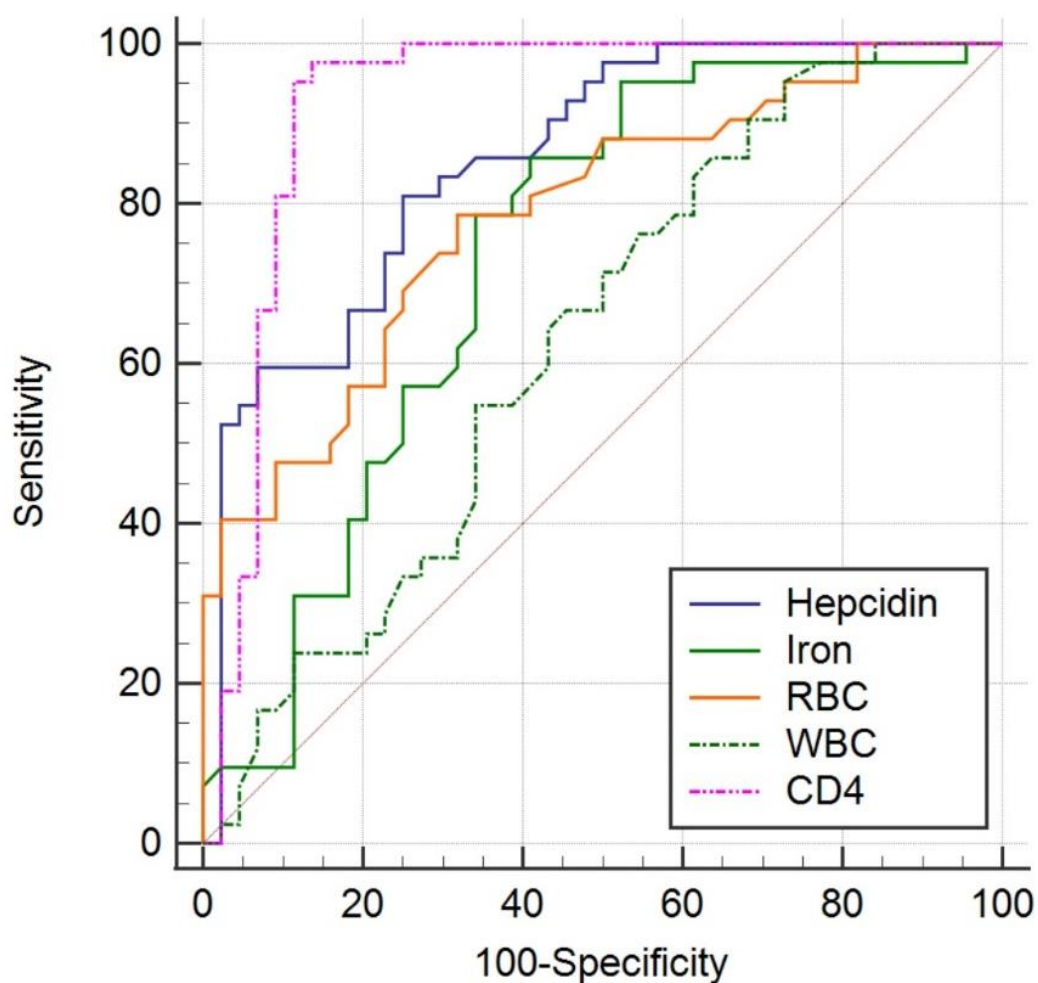


Рисунок 28. ROC-кривые уровня гепсидина (Hepcidin), сывороточного железа (Iron), количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC),  $CD4^+$  Т-лимфоцитов (CD4). Ось абсцисс – 100-специфичность, ординат – чувствительность.

Отдельно была рассмотрена возможность создания аналогичной модели дифференциальной диагностики туберкулеза и ПП у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией без учета показателей обмена железа. 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 предикторы: эритроциты, лейкоциты,  $CD4^+$  Т-лимфоциты (табл. 26).

Таблица 26. Регрессоры модели диагностики, не учитывающей показатели обмена железа.

Переменная	Коэффициент	Станд.ошибка	Вальд	р
Лейкоциты	-0,3363	0,14625	5,2	<b>0,023</b>
Эритроциты	1,80919	0,6127	8,7	<b>0,003</b>
CD4-лимфоциты	0,017938	0,00465	14,8	<b>0,0001</b>
Постоянная	-6,79916			

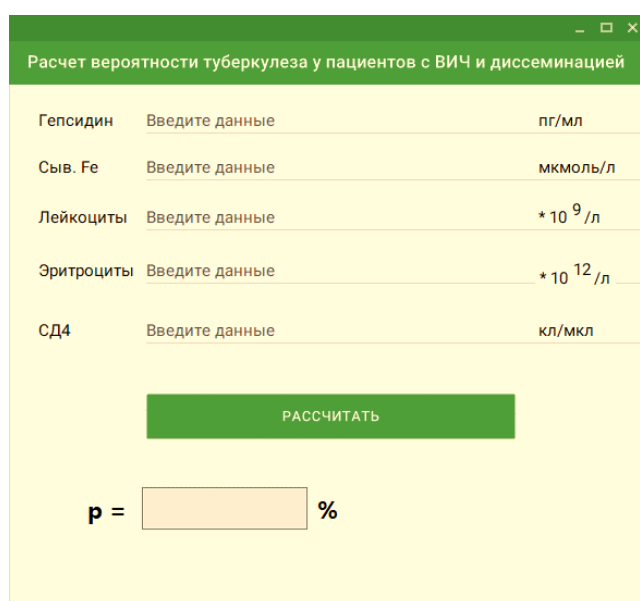
ROC AUC модели 0,936 (на 0,022 ниже, чем в первой модели), что указывает также на высокое качество диагностического теста согласно экспертной шкале Hosmer N.T. Чувствительность 86,36% (ниже на 6,5%) и специфичность 85,71% (ниже на 5,2%). Процент правильно классифицированных случаев 91,86% (ниже на 5,81%). Таким образом, диагностическая эффективность модели, не включающей показатели обмена железа, ниже диагностической эффективности модели, включающей данные показатели.

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 подозрительности на туберкулез.

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 C1. Авторы: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Правообладатель: ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

## Программа для ЭВМ

На основании полученной логит-модели дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации создана программа для ЭВМ, позволяющая врачу быстро произвести расчет на любом IBM PC-совместимом персональном компьютере. Требуемая операционная система Windows. На рисунке 29 показан интерфейс программы. Для практического удобства пользования программой в ее названии сделан акцент на дифференциальной диагностике туберкулеза, так как в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации первостепенной задачей является именно исключение туберкулеза.



Расчет вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ и диссеминацией

Гепсидин	Введите данные	пг/мл
Сыв. Fe	Введите данные	мкмоль/л
Лейкоциты	Введите данные	$\times 10^9 / \text{л}$
Эритроциты	Введите данные	$\times 10^{12} / \text{л}$
CD4	Введите данные	кл/мкл

РАССЧИТАТЬ

p =  %

Рисунок 29. Интерфейс программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией».

Авторами получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией» от 16.02.2021.

## **ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ И ЛЕГОЧНОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ**

Использование алгоритмов в медицине способствует быстрому принятию решения в различных клинических ситуациях. Несмотря на наличие большого числа регламентирующих документов по вопросам обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с подозрением на туберкулез, к настоящему времени нет четкого общепризнанного алгоритма действий врача при выявлении синдрома легочной диссеминации у пациента с ВИЧ-инфекцией.

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 или 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 (рисунок 30).

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.

Несмотря на то, что при ВИЧ-инфекции преобладают диссеминированные поражения легких инфекционной этиологии, при сборе анамнеза также необходимо учитывать следующие факторы: профессиональный анамнез (исключить пневмокониозы и экзогенный аллергический альвеолит); прием лекарственных средств или веществ, способных вызвать токсические альвеолиты;

онкологические заболевания в анамнезе (исключить метастатическое поражение); наличие серозитов, суставного синдрома и наличие подтвержденных заболеваний соединительной ткани (исключить сопутствующее поражение легких).

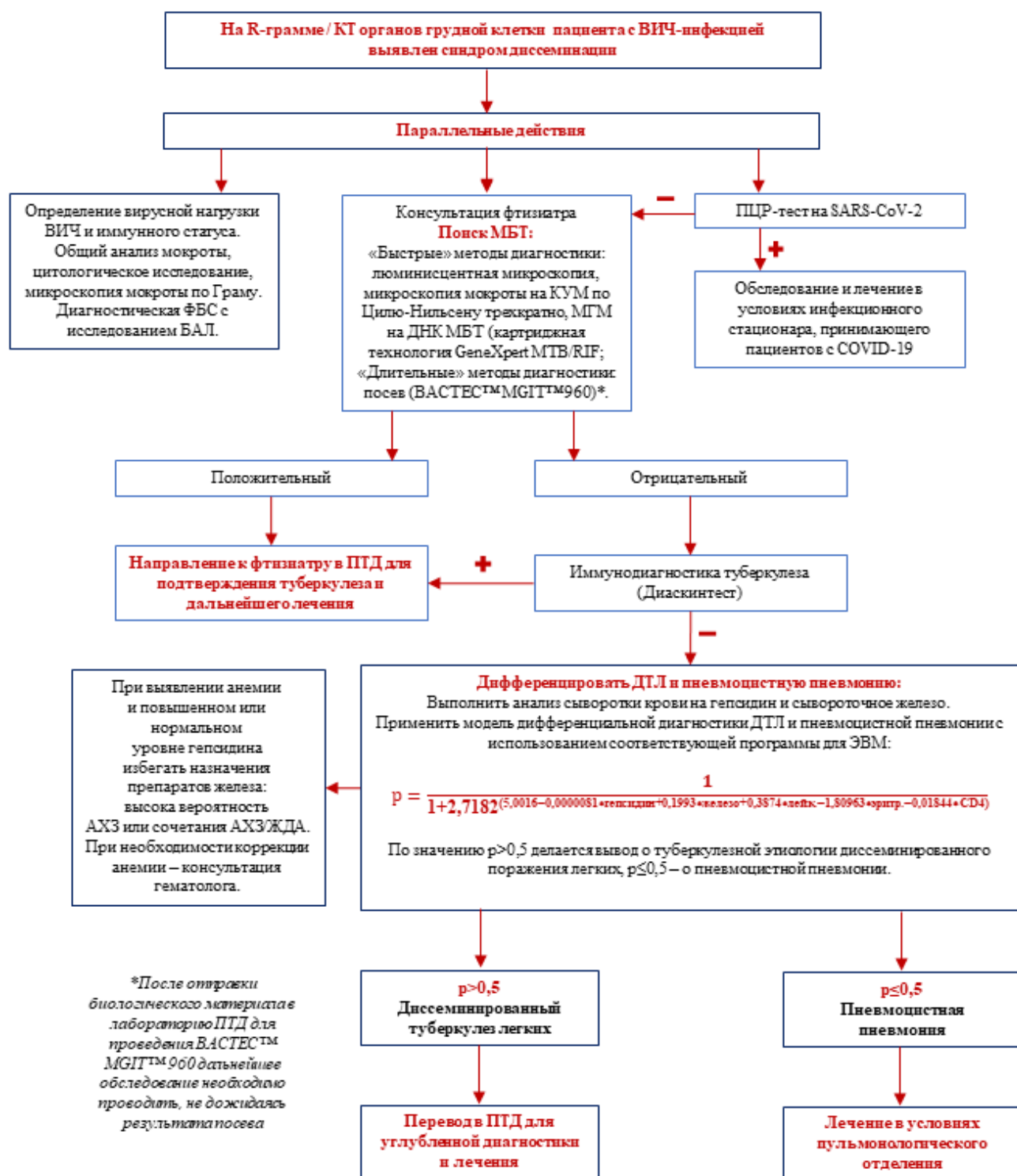


Рисунок 30. Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией.

