

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ЯКОВЛЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1858-5206, SPIN-код: 5682-6180, очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, 443099, ул. Чапаевская, 89. Тел. 89879501189, e-mail: elena130894@mail.ru

Реферат. Введение. Ведущим вторичным заболеванием при ВИЧ-инфекции является пневмоцистная пневмония, нередко требующая проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и выявить потенциальные дифференциально-диагностические маркеры туберкулеза. **Материал и методы.** В исследование были включены две группы пациентов с ВИЧ-инфекцией: 42 пациента с диссеминированным туберкулезом легких и 44 пациента с пневмоцистной пневмонией. Проведен анализ клинико-лабораторных данных, определены основные показатели метаболизма железа: сывороточное железо, гепсидин, ферритин. Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc 19.2.6. statistical software. **Результаты и их обсуждение.** В группе пациентов с пневмоцистной пневмонией больше доля пациентов с тяжелым состоянием, значительно ниже уровень CD4-лимфоцитов – в 5 раз меньше, чем при диссеминированном туберкулезе легких ($p < 0,001$). Статистически значимые отличия между группами выявлены по гепсидину и сывороточному железу. Медиана по гепсидину в 1,4 раза больше в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,001$), по сывороточному железу – в 1,5 раза меньше в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,001$). У пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией выявлена большая вероятность туберкулеза при гепсидине более 13810 пг/мл (чувствительность 80,95%, специфичность 75%, ROC AUC 0,854) и при сывороточном железе менее 10 мкмоль/л (чувствительность 85,7%, специфичность 59