## **Клинические примеры применения полученной логит-модели и алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации**

Разработанная логит-модель и алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации иллюстрируется следующими клиническими примерами:

### **Клинический пример 1**

Пациентка Н., 43 лет. Доставлена в приемное отделение терапевтического стационара бригадой СМП. При поступлении жалобы на повышение температуры тела до 38,4<sup>0</sup>, выраженную общую слабость, кашель с небольшим количеством серой слизистой мокроты. Указанные жалобы беспокоят 3-4 недели, назвать точнее пациентка затрудняется, т.к. в анамнезе имеет злоупотребление алкоголем, а последние 2-3 месяца были частые запои. Ранее к врачу не обращалась. Принимал апарацетамол для снижения температуры. Флюорографическое обследование более 5 лет назад. Проживает одна в благоустроенной квартире, работает неофициально уборщицей. Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция без АРВТ (у инфекциониста не наблюдается) и хронический гастрит. Курит по 0,5-1 пачке сигарет в день в течение 7 лет. Потребление инъекционных наркотиков отрицает. При осмотре в приемном отделении аускультативно выявлены единичные незвучные мелкопузырчатые хрипы в легких. Остальные данные физикального обследования без особенностей. При рентгенографии органов грудной клетки в 2 проекциях и КТ органов грудной клетки выявлена тотальная мелкоочаговая диссеминация (рис. 31).



Рисунок 31. Рентгенограмма пациентки Н., 43 лет.

Источник: ГБУЗ СО СГБ №4 г. Самара.

Пациентка госпитализирована с предварительным диагнозом внебольничная двусторонняя пневмония, подозрение на диссеминированный туберкулез. Проведена консультация фтизиатра. При микроскопии мокроты по Циль-Нильсену микобактерии не обнаружены. От проведения фибробронхоскопии пациентка отказалась. Методом ПЦР мокроты (GeneXpert MTB/RIF) микобактерии не обнаружены. Мокрота отправлена в бактериологическую лабораторию противотуберкулезного диспансера для проведения посева на жидкие среды (культуральный метод ВАСТЕСТ™ MGIT™ 960). Кожная проба с препаратом Диаскинтест отрицательная. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. В клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ 23 мм/ч, в биохимическом анализе крови – положительный С-реактивный белок и фибриноген 4,2 г/л, остальные показатели в пределах референтных величин. Для применения разработанной нами модели дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии в крови пациентки также определены показатели гепсидин и сывороточное железо. Гепсидин 10885 пг/мл, сывороточное железо 4,9 мкмоль/л, лейкоциты  $5,8 \cdot 10^9$ /л, эритроциты  $3,5 \cdot 10^{12}$ /л,



CD4 200 кл/мкл. Вероятность туберкулеза, рассчитанная по полученной нами формуле, составила 86,82% (рис. 32):

$$p = 1 / (1 + 2,7182^{(5,0016 - 0,0000081 * 10885(\text{гепсидин}) + 0,1993 * 4,9(\text{железо}) + 0,3874 * 5,8(\text{лейкоциты}) - 1,80963 * 3,5(\text{эритроциты}) - 0,01844 * 200(\text{CD4}))}) = 0,8682.$$

Согласно нашим данным, при значении  $p > 0,05$  наиболее вероятен диссеминированный туберкулез легких. Поскольку 0,8682 больше 0,5, сделан вывод о наличии туберкулеза у данной пациентки. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в противотуберкулезный диспансер. Через 9 суток получен положительный результат посева, выявлен рост культуры микобактерии туберкулеза.

Расчет вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ и диссеминацией		
Гепсидин	10885	пг/мл
Сыв. Fe	4,9	мкмоль/л
Лейкоциты	5,8	* 10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	3,5	* 10 <sup>12</sup> /л
CD4	200	кл/мкл

**РАССЧИТАТЬ**

**p = 86,82 %**

Рисунок 32. Интерфейс программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией», подстановка результатов обследования пациентки Н., 43 лет.

## Клинический пример 2

Пациент Р., 37 лет. Направлен на госпитализацию в пульмонологическое отделение с диагнозом внебольничная пневмония врачом-терапевтом участковым. При поступлении жалобы на одышку при физической нагрузке, повышение

температуры тела до 38,5-39<sup>0</sup>, общую слабость, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты. Указанные жалобы постепенно нарастали в течение 2 недель, в связи с чем пациент накануне обратился к участковому терапевту. Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция без АРВТ. Проживает с женой в благоустроенной квартире. Работает грузчиком. Курит по 3-4 сигареты в день в течение 11 лет. Злоупотребляет алкоголем. При осмотре в приемном отделении аускультативно выявлены рассеянные незвучные мелкопузырчатые влажные хрипы. Остальные данные физикального обследования без особенностей. При рентгенографии органов грудной клетки в 2 проекциях и КТ органов грудной клетки выявлена тотальная двусторонняя диссеминация – усиление интерстициального рисунка и мелкоочаговые тени по типу двусторонней интерстициальной пневмонии (рис. 33).

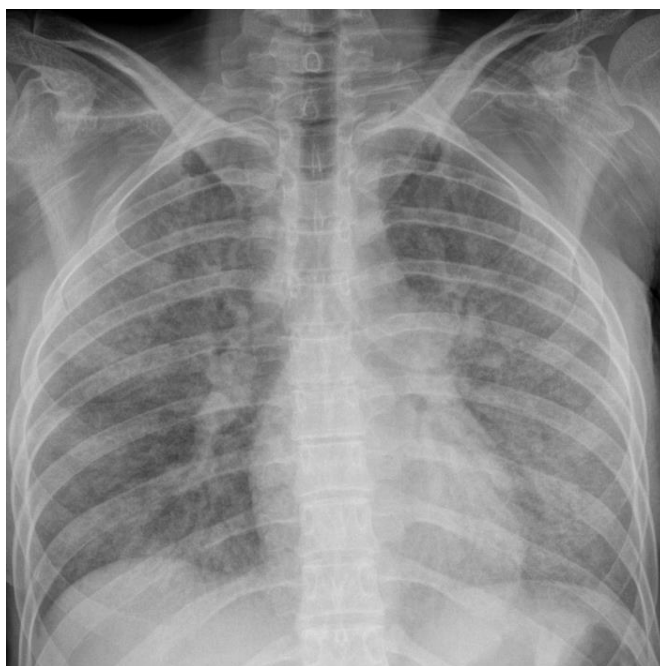


Рисунок 33. Рентгенограмма пациента Р., 37 лет.

Источник: ГБУЗ СО СГБ №4 г. Самара.

Пациент госпитализирован с предварительным диагнозом внебольничная пневмония, подозрение на диссеминированный туберкулез. Проведена консультация фтизиатра. При микроскопии мокроты по Циль-Нильсену

микобактерии не обнаружены. Методом ПЦР мокроты (GeneXpert MTB/RIF) микобактерии не обнаружены. Мокрота отправлена в бактериологическую лабораторию противотуберкулезного диспансера для проведения посева на жидкие среды (культуральный метод ВАСТЕСТ™ MGIT™ 960). Кожная проба с препаратом Диаскинтест отрицательная. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. В клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ 31 мм/ч, в биохимическом анализе крови – фибриноген 4,6 г/л, мочевины 8,1 ммоль/л, АСАТ 43 Ед/л, остальные показатели в пределах референтных величин. Для применения разработанной нами модели дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии в крови пациента также определены показатели гепсидин и сывороточное железо. Гепсидин 13190 пг/мл, сывороточное железо 10,5 мкмоль/л, лейкоциты  $4,6 \cdot 10^9$ /л, эритроциты  $3,4 \cdot 10^{12}$ /л, CD4 34 кл/мкл. Вероятность туберкулеза, рассчитанная по предлагаемой нами формуле, составила 12,03%, следовательно, вероятность пневмоцистной пневмонии  $100 - 12,03 = 87,97\%$  (рис. 34):

$$p = 1 / (1 + 2,7182^{(5,0016 - 0,0000081 * 13190(\text{гепсидин}) + 0,1993 * 10,5(\text{железо}) + 0,3874 * 4,6(\text{лейкоциты}) - 1,80963 * 3,4(\text{эритроциты}) - 0,01844 * 34(\text{CD4}))}) = 0,1203.$$

Согласно нашим данным, при значении  $p \leq 0,05$  наиболее вероятна пневмоцистная пневмония. Поскольку 0,072 меньше 0,5, то сделан вывод об отсутствии туберкулеза у данного пациента и поставлен диагноз пневмоцистная пневмония. Лечение продолжено в пульмонологическом отделении, отмечено выраженное улучшение. Через 14 суток пациент выписан с улучшением и выраженной положительной динамикой на рентгенограмме. Культуральным методом (посев) диагноз туберкулез также не подтвердился.

Расчет вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ и диссеминацией

Гепсидин	13190	пг/мл
Сыв. Fe	10,5	мкмоль/л
Лейкоциты	4,6	$\cdot 10^9$ /л
Эритроциты	3,4	$\cdot 10^{12}$ /л
CD4	34	кл/мкл

РАССЧИТАТЬ

$p =$  **12,03** %

Рисунок 34. Интерфейс программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией», подстановка результатов обследования пациента Р., 37 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссеминированные заболевания легких являются большой нозологически неоднородной группой поражений легких, проявляющихся синдромом легочной диссеминации не рентгенограмме органов грудной клетки и представляющих значительные трудности в их дифференциальной диагностике. Среди пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию на поздних стадиях, легочные диссеминации чаще всего имеют инфекционную этиологию. В такой клинической ситуации – диссеминированное поражение легких при ВИЧ-инфекции – первоочередной задачей является исключение туберкулеза как социально значимого и эпидемиологически опасного заболевания для определения маршрутизации пациента. Наиболее часто дифференцировать диссеминированный туберкулез легких приходится с пневмониями, вызванными оппортунистическими возбудителями. Ведущей оппортунистической инфекцией является пневмоцистная пневмония, вызываемая *Pneumocystis jirovecii*. При этом оппортунистические инфекции иной этиологии (цитомегаловирус, криптококк и др.) в структуре поражений легких у лиц, живущих с ВИЧ, встречаются значительно реже, а пневмонии, вызванные неспецифической флорой, редко проявляются синдромом легочной диссеминации.

При постановке диагноза пневмоцистной пневмонии первостепенное значение имеет клиническая картина; среди основных клинических признаков выделяют сочетание одышки и сухого кашля с минимальными физикальными изменениями; распространенной практикой является назначение терапии *ex juvantibus* при подозрении на пневмоцистную пневмонию (Ермак Т.Н., 2018; Боровицкий В.С., 2012; Викторова И.Б. с соавт., 2020). Среди лабораторных показателей при пневмоцистной пневмонии отмечено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), но высокий уровень ЛДГ не является специфичным для пневмоцистоза (специфичность <50%, Боровицкий В.С., 2012), так как служит отражением дыхательной недостаточности и может возникать также и при других причинах поражения паренхимы легких (Ермак Т.Н., 2018; Каражас Н.В. с соавт.,

2009; Викторова И.Б. с соавт., 2020). Молекулярно-генетические методы выявления пневмоцист мало доступны в общей лечебной сети, а положительный результат обследования на ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте методом ПЦР не позволяет дифференцировать заболевание и колонизацию (Szydłowicz M. et al, 2021).

Рентгенологически пневмоцистная пневмония проявляется в виде двусторонней интерстициальной пневмонии или двусторонней мелкоочаговой пневмонии («ватные» легкие, «хлопья снега»), синдрома «матового стекла», что не является специфическими изменениями, а в более редких случаях изменения на рентгенограмме отсутствуют (Ермак Т.Н., 2018; Боровицкий В.С., 2012; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Зими́на В.Н. с соавт., 2014). Рентгенологическая картина при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ) характеризуется двусторонним распространением очаговых теней, а в сочетании с ВИЧ-инфекцией на первом этапе часто выявляется синдром «матового стекла» (Винокуров А.С. с соавт., 2020; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Зими́на В.Н. с соавт., 2014).

Установлено, что для жизнедеятельности микобактерий необходимо железо, которое также является эссенциальным элементом для человека (Лямин А.В. с соавт., 2016; Sritharan M., 2016). Отечественными и зарубежными авторами проведены единичные исследования обмена железа при туберкулезе (Абдуллаев Р.Ю. с соавт., 2021; Abreu R. et al, 2018; Wisaksana R. et al, 2013; Minchella P.A. et al, 2015 и др.) и при бактериальных пневмониях без уточнения возбудителя (Никитин Ю.Е. с соавт., 2014), 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.

В представленной работе проведено наблюдательное исследование 4 групп: 1-ю группу изучения составили 42 пациента с ВИЧ-инфекцией и

диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ), 2-ю группу изучения – 44 пациента с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией (ПП). Для исследования показателей обмена железа дополнительно проведен набор групп контроля: 3-я группа – 18 пациентов, 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; 4-я группа – 24 здоровых добровольца, имеющих отрицательный результат обследования на ВИЧ-инфекцию, не принимавших препараты железа за 14 дней до исследования, ежегодно проходящих плановое флюорографическое обследование.

Проанализированы жалобы пациентов, данные анамнеза, данные физикальных методов обследования, результаты лабораторных методов обследования (клинического и биохимического анализов крови). В обеих группах определены основные показатели обмена железа, выбранные автором по результатам проведенного обзора литературы как наиболее перспективные и потенциально полезные для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза: гепсидин сыворотки, ферритин сыворотки, сывороточное железо.

В качестве основного фактора сопоставимости групп было 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 СамГМУ (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 на рентгенограмме, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались пациенты, не

соответствующие критериям включения, а также пациенты, которые принимали препараты железа менее, чем за 14 дней до исследования.

В анамнезе пациентов и с ДТЛ, и с пневмоцистной пневмонией нами выявлена высокая распространенность социально значимых особенностей: отсутствие постоянной работы, курение, пребывание в местах лишения свободы, потребление инъекционных наркотиков, злоупотребление алкоголем, что согласуется с наблюдениями других авторов (Мишина А.В. с соавт., 2018; Gaifer Z., 2017; Wiens K.E. et al., 2018; Бородулина Е.А. с соавт., 2020; Сысоев П.Г. с соавт., 2020). Некоторые исследователи указывают, что большой процент пациентов с ДТЛ являются социально дезадаптированными и имеют низкую приверженность к лечению (Мишина А.В. с соавт., 2018; Бородулина Е.А. с соавт., 2020; Gaifer Z., 2017; Wiens K.E. et al., 2018).

Ведущими жалобами пациентов и при ДТЛ, и при пневмоцистной пневмонии были лихорадка, общая слабость, одышка, кашель, выделение мокроты, но одышка статистически значимо чаще встречалась при пневмоцистной пневмонии,  $p=0,011$ . 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 соответственно,  $p=0,011$ ). Отсутствие специфических черт при объективном осмотре пациентов с ДТЛ подчеркивают также многие отечественные и зарубежные авторы (Нелидова Н.В. с соавт., 2018; Смурова Т.Ф., 2005; Демихова О.В. с соавт., 2012; Wang J.Y. et al., 2007; Santos R.P. et al., 2010; Feldman H.J. et al., 2014; ). Отмечено, что клиническое течение ДТЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуется более ярко выраженным синдромом интоксикации, трудно купирующейся лихорадкой; значительной одышки, как правило, не наблюдается, в отличие от случаев диссеминированного поражения при ПП (Пузырева Л.В. с соавт., 2016; Мишин В.Ю. с соавт., 2018; Бабаева И.Ю. с соавт., 2010; Рымонова И.В. с соавт., 2014).



В проведенном нами исследовании среди пациентов с ДТЛ и ВИЧ методом микроскопии мокроты или лаважной жидкости по Цилю-Нильсену КУМ выявлены в 23,8% (n=10/42) случаев. Кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении имела положительный результат только в 14,3% (n=6/42) случаев. Трудности диагностики ДТЛ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, проявляющиеся в частом получении отрицательных результатов бактериоскопических и иммунологических методов диагностики, которые также подмечает большинство исследователей, объясняются скудным бактериовыделением и явлением отрицательной анергии на фоне выраженного иммунодефицита, при котором проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест теряют диагностическое значение (Мишин В.Ю. с соавт., 2017; Бабаева И.Э. с соавт., 2010; Зимина В.Н. с соавт., 2017; Kerkhoff A.D. с соавт., 2017; Бородулина Е.А. с соавт., 2020).

В научной среде в последние годы возрастает интерес к гепсидину – ведущему регулятору метаболизма железа, что связано с его двойственной ролью 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. При этом к настоящему времени нет опубликованных данных о целенаправленном сравнительном исследовании гепсидина при различных клинических формах туберкулеза; нет данных об уровне гепсидина при пневмоцистной пневмонии; данные об уровне гепсидина при бактериальных пневмониях единичные без акцента на характере и объеме поражения легких. Для установления роли гепсидина в качестве потенциального диагностического маркера представляется рациональным его исследование в сравнительном аспекте между группами пациентов с заболеваниями, между которыми проводится дифференциальная диагностика.

В нашей работе проведено исследование гепсидина сыворотки крови 4 групп и, согласно критерию Краскелла-Уоллиса, выявлено статистически значимое различие по уровню гепсидина между группами ( $p < 0,001$ ). Медиана уровня

гепсидина сыворотки при ВИЧ и ДТЛ 14670 (12065; 62010) пг/мл, что в 1,4 раза больше, чем при ВИЧ и ПП – 10442 (7505; 14175) пг/мл,  $p < 0,001$ . Относительно контрольной группы пациентов с ВИЧ-инфекцией и отсутствием изменений на рентгенограмме (3 группа, 8496 (5816,5; 10845,7) пг/мл) медиана гепсидина при ВИЧ и ДТЛ (1 группа) статистически значимо выше,  $p = 0,001$ ; медиана гепсидина при ВИЧ и ПП (2 группа) не имеет статистически значимых отличий,  $p = 0,156$ . Полученные результаты не противоречат литературным данным. Так, согласно опубликованным исследованиям, гепсидин сыворотки – это показатель с широким диапазоном значений, и при туберкулезе медиана гепсидина колеблется от 9300 до 63700 пг/мл (Kerkhoff A.D. et al, 2016; Wisaksana R. et al, 2013; Minchella P.A. et al, 2015; Nella J. et al, 2018). Исследователи из США, занимающиеся проблемой анемии при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции, подчеркивают, что для клинической практики референтные величины гепсидина сыворотки достоверно не определены (Kerkhoff A.D. et al, 2016). Действительно, вопрос о референтных значениях уровня гепсидина сыворотки крови может представлять практический интерес, в связи с чем в настоящем исследовании также обследована контрольная группа здоровых лиц (группа 4,  $n = 24$ ), медиана гепсидина составила 2917,9 (1710,8; 4300) пг/мл.

Методом ROC-анализа показана потенциальная диагностическая ценность гепсидина: в проведенном исследовании у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией выявлена бóльшая вероятность туберкулеза при гепсидине более 13810 пг/мл (чувствительность 80,95%, специфичность 75% и соответствующая ROC AUC 0,854). При помощи метода логистической регрессии получена модель дифференциальной диагностики ДТЛ и пневмоцистной пневмонии, включающая следующие значимые показатели: гепсидин, сывороточное железо, эритроциты, лейкоциты,  $CD4^+$  Т-лимфоциты.

Помимо вопросов дифференциальной диагностики, в нашей работе проведено исследование особенностей анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным поражением легких. По результатам проведенного исследования, анемия наблюдалась у 50% пациентов с ВИЧ и ДТЛ ( $n = 21/42$ ),

преимущественно умеренной степени тяжести ( $n=20$ ), что согласуется с данными метаанализа Barzegari S. et al, 2019: в целом распространенность анемии при туберкулезе составляет 61,53% (ДИ95% 53,44–69,63). Распространенность умеренной, средней и тяжелой анемии 35,67% (27,59–43,46), 31,19% (25,15–37,24) и 11,61% (7,88–15,34) соответственно. Распространенность железодефицитной анемии, диагностированной авторами 41 работы, включенной в метаанализ, 20,17% (6,68–33,65) (Barzegari S. et al, 2019).

С учетом полученных нами данных случаи анемии распределены по патогенетическим вариантам. АХЗ выставлялась при нормальном уровне сывороточного железа, повышенном уровне ферритина, повышенном/нормальном уровне гепсидина (33,3%;  $n=7/21$  в группе пациентов с ВИЧ и ДТЛ и 45,9%;  $n=17/37$  в группе пациентов с ВИЧ и ПП). Случаи со снижением сывороточного железа, снижением ферритина, нормальным уровнем гепсидина предложено рассматривать как сочетание ЖДА и АХЗ, так как случаи истинного железодефицита должны проявляться снижением гепсидина (4,8%;  $n=1/21$  в группе пациентов с ВИЧ и ДТЛ и 2,7%;  $n=1/37$  в группе пациентов с ВИЧ и ПП). Случаи со сниженным уровнем сывороточного железа, повышенным ферритином, нормальным/повышенным гепсидином предложено рассматривать как вариант АХЗ или сочетания АХЗ/ЖДА (52,4%;  $n=11/21$  в группе пациентов с ВИЧ и ДТЛ и 40,5%;  $n=15/37$  в группе пациентов с ВИЧ и ПП). Для уточнения наличия истинного железодефицита в патогенезе анемии возможно дополнительное определение в сыворотке концентрации растворимых трансферриновых рецепторов, однако диагностическая ценность показателя sTfR в условиях воспаления при туберкулезе по мнению некоторых авторов является спорной (Hella J. et al, 2018; Каминская Г.О. с соавт., 2012).

Патогенетические варианты анемии у больных туберкулезом ранее были изучены в работе Minchella P.A. et al, 2015. В 36% случаев диагностирована анемия воспаления, в 18% - ЖДА и в 13% - сочетание анемии воспаления и ЖДА. Авторы указали следующие критерии: АХЗ ставится при соотношении sTfR/Ig ферритина менее 14, ЖДА при снижении MCV менее 80 фл и соотношении sTfR/Ig ферритина

более (или равно) 14. Остальные случаи (MCV менее 80 фл при sTfR/lg ферритина менее 14 или MCV более 80 фл при sTfR/lg ферритина более (или равно) 14) рассматриваются как сочетание ЖДА и АХЗ (Minchella P.A. et al, 2015). Показатель sTfR и индекс sTfR/lg ферритина рассматривают в качестве наиболее точных критериев дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ многие авторы (Гордиенко А.В. с соавт., 2018; Сахин В.Т. с соавт., 2020; Kondo K. et al, 1999; Ratnaningsih T. et al, 2020; Weiss G. et al, 2018; Abdel-Noor R.A. et al, 2019). Тем не менее, опубликованы экспериментальные исследования, в которых, наоборот, продемонстрировано, что при туберкулезе показатель sTfR, как и другие общепринятые маркеры железодефицита, не имеет высокой информативности, а дифференциальная диагностика АХЗ и ЖДА у пациентов с туберкулезом представляется трудноразрешимой задачей. Отечественные авторы установили, что уровень sTfR снижен более, чем у половины пациентов с туберкулезом, а через три месяца от начала терапии может продолжать снижаться несмотря на нормализацию сывороточного железа, т.е. выход железа из депо. Данный феномен позволяет судить о подавлении экспрессии sTfR при туберкулезе как о составном элементе комплекса врожденных защитных реакций для ограничения поступления железа в клетки (Каминская Г.О. с соавт., 2012). К аналогичным выводам об изменении строгой связи между уровнем sTfR и потребностью в железе при туберкулезе пришли швейцарские ученые, определившие показатели обмена железа в сыворотке крови 102 пациентов с туберкулезом легких в Танзании. Патогенетические варианты анемии были определены авторами в зависимости от уровня ферритина: ЖДА при уровне ферритина менее 30 нг/мл, АХЗ при уровне ферритина более 336,2 нг/мл, промежуточные значения – сочетание АХЗ и ЖДА. При этом исследователи подчеркивают, что ферритин выбран в качестве критерия дифференциации достаточно условно, т.к. он является острофазовым показателем и в качестве единственного параметра может допустить недооценку всех случаев истинного железодефицита (Hella J. et al, 2018). Действительно, при остром воспалении уровень сывороточного ферритина не отражает запасы железа и может значительно возрастать как положительный реактант острой фазы (Al-Delaimy

W.K. et al, 2006). В связи с этим возникает закономерный вопрос: корректно ли называть ферритин показателем обмена железа в тех случаях, когда его уровень определяется в условиях воспалительного процесса? С одной стороны, уровень ферритина сыворотки позволяет судить о запасах железа в организме только в отсутствие воспаления или опухолевого роста (ферритин снижен при истинном железодефиците и повышен при гемохроматозах или отравлении препаратами железа). С другой стороны, ферритин входит в перечень обязательных лабораторных тестов при дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ, что заведомо предполагает его оценку на фоне воспаления. В таком случае снижение ферритина рекомендуется интерпретировать как истинный железодефицит (т.е. ферритин рассматривается в роли показателя обмена железа), но его нормальные или повышенные значения однозначно оценить запасы железа не позволяют (т.е. в этом контексте ферритин рассматривается в роли острофазового показателя) (Ginzburg Y.Z., 2019; Кузнецов И.А. с соавт., 2017; Minchella P.A. et al, 2015; Nella J. et al, 2018).

Вопрос о необходимости коррекции анемического синдрома у больных туберкулезом препаратами железа также остается открытым. Учитывая, что преобладающим патофизиологическим компонентом анемии при туберкулезе является именно АХЗ, а дополнительное поступление железа может стимулировать размножение микобактерий, следует избегать рутинного назначения препаратов железа пациентам с туберкулезом (Wisaksana R. et al, 2013; Cercamondi C.I. et al, 2021; Kerkhoff A.D. et al, 2016). По мнению некоторых исследователей, оптимальный вариант – назначение препаратов железа тем пациентам, у кого анемия сохраняется после лечения туберкулеза (Cercamondi C.I. et al, 2021).

По результатам нашей работы установлено, что определение патогенетического варианта анемии у пациентов с ДТЛ и ПП при ВИЧ-инфекции на поздних стадиях является трудноразрешимой задачей, при этом для выбора лечебной тактики необходимо понимание о высокой частоте встречаемости АХЗ или сочетания АХЗ/ЖДА и низкой распространенности истинного железодефицита.

**Заключение.** В результате проведенной нами работы получена модель дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации, включающая исследование показателей обмена железа – гепсидина и сывороточного железа, а также уровня CD4-лимфоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. 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. 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 подозрительности на туберкулез. 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. На основании полученной логит-модели дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации создана программа для ЭВМ, позволяющая врачу быстро произвести расчет на любом IBM PC-совместимом персональном компьютере. Авторами получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа расчета вероятности туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией».

Также установлено, что несмотря на наличие большого числа регламентирующих документов по вопросам обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с подозрением на туберкулез, к настоящему времени нет четкого общепризнанного алгоритма действий врача при выявлении синдрома легочной диссеминации у пациента с ВИЧ-инфекцией. В 2017 году группой

авторов было опубликовано учебное пособие в алгоритмах, посвященное диссеминированным заболеваниям легких в зависимости от ВИЧ-статуса (Викторова И.Б. с соавт., 2017). Данное пособие предполагает длительную и вдумчивую работу, пошаговый анализ каждого раздела. В связи с этим нами предложен единый краткий «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 или 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 показателей обмена железа.

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 и при диссеминированном туберкулезе, и при пневмоцистной пневмонии преобладают случаи анемии 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 методом логистической регрессии



установлены значимые показатели и предложена модель дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии, включающая сывороточное железо, гепсидин, эритроциты, лейкоциты, CD4+ Т-лимфоциты. ROC AUC модели 0,958, чувствительность 92,86% и специфичность 90,91%.

6. Полученные результаты сравнительного анализа гепсидина сыворотки и сывороточного железа способствуют оптимизации дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии. Разработанная модель диагностики включена в «Алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией».

## 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<sup>+</sup> 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.

**СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ**

АД – артериальное давление

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

АСАТ – аспаргатаминотрансфераза

АХЗ – анемия хронического заболевания

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани

ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких

ЖДА – железодефицитная анемия

ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки

МБТ – микобактерия туберкулеза

НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки

НТЖ – нетрансферриновое железо

ПП – пневмоцистная пневмония

РаО<sub>2</sub> — напряжение кислорода в артериальной крови

РНК – рибонуклеиновая кислота

СЖ – сывороточное железо

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ФБС – фибробронхоскопия

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭВМ – электронная вычислительная машина

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

CD4 – cellular determinant 4, Т-лимфоциты-хелперы

COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.

МСН – mean corpuscular hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV – mean corpuscular volume, средний объем эритроцита

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе

ROC – Receiver Operating Characteristic, «рабочая характеристика приёмника»

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

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

sTfR – soluble transferrin receptor, растворимые рецепторы трансферрина

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Абдуллаев, Р.Ю. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Л.Н. Герасимов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 36-40.
2. Абдуллаев, Р.Ю. Р., Комиссарова О., Герасимов Л. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: распространенность, клинические проявления, эффективность лечения [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Л.Н. Герасимов // Врач. – 2018. – Т. 29, № 11. – С. 11-16.
3. Абдуллаев, Р.Ю. Особенности обмена железа при туберкулезе [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, О.Р. Терентьева // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99(3). – С. 58-66.
4. Амансахедов, Р.Б. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза легких [Текст] / Р.Б. Амансахедов, О.В. Демихова, Л.Н. Лепеха [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №8 (163). – С. 10-14.
5. Амансахедов, Р.Б. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным МСКТ [Текст] / Р.Б. Амансахедов, И.В. Лимарова, А.В. Перфильев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – №2. – С.23–27.
6. Бабаева, И.Ю. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / И.Ю. Бабаева, О.В. Демихова, А.В. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87., №8. – С. 57-61.
7. Белоус, В.В. Морфологические особенности диссеминированного туберкулеза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [Текст] / В.В. Белоус, Е.С. Потапана, М.А. Кальфа [и др.] // Научно-методический электронный журнал Концепт. – 2017. – Т.42. – С. 120-123.
8. Белоусов, В.В. Значимость полимеразной цепной реакции орофарингеальных смывов в диагностике пневмоний, вызванных *Pneumocystis jirovecii* у ВИЧ-

- инфицированных [Текст] / В.В. Белоусов, А.У. Сабитов, Е.В. Цыганко // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 24-27.
9. Бердников, Р.Б. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий [Текст] / Р.Б. Бердников, Л.М. Гринберг, Н.Д. Сорокина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С.67-71.
- 10.Бозоян, А.А. Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных [Текст] / А.А. Бозоян, Л.В. Пузырева // Крымский терапевтический журнал. – 2019. –№2. – С. 28-32.
- 11.Большая медицинская энциклопедия. – М.: АСТ: Астрель, 2002. – 734 с.
- 12.Борисова, В.И. Современные аспекты диагностики диссеминированных заболеваний лёгких [Текст] / В.И. Борисова, Н.С. Опанасенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 30-38.
- 13.Боровицкий, В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) [Текст] / В.С. Боровицкий // Проблемы мед. микологии. – 2012. – №14 (1). – С. 13–20.
- 14.Бородулина, Е.А. Сложности диагностики туберкулеза [Текст] / Е.А. Бородулина, Н.В. Скопцова, Б.Е. Бородулин [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, № 2. – С. 30-32.
- 15.Бородулина, Е.А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, А.Т. Инькова // Врач. – 2020. – №31(1). – 37-43.
- 16.Бородулина, Е.А. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, А.Н. Кузнецова, Е.П. Глудунова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 70-78.
- 17.Бородулина, Е.А. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога [Текст] / Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, Э.В. Бородулина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 89-93.
- 18.Бородулин, Б.Е. Амбулаторная фтизиатрия [Текст] / Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина, Е.П. Еременко. – М.: Кнорус, 2022. – 418 с.

- 19.Брыжинская, А.А. Этиология, патогенез и клиническая картина ВИЧ-инфекции [Текст] / А.А. Брыжинская. – В сборнике: Избранные вопросы науки XXI века. Сборник научных статей. – Москва, 2019. С. 22-24.
- 20.Будрицкий, А.М. Особенности структуры клинических форм, современных методов диагностики и исходов лечения туберкулеза в Витебской области [Текст] / А.М. Будрицкий, А.Л. Левяноква // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 68-74.
- 21.Бурханов, Р.А. К вопросу об особенностях патогенеза ВИЧ-инфекции и СПИД [Текст] / Р.А. Бурханов, Л.В. Черкасова // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 679.
- 22.Варламова, О.Н. Эритропоэтин и его биологическая роль [Текст] / О.Н. Варламова, О.Д. Червяковлская // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 61-69.
- 23.Вдоушкина, Е.С. Внебольничные пневмонии в практике врача пульмонологического центра [Текст] / Е.С. Вдоушкина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 216-218.
- 24.Винокуров, А.С. Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких [Текст] / А.С. Винокуров, И.А. Соколина, О.О. Винокурова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – №101(4). – С. 253-262.
- 25.Гергерт, В.Я. Проблемы иммунодиагностики при туберкулезе [Текст] / В.Я. Гергерт, В.В. Еремеев, И.В. Лядова [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – №1. – С. 5-14.
- 26.Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – McGraw-Hill, 1994; М.: Практика, 1998. — 459 с.
- 27.Гордиенко, А.В. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями [Текст] / А.В. Гордиенко, В.Т. Сахин, Е.В. Крюков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 3 (63). – С. 91-94.



28. Григорьева, Т.А. КТ-диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / Т.А. Григорьева, А.Ф. Сулейманов // Фармация Казахстана. – 2017. – № 7. – С. 36–40.
29. Данцев, В.В. Клинический случай двусторонней деструктивной пневмонии у больного с ВИЧ-инфекцией, имитировавший диссеминированный туберкулез легких в фазе распада [Текст] / В.В. Данцев, Е.И. Лазарева, Р.Д. Мучаидзе [и др.] // Медицинский альянс. – 2019. – № S3. – С. 96-98.
30. Демихова, О.В. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких [Текст] / О.В. Демихова, Н.Л. Карпина, Н.Л. Лепеха [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 11. – С. 15-21.
31. Дерпак, Ю.Ю. Клинико-диагностическое значение трансферрина у активных доноров крови [Текст] / Ю.Ю. Дерпак // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 4 (96). – С. 12-14.
32. Добин, В.Л. Обмен железа у микобактерий [Текст] / В.Л. Добин, В.Г. Демихов, М.П. Жарикова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №94 (7). – С. 6-10.
33. Ермак, Т.Н. Пневмоцитоз. В книге: Лекции по ВИЧ-инфекции [Текст] / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Д.Е. Киреев [и др.]. – Москва, 2018. – С. 139-157.
34. Ермак, Т.Н. Развитие пневмоцистоза и токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии выраженного иммунодефицита [Текст] / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, №3. – С. 30-34.
35. Жильцов, И. В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований : практическое руководство [Текст] / И. В. Жильцов, В. М. Семенов, С. К. Зенькова ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский государственный медицинский университет». – Витебск: [ВГМУ], 2014. – 153 с.
36. Зимина, В.Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика [Текст] / В.Н. Зимина, А.В. Астафьев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №4. – С. 488-497.

- 37.Зими́на, В.Н. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, А.В. Кравченко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №10. – С. 3–10.
- 38.Зими́на, В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний [Текст] / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – №8 (3). – С. 5–8.
- 39.Зими́на, В.Н. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным статусом ВИЧ-инфекции [Текст] / В.Н. Зими́на, О.Е. Микова, Т.А. Варецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №7. – С. 17–23.
- 40.Иванова, О.Г. Особенности структуры клинических форм и характеристика возбудителя у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом легких [Текст] / О.Г. Иванова, А.В. Кондря, О.В. Борисова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Материалы Международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 78-80.
- 41.Илькович, М.М. Особенности диагностики и диспансерного наблюдения больных с диссеминированными процессами в легких [Текст] / М.М. Илькович // Советская медицина. – 1984. – № 1. – С. 43.
- 42.Илькович, М.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция [Текст] / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова // Доктор.Ру. – 2018. – № 4 (148). – С. 14-17.
- 43.Илькович, М.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких [Текст] / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович // Доктор.Ру. – 2013. – № 8 (86). – С. 41-45.
- 44.Илькович, М.М. Диссеминированные процессы в легких - актуальная проблема современной пульмонологии [Текст] / М.М. Илькович, Н.В. Путов // Терапевтический архив. – 1986. – Т. 56, № 6. – С. 77.
- 45.Казюкова, Т.В. Регуляция метаболизма железа [Текст] / Т.В. Казюкова, А.А. Левина, Н.В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2006. – №6. – С. 94–99.

46. Каминская, Г.О. Место растворимых рецепторов трансферрина в выявлении природы железодефицитных состояний у больных туберкулезом легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 8. – С. 21-27.
47. Каражас, Н.В. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Н.В. Каражас, А.В. Кравченко, Ю.Г. Пархоменко [и др.] // Эпидем. инфекц. болезни. – 2008. – № 3. – С. 34–38.
48. Климова, Н.В. Патология лёгких при ВИЧ-инфекции [Текст] / Н.В. Климова, А.А. Гаус, И.Л. Шурыгина [и др.] // Вестник СурГУ: Медицина. – 2013. – № 1 (15). – С. 10-15.
49. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профессиональные ассоциации: Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2020. – 230 с.
50. Кноринг, Б.Е. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами кровяных больных разными формами туберкулеза легких [Текст] / Б.Е. Кноринг, И.С. Фрейдлин, А.С. Симбирцев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 61-68.
51. Козлова, А.В. Тактика ведения пациента с синдромом легочной диссеминации неясного генеза [Текст] / А.В. Козлова, Н.В. Марков, В.Э. Шнейдер [и др.] // Colloquium-journal. – 2019. – №6-1 (30). – С. 64-65.
52. Козлов, Д.Ю. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для дифференциации патологий легких [Текст] / Д.Ю. Козлов // Журнал радиоэлектроники. – 2016. – №12. – С. 12.
53. Копылова, И.Ф. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области [Текст] / И.Ф. Копылова, Г.В. Кобелева, Т.В. Пьянзова, Т.И. Байбородова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т.94, №7. – С. 25-29.

- 54.Корецкая, Н.М. Особенности клинико-социальной характеристики больных диссеминированным туберкулезом легких в Красноярском крае [Текст] / Н.М. Корецкая, А.В. Амельчукова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – №2. – С. 33-36.
- 55.Корнилова, З.Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / З.Х. Корнилова, И.В. Луконина, Л.П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
- 56.Косынкина, Т.М. Особенности патогенеза туберкулёзного воспаления при ВИЧ-инфекции на клеточном уровне [Текст] / Т.М. Косынкина // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 110-111.
- 57.Кузнецов, И.А. Роль ферритина в биологических средах человека [Текст] / И.А. Кузнецов, В.И. Потиевская, И.В. Качанов, О.О. Куралева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 206.
- 58.Кукеев, И.А. Выявление туберкулёза в стационарах общей лечебной сети [Текст] / И.А. Кукеев, Д.К. Начев, У.А. Толпыго, А.В. Толпыго // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 184-187.
- 59.Кунцевич, Н. В. Гепсидин – гормон, регулирующий обмен железа [Текст] / Н.В. Кунцевич, О.П. Шевченко // Лаборатория. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
- 60.Лаушкина, Ж.А. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований легких [Текст] / Ж.А. Лаушкина, В.А, Краснов // Патент на изобретение RU 2626558 С1, 28.07.2017. Заявка № 2016119209 от 17.05.2016.
- 61.Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа [Текст] / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 67–74.
- 62.Линденбратен, Л.Д. Медицинская рентгенология [Текст] / Л.Д. Линденбратен, Л.Б. Наумов. – М.: Медицина, 1984. – 384 с.
- 63.Лубянова, И.П. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога [Текст] / И.П. Лубянова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – №2. – С. 47–57.

- 64.Лямин, А.В. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий [Текст] / А.В. Лямин, А.В. Халиулин, Д.Д. Исматуллин [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – №18 (5). – С. 320-327.
- 65.Макарова, В.Н. Характеристика и недостатки клинической и судебно-медицинской диагностики туберкулеза легких по данным бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области [Текст] / В.Н. Макарова, В.И. Акопов, В.Т. Чубарян, Д.А. Дейнеко // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 101-104.
- 66.Маянский, Н.А. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер [Текст] / Н.А. Маянский, Е.Л. Семикина // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 18–23.
- 67.Методические рекомендации о проведении обследования на ВИЧ-инфекцию / Минздравсоцразвития РФ 06.08.2007 N 5950-РХ.
- 68.Мильто, И.В. Молекулярные и клеточные основы метаболизма железа у человека (обзор) [Текст] / И.В. Мильто, И.В. Суходоло, В.Д. Прокопьева, Т.К. Климентьева // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 6. – С. 725-742.
- 69.Михайлова, Н.Р. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Н.Р. Михайлова, Т.Н. Ермак, А.М. Михайловский // Терапевтический архив. – 2013. – №85 (11). – С. 67-68
- 70.Мишин, В.Ю. Сочетанные инфекции. Туберкулез и ВИЧ-инфекция [Текст] / В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, М.В. Левченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, №11. – С. 59-63.
- 71.Мишин, В.Ю. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) [Текст] / В.Ю. Мишин, А.Э. Эргешов, А.В. Мишина // Consilium Medicum. – 2018. – №20 (3). – С. 8-13.
- 72.Мишина, А.В. Диссеминированный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: диагностика и течение генерализованного диссеминированного туберкулеза в сочетании с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями у больного с ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью

- (клинический случай) [Текст] / А.В. Мишина, В.Ю. Мишин, А.Э. Эргешов [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – №20 (3). – С. 14–20.
- 73.Нелидова, Н.В. Течение диссеминированного туберкулеза с множественной и лекарственной устойчивостью возбудителя в условиях северного региона [Текст] / Н.В. Нелидова, Н.В. Кузьмина // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции. – 2018. – С. 158-160.
- 74.Никитин, Е.Н. Содержание гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией [Текст] / Е.Н. Никитин, Ю.Е. Никитин, А.Е. Шкляев, О.В. Александрова // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 5-9.
- 75.Новикова, С.Н. Метастазы в кожу у больного раком легкого, первоначально принятого за диссеминированный туберкулез легких [Текст] / С.Н. Новикова, Е.И. Сусликова, Ю.И. Шахова, Т.В. Вычегина // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №9. – С. 59-62.
- 76.Покровский, В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции [Текст] / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2001. – №1. – С. 7–10.
- 77.Пономарева, Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких [Текст] / Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров, С.В. Ландфанг, А.А. Рощина // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91 (7). – С. 61-64.
- 78.Приказ Минздрава РФ 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)»).
- 79.Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
- 80.Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.06.2020. № 560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований».

81. Пузырева, Л.В. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / Л.В. Пузырева, А.В. Мордык, Н.В. Овсянников // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 92-98.
82. Пузырева, Л.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) [Текст] / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов, А.В. Мордык // Журн. инфектологии. – 2016. – №8 (2). – С. 17–25.
83. Пшеничникова-Пеленёва, И.М. Гетерогенность клинической структуры диссеминированного туберкулёза лёгких [Текст] / И.М. Пшеничникова-Пеленёва, А.А. Шурыгин, Э.А. Рахмангулова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 32-36.
84. Пьянзова, Т.В. Клинико-диагностические аспекты пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Т.В. Пьянзова, А.В. Лабутина, О.И. Астудина, О.Ю. Христенко // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 63-64.
85. Российский статистический ежегодник. 2020. – Стат.сб./Росстат. М., 2020 – 700 с.
86. Рымонова, И.В. Течение генерализованного туберкулеза с поражением органов дыхания и центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / И.В. Рымонова, Н.В. Сергеева, А.Л. Собкин, В.Ю. Мишин // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – №9. – С. 63–64.
87. Саенко, С.С. Предикторы летального исхода у больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции [Текст] / С.С. Саенко, С.А. Стерликов, Л.И. Русакова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 1. – С. 314-334.
88. Самитова, Э. Р. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Э. Р. Самитова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 66–68.
89. Сахин, В.Т. Влияние гепцидина и растворимого рецептора трансферрина на развитие анемии хронических заболеваний у ревматических пациентов [Текст]

- / В.Т. Сахин, М.А. Григорьев, Е.В. Крюков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 6, № 3. – С. 311-318.
90. Серов, И.С. Современная лабораторная диагностика железодефицитной анемии [Текст] / И.С. Серов, И.И. Блохина, В.Н. Шагина // Молодой ученый. – 2019. – № 30 (268). – С. 47-49.
91. Скляр, Л.Ф. Способ ранней диагностики туберкулеза при ВИЧ-инфекции [Текст] / Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, С.А. Сотниченко // Патент на изобретение RU 2416801 C1, 20.04.2011. Заявка № 2009137802/15 от 12.10.2009.
92. Сметанина, Е.А. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза [Текст] / Е.А. Сметанина, А.Г. Сметанин, В.А. Стаханов, В.В. Роменский // Российский медицинский журнал. – 2016. – №22 (4). – С. 198—202.
93. Смурова, Т.Ф. Диссеминированный туберкулез легких [Текст] / Т.Ф. Смурова // Медицинская помощь. – 2005. – № 2. – С. 15–18.
94. Старшинова, А.А. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев, В.В. Манина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 8. – С. 14–22.
95. Сташук, Г.А. Возможности рентгенографии и компьютерной томографии в распознавании и дифференциальной диагностике диффузных заболеваний легких [Текст] / Г.А. Сташук, С.Э. Дуброва // Альманах клинической медицины. – 2005. - № 8-2. – С. 9-10.
96. Сысоев, П.Г. Клинический случай развития туберкулёзного менингоэнцефалита у пациента с диссеминированным туберкулёзом лёгких на фоне ВИЧ-инфекции [Текст] / П.Г. Сысоев, Е.Т. Колесникова, В.В. Семенюта // Colloquium-journal. – 2020. – № 8-2 (60). – С. 61-63.
97. Чернушенко, Е.Ф. Способ дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза и саркоидоза легких [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Н.А. Тышко, А.Ф. Поддубный, Л.П. Кадан // Авторское свидетельство SU 1725126 A1, 07.04.1992. Заявка № 4760869 от 20.11.1989.



98. Шахгильдян В.И. Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии [Текст] / В.И. Шахгильдян, О.А. Тишкевич, О.Ю. Шипулина // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 73-80.
99. Шахгильдян, В.И. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.И. Шахгильдян, М.С. Ядрихинская, А.П. Сафонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 24-30.
100. Шибанов, А.М. Оппортунистические инфекции у больных туберкулезом органов дыхания на примере герпесвирусов и пневмоцистоза [Текст] / А.М. Шибанов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S1. – С. 100-101.
101. Abdel-Noor, R.A. The Importance of Log Ferritin and Transferrin/Log Ferritin in Differentiating Iron Deficiency Anemia from Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis Patients [Text] / R.A. Abdel-Noor, M.H. Abu-Zaid, S.A. Elshweikh [et al] // Egypt. J. Immunol. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 141-150.
102. Abreu, R. Heparin inhibits intracellular Mycobacterium tuberculosis bacterial replication by reducing iron levels in human macrophages [Text] / R. Abreu, L. Essler, A. Loy [et al] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 72-96.
103. Agus Somia, I.K. High levels of serum IL-6 and serum hepcidin and low CD4 cell count were risk factors of anemia of chronic disease in HIV patients on the combination of antiretroviral therapy [Text] / I.K. Agus Somia, T.P. Merati, I.M. Bakta [et al] // HIV AIDS (Auckl). – 2019. – Vol. 11. – P. 133-139.
104. Akhter, F. Hemoglobin stimulates vigorous growth of Streptococcus pneumoniae and shapes the pathogen's global transcriptome [Text] / F. Akhter, E. Womack, J.E. Vidal [et al] // Sci Rep. – 2020. – Vol. – 10(1):15202.
105. Al-Delaimy, W.K. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts [Text] / W.K. Al-Delaimy, E.H. Jansen // Biomarkers. – 2006. – 11(4). – P. 370-382.

106. Alende-Castro, V. Miliary pattern, a classic pulmonary finding of tuberculosis disease [Text] / V. Alende-Castro, C. Macía-Rodríguez, E. Páez-Guillán // *J. Clin. Tuberc. Other. Mycobact. Dis.* – 2020. – Vol. 20: 100179.
107. Andrews, N.C. Iron homeostasis [Text] / N.C. Andrews, P.J. Schmidt // *Annu. Rev. Physiol.* – 207. – Vol. 69. – P. 69–85.
108. Arnoux, P. The crystal structure of HasA, a hemophore secreted by *Serratia marcescens* [Text] / P. Arnoux, R. Haser, N. Izadi [et al] // *Nat. Struct. Biol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 516–520.
109. Asperti, M. High Sulfation and a High Molecular Weight Are Important for Anti-hepcidin Activity of Heparin [Text] / M. Asperti, A. Naggi, E. Esposito [et al] // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 6: 316.
110. Barzegari, S. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis [Text] / S. Barzegari, M. Afshari, M. Movahednia [et al] // *Indian J. Tuberc.* – 2019. – Vol. 66(2). – P. 299-307.
111. Benito, N. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century [Text] / N. Benito, A. Moreno, J.M. Miro [et al] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39(3). – P. 730-745.
112. Broadhurst, A.G.B. The diagnostic challenge of pneumocystis pneumonia and COVID-19 co-infection in HIV [Text] / A.G.B. Broadhurst, U. Lalla, J.J. Taljaard [et al] // *Respirol. Case Rep.* – 2021. – Vol. 9(4): e00725.
113. Cardona, P.J. Origin of tuberculosis in the Paleolithic predicts unprecedented population growth and female resistance [Text] / P.J. Cardona, M. Catala, C. Prats [et al] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 42.
114. Carmona, E.M. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia* [Text] / E.M. Carmona, A.H. Limper // *Ther. Adv. Respir. Dis.*— 2011.— Vol. 5, № 1.— P. 41–59.
115. Carreto-Binaghi, L.E. *Histoplasma capsulatum* and *Pneumocystis jirovecii* coinfection in hospitalized HIV and non-HIV patients from a tertiary care hospital in Mexico [Text] / L.E. Carreto-Binaghi, F.R. Morales-Villarreal, G. Garcia-de la Torre [et al] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 86. – P. 65-72.

116. Casu, C. Review Heparin agonists as therapeutic tools [Text] / C. Casu, E. Nemeth, S. Rivella // *Blood*. – 2018. – Vol. 131(16). – P. 1790-1794.
117. Cercamondi, C.I. Iron homeostasis during anemia of inflammation: a prospective study in patients with tuberculosis [Text] / C.I. Cercamondi, N. Stoffel, D. Moretti [et al] // *Blood*. – 2021. – Apr 19: blood.2020010562.
118. Cescau, S. Heme acquisition by hemophores [Text] / S. Cescau, H. Cwerman, S. Letoffe [et al] // *Biometals*. – 2007. – Vol. 20. – P. 603–613.
119. Chao, A. Iron Acquisition in *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / A. Chao, P.J. Sieminski, C.P. Owens [et al] // *Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 119(2). P. 1193-1220.
120. Clarke, T.E. Structural biology of bacterial iron uptake systems [Text] / T.E. Clarke, L.W. Tari, H.J. Vogel // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2001. – №1. P. 7–30.
121. Cui, L. Topographic diversity of the respiratory tract mycobioome and alteration in HIV and lung disease [Text] / L. Cui, L. Lucht, L. Tipton [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 932–942.
122. Drakesmith, H. Viral infection and iron metabolism [Text] / H. Drakesmith, A. Prentice // *Nat Rev Microbiol.* – 2008. – №6 (7). – P. 541–552.
123. Ehsani, S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein [Text] / S. Ehsani // *Biol Direct*. – 2020. – №15 (1). – P. 19.
124. Ekworomadu, M.T. Differential function of lip residues in the mechanism and biology of an anthrax hemophore [Text] / M.T. Ekworomadu, C.B. Poor, C.P. Owens [et al] // *PLoS Pathog.* – 2012. – №8. – e1002559.
125. Feldman, H.J. A cannonball through the chest: disseminated tuberculosis, threatening the aortic arch [Text] / H.J. Feldman, M. Somai, E. Dweck // *Tunis Med.* – 2014. – №92 (1). – P. 34-7.
126. Fisher, J. Ferritin: a novel mechanism for delivery of iron to the brain and other organs [Text] / J. Fisher, K. Devraj, J. Ingram [et al] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – № 293. – P. 641–C649.

127. Fonseca, B.L. Cytomegalovirus (CMV) Pneumonitis: Cell Tropism, Inflammation, and Immunity [Text] / B.L. Fonseca, W. Brune, F.R. Stahl // *Int J Mol Sci.* – 2019. – №20 (16). – 3865.
128. Fox, S. Polycythemia Vera: Rapid Evidence Review [Text] / S. Fox, L. Griffin, H.D. Robinson // *Am Fam Physician.* – 2021. – №103 (11). – P. 680-687.
129. Gaifer, Z. [Text] / Z. Gaifer // *Int J Mycobacteriol.* – 2017. – №6 (2). – P. 162-166.
130. Ganz, T. Iron homeostasis in host defence and inflammation [Text] / T. Ganz, E. Nemeth // *Nat Rev Immunol.* – 2015. – № 15 (8). – P. 500–510.
131. Gat, O. A Characterization of *Bacillus anthracis* iron-regulated surface determinant (Isd) proteins containing NEAT domains [Text] / O. Gat, G. Zaide, I. Inbar [et al] // *Mol. Microbiol.* – 2008. – №70. –P. 983–999.
132. Ginzburg, Y.Z. Heparin-ferroportin axis in health and disease [Text] / Y.Z. Ginzburg // *VitamHorm.* – 2019. – №110. – P. 17-45.
133. González-García, J. *Pneumocystis carinii* pneumonia and HIV infection: diagnosis and treatment [Text] / J. González-García [et al] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 36–44.
134. Gotway, M.B. Highresolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses [Text] / M.B. Gotway, G.P. Reddy, W.R. Webb [et al] // *Radiol Clin North Am.* – 2005. – № 43 (3). – P. 513-42.
135. Grigg, J.C. Haem recognition by a *Staphylococcus aureus* NEAT domain [Text] / J.C. Grigg, C.L. Vermeiren, D.E. Heinrichs, M.E.P. Murphy // *Mol. Microbiol.* – 2007. – №63. – P. 139–149.
136. Gruden, J.F. An Algorithmic Approach to the Interpretation of Diffuse Lung Disease on Chest CT Imaging: A Theory of Almost Everything [Text] / J.F. Gruden, D.P. Naidich, S.C. Machnicki // *Chest.* – 2020. – №7 (3). – P. 612-635.
137. Hagan, E.C. Haem acquisition is facilitated by a novel receptor Hma and required by uropathogenic *Escherichia coli* for kidney infection [Text] / E.C. Hagan, H.L. Mobley // *Mol. Microbiol.* – 2009. – №77. – P. 79–91.

138. Hage, C.A. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management [Text] / C.A. Hage, M.M. Azar, N. Bahr [et al] // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2015. – №36 (5). – P. 729-45.
139. Harrington-Kandt, R. Hecpidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine M.tb infection model [Text] / R. Harrington-Kandt, E. Stylianou, L.A. Eddowes [et al] // *PLoS One.* – 2018. – №13 (1). – e0191038.
140. Hella, J. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin [Text] / J. Hella, C.I. Cercamondi, F. Mhimbira [et al] // *PLoS One.* – 2018. – №13 (4). – e0195985.
141. Hosmer, N.T. Applied logistic regression [Text] / N.T. Hosmer, S. Lemeshow // New York: Wiley, 2000. – 397 p.
142. Huang, L. HIV-associated opportunistic pneumonias [Text] / L. Huang, K. Crothers // *Respirology.* – 2009. – №14 (4). – P. 474-85.
143. Huang, Y.S. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review [Text] / Y.S. Huang, J.J. Yang, N.Y. Lee [et al] // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2017. – Sep 15 (9). – P. 873-892.
144. Huibers, M.H.W. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi [Text] / M.H.W. Huibers, J.C. Calis, T.J. Allain [et al] // *PLoS One.* – 2020. – Feb 27; 15 (2). – e0218694.
145. Iolascon, A. Mutations in the gene encoding DMT1: clinical presentation and treatment [Text] / A. Iolascon, L. De Falco // *Semin. Hematol.* – 2009. – №46. – P. 358–370.
146. Izadi, N. Purification and characterization of an extracellular heme-binding protein, HasA, involved in heme iron acquisition [Text] / N. Izadi, Y. Henry, J. Haladjian [et al] // *Biochemistry.* – 1997. – №36. – P. 7050–7057.
147. Jones, G.S. Biodiverse *Histoplasma* Species Elicit Distinct Patterns of Pulmonary Inflammation following Sublethal Infection [Text] / G.S. Jones, V.E. Sepúlveda, W.E. Goldman // *mSphere.* – 2020. – Aug 26; 5 (4). – e00742-20.

148. José, R.J. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung [Text] / R.J. José, J.N. Periselneris, J.S. Brown // *Medicine (Abingdon)*. – 2020. – Jun; 48 (6). – P. 366-372.
149. Kang, Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders [Text] / Y.J. Kang, M. Digicaylioglu, R. Russo [et al] // *Ann. Neurol.* – 2010. – №68. – P. 342–352
150. Katsarou, A. Hepcidin Therapeutics [Text] / A. Katsarou, K. Pantopoulos // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Nov 21; 11 (4). – P. 127.
151. Kelly, B.T. Advances in the diagnosis of fungal pneumonias [Text] / B.T. Kelly, K.M. Pennington, A.H. Limper // *Expert Rev Respir Med.* – 2020. – Jul; 14 (7). – P. 703-714.
152. Kelly, S. Pneumocystis pneumonia, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19 [Text] / S. Kelly, L. Waters, M. Cevik [et al] // *Clin Med (Lond)*. – 2020. – Nov; 20 (6). – P. 590-592.
153. Kerkhoff, A.D. Disseminated tuberculosis among hospitalised HIV patients in South Africa: a common condition that can be rapidly diagnosed using urine-based assays [Text] / A.D. Kerkhoff, D.A. Barr, C. Schutz [et al] // *Sci Rep.* – 2017. – Sep 7; 7 (1). – 10931.
154. Kerkhoff, A.D. Relationship Between Blood Concentrations of Hepcidin and Anemia Severity, Mycobacterial Burden, and Mortality Among Patients With HIV-Associated Tuberculosis [Text] / A.D. Kerkhoff, G. Meintjes, R. Burton [et al] // *J Infect Dis.* – 2016. – Jan 1; 213 (1). – P. 61-70.
155. Kerkhoff, A.D. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency [Text] / A.D. Kerkhoff, G. Meintjes, J. Opie [et al] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Feb; 20 (2). – P. 193-201.
156. Khan, F.Y. Role of Fiberoptic Bronchoscopy in the Rapid Diagnosis of Sputum Smear-negative Disseminated Tuberculosis with Pulmonary Miliary Infiltrates [Text] / F.Y. Khan, A.H. Aladab // *Oman Med J.* – 2020. – Jan 15; 35 (1). – e87.

157. Khan, F.Y. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup [Text] / F.Y. Khan // *J Family Community Med.* – 2019. – May-Aug; 26 (2). – P. 83-91.
158. Kondo, K. Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis [Text] / K. Kondo, M. Hoguchi, K. Mukai [et al] // *Chest.* – 1999. – Vol. 97. – P.1367-1371.
159. Koorts, A.M. Ferritin and ferritin isoforms I: structure"function relationships, synthesis, degradation and secretion [Text] / A.M. Koorts, M. Viljoen // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2007. – №113. – P. 30–54.
160. Kyu, H.H. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Tuberculosis Collaborators [Text] / H.H. Kyu [et al] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Sep 23: S1473-3099 (21) 00449-7.
161. Lawen, A. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, trans" port and molecular mechanisms of action [Text] / A. Lawen, D.J.R. Lane // *Antioxid. Redox Signal.* – 2013. – №18. – P. 2473–2507.
162. Lei, B. Identification and Characterization of a Novel Heme-Associated Cell Surface Protein Made by *Streptococcus pyogenes* [Text] / B. Lei; L.M. Smoot; H.M. Menning [et al] // *Infect. Immun.* – 2002. – №70. – P. 4494–4500.
163. Lundgren, J. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2011 г.) [Text] / J. Lundgren, L. Peters, I. Eramova [et al] // Пер. с англ. Копенгаген: ВОЗ, 2011.
164. Mane, A. Pneumocystis jirovecii infection and the associated dihydropteroate synthase (DHPS) and dihydrofolate reductase (DHFR) mutations in HIV-positive individuals from Pune, India [Text] / A. Mane, P. Gujar, J. Chandra [et al] // *Mycopathologia.* – 2015. – Vol. 179, № 1-2. – P. 141–145.
165. Marochi-Telles, J.P. Disseminated *Mycobacterium avium* on HIV/AIDS: Historical and Current Literature Review [Text] / J.P. Marochi-Telles, R.J. Muniz, J. Sztajnbok [et al] // *AIDS Rev.* – 2020. – №22 (1). – P. 9-15.

166. Mateos, F. Elevated non-transferrin bound iron in the lungs of patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia [Text] / F. Mateos, C. González, C. Dominguez [et al] // *J Infect.* – 1999. – Jan; 38 (1). – P. 18-21.
167. McLoud, T. Thoracic Radiology [Text] / T. McLoud, P. Boiselle // Mosby Elsevier The Requisites Series Second Edition, 2010. – 1272 p.
168. Michels, K.R. Hepcidin-mediated iron sequestration protects against bacterial dissemination during pneumonia [Text] / K.R. Michels, Z. Zhang, A.M. Bettina [et al] // *JCI Insight.* – 2017. – Mar 23; 2 (6). – e92002.
169. Minchella, P.A. Elevated hepcidin at HIV diagnosis is associated with incident tuberculosis in a retrospective cohort study [Text] / P.A. Minchella, A.E. Armitage, B. Darboe [et al] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – Nov; 18 (11). – P. 1337-9.
170. Minchella, P.A. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts [Text] / P.A. Minchella, S. Donkor [et al] // *Tuberculosis (edinb).* – 2015. – May; 95 (3). – P. 288-93.
171. Muckenthaler, M.U. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators [Text] / M.U. Muckenthaler // *Cell. Metab.* – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 1-3.
172. Munoz, M. An update on iron physiology / M. Munoz, I. Villar, E. Garcia // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – №15. – P. 4617–4626.
173. Munseri, P.J. The bacteraemia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania [Text] / P.J. Munseri, E.A. Talbot, M. Bakari [et al] // *Scand J Infect Dis.* – 2011. – Sep; 43 (9). – P. 696-701.
174. Nai, A. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients [Text] / A. Nai, N.I. Lorè, A. Pagani [et al] // *Am J Hematol.* – 2021. – Jan; 96 (1). – E32-E35.
175. Nakashima, K. Loop-mediated isothermal amplification method for diagnosing *Pneumocystis pneumonia* in HIV-uninfected immunocompromised patients with pulmonary infiltrates [Text] / K. Nakashima, M. Aoshima, Y. Ohkuni // *J. Infect. Chemother.* – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 757–761.



176. Nemeth, E. IL-6 mediates hypoferrremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin [Text] / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 1271–1276.
177. Noor, R.A. Impaired Hematological Status Increases the Risk of Mortality among HIV-Infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy in Tanzania [Text] / R.A. Noor, A.I. Abioye, E. Hertzmark [et al] // *J Nutr.* – 2020. – Sep 1; 150 (9). – P. 2375-2382.
178. Olczak, T. HmuY is an important virulence factor for *Porphyromonas gingivalis* growth in the heme-limited host environment and infection of macrophages [Text] / T. Olczak, P. Sosicka, M. Olczak // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – №467. – P. 748–753.
179. Oppen, K. Hepcidin and Ferritin Predict Microbial Etiology in Community-Acquired Pneumonia [Text] / K. Oppen, T. Ueland, W.W. Siljan [et al] // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Feb 18; 8 (4). – ofab082.
180. Paradkar, P.N. Irondepletion limits intracellular bacterial growth in macrophages [Text] / P.N. Paradkar, I. de Domenico, N. Durchfort [et al] // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 866–874.
181. Park, C.H. Hepcidin: a urinare antibacterial peptide synthesized in the liver [Text] / C.H. Park, E.V. Valore, A.J. Waring [et al] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 7806–7810.
182. Parmley, R.T. Ultrastructural cytochemistry and radioautography of hemoglobin–iron absorption [Text] / R.T. Parmley, J.C. Barton, M.E. Conrad // *Exp. Mol. Pathol.* – 1984. – №34. – P. 131–144.
183. Poli, M. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess [Text] / M. Poli, M. Asperti, P. Ruzzenenti [et al] // *Front Pharmacol.* – 2014. – №5. – P. 86.
184. Poli, M. Glycol-split nonanticoagulant heparins are inhibitors of hepcidin expression in vitro and in vivo [Text] / M. Poli [et al] // *Blood.* – 2014. – №123. – P. 1564–73.
185. Poli, M, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo [Text] / M. Poli [et al] // *Blood.* – 2011. – №117. – P. 997–1004.

186. Pupaibool, J. Other HIV-associated pneumonias [Text] / J. Pupaibool, A.H. Limper // Clin Chest Med. – 2013. – Jun; 34 (2). – P. 243-54.
187. Rali, P. Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts / P. Rali, M. Veer, N. Gupta [et al] // Crit Care Nurs Q. – 2016. – Apr-Jun; 39 (2). – P. 161-75.
188. Ratnaningsih, T. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) Identifies Iron Deficiency Anemia (IDA) in Pulmonary Tuberculosis Patients [Text] / T. Ratnaningsih, N.W. Sukirto, A.T. Wahyuningsih // Acta Med Indones. – 2020. – Oct; 52 (4). – P. 334-343.
189. Robert-Gangneux, F. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study [Text] / F. Robert-Gangneux, S. Belaz, M. Revest // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 9. – P. 3370–3376.
190. Ruchala, P. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin [Text] / P. Ruchala, E. Nemeth // Trends Pharmacol Sci. – 2014. – №35 (3). – P. 155–161.
191. Santos, R.P. In-hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus [Text] / R.P. Santos, C. Deutschendorf, K. Scheid[et al] // Clin Dev Immunol. – 2011. – 120278.
192. Scriba, T.J. Human Immunology of Tuberculosis [Text] / T.J. Scriba, A.K. Coussens, H.A. // Fletcher Microbiol Spectr. – 2016. – Oct; 4 (5). – TBTB2-0016-2016.
193. Shah, N.B. *Cryptococcus neoformans* prosthetic joint infection: case report and review of the literature [Text] / N.B. Shah, S. Shoham, S. Nayak // Mycopathologia. – 2015. – Vol. 179, № 3-4. – P. 275–278.
194. Sheikholeslami, M.F. Dihydropteroate synthase gene mutation rates in *Pneumocystis jirovecii* strains obtained from Iranian HIV-positive and non-HIV-positive patients [Text] / M.F. Sheikholeslami, J. Sadraei, P. Farnia // Med. Mycol. – 2015. – Vol. 53, № 4. – P. 361–368.
195. Simpson, W. Characterization and expression of HmuR, a TonB-dependent hemoglobin receptor of *Porphyromonas gingivalis* [Text] / W. Simpson, T. Olczak, C.A. Genco // J. Bacteriol. – 2000. – №182. – P. 5737–5748.

196. Skaar, E.P. Iron-source preference of *Staphylococcus aureus* infections [Text] / E.P. Skaar, M. Humayun, T. Bae [et al] // *Science* (New York, N.Y.). – 2004. – №305. – P. 1626–1628.
197. Skalski, J.H. Fungal, Viral, and Parasitic Pneumonias Associated with Human Immunodeficiency Virus [Text] / J.H. Skalski, A.H. Limper // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2016. – Apr; 37 (2). – P. 257-66.
198. Soneja, M. Human immunodeficiency virus infection with multiple opportunistic infections: lessons learnt from a non-adherent patient [Text] / M. Soneja, A. Aggarwal, P. Kodan // *Oxf Med Case Reports.* – 2021. – Mar 8; omaa147.
199. Sow, F.B. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis [Text] / F.B. Sow, W.C. Florence, A.R. Satoskar [et al] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2007. – №82 (4). – P. 934–45.
200. Sritharan, M. Iron Homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*: Mechanistic Insights into Siderophore-Mediated Iron Uptake [Text] / M. Sritharan // *J Bacteriol.* – 2016. – №2. – P. 18-22.
201. Sun, J. Plasma IL-6/IL-10 Ratio and IL-8, LDH, and HBDH Level Predict the Severity and the Risk of Death in AIDS Patients with *Pneumocystis Pneumonia* [Text] / J. Sun, J. Su, Y. Xie [et al] // *J Immunol Res.* – 2016. – 1583951.
202. Tandara, L. Iron metabolism: current facts and future directions [Text] / L. Tandara, I. Salamunic // *Biochem. Med.* – 2012. – №22. – P. 311–328.
203. Tashiro, K. Hepcidin exerts a negative immunological effect in pulmonary tuberculosis without HIV co-infection, prolonging the time to culture-negative [Text] / K. Tashiro, M. Yamamoto, R. Ushio [et al] // *Int J Infect Dis.* – 2019. – Sep; 86. – P. 47-54.
204. Tullius, M.V. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system [Text] / M.V. Tullius, C.A. Harmston, C.P. Owens [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – №108. – P. 5051–5056.
205. Tullius, M.V. Replication- Limited Recombinant *Mycobacterium bovis* BCG vaccine against tuberculosis designed for human immunodeficiency virus-positive

- persons is safer and more efficacious than BCG [Text] / M.V. Tullius, G. Harth, S. Maslesa-Galic [et al] // *Infect. Immun.* – 2008. – №76. – P. 5200–5214.
206. Verma, R. Disseminated tuberculosis manifesting as pulmonary, meningeal and spinal tuberculosis in an immunocompetent patient [Text] / R. Verma, T.B. Patil, R. Lalla // *BMJ Case Rep.* – 2012. – Dec 13; bcr2012007778.
207. Verschakelen, J.A. Computed Tomography of the Lung A Pattern Approach [Text] / J.A. Verschakelen, W. De Wever // Springer, 2007. – 233 p.
208. Vohra, S. Miliary Tuberculosis [Электронный ресурс] / S. Vohra, H.S. Dhaliwal // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>
209. Wallis, A. The diagnosis and management of interstitial lung diseases [Text] / A. Wallis, K. Spinks // *BMJ.* – 2015. – №7. – P. 70-72.
210. Wang, J.Y. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center [Text] / J.Y. Wang, P.R. Hsueh, S.K. Wang [et al] // *Medicine (Baltimore).* – 2007. – Jan; 86 (1). – P. 39-46.
211. Waqas, Q.A. Human cytomegalovirus pneumonia in an immunocompetent patient: a very uncommon but treatable condition [Text] / Q.A. Waqas, H.M.A. Abdullah, U.I. Khan [et al] // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Aug 26; 12 (8). – e230229.
212. Weiss, G. Anemia of inflammation [Text] / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // *Blood.* – 2019. – Jan 3; 133 (1). – P. 40-50.
213. Whitby, P.W. The iron/heme regulated genes of *Haemophilus influenzae*: comparative transcriptional profiling as a tool to define the species core modulon [Text] / P.W. Whitby, T.W. Seale, T.M. VanWagoner [et al] // *BMC Genomics.* – 2009. – № 10. – P. 6.
214. Wiens, K.E. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / K.E. Wiens [et al] // *BMC Med.* – 2018. – №16. – P. 196.
215. Wisaksana, R. Inverse relationship of serum hepcidin levels with CD4 cell counts in HIV-infected patients selected from an Indonesian prospective cohort study [Text]

- / R. Wisaksana, Q. de Mast, B. Alisjahbana [et al] // PLoS One. – 2013. – Nov 11; 8 (11). – e79904.
216. Yang, Y. Airway Epithelial Hepcidin Coordinates Lung Macrophages and Immunity Against Bacterial Pneumonia [Text] / Y. Yang, C. Zeng, S. Yang [et al] // Shock. – 2020. – Sep; 54 (3). – P. 402-412.
217. Zhou, C. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19 [Text] / C. Zhou, Y. Chen, Y. Ji [et al] // Med Sci Monit. – 2020. – Sep 26; 26. – e926178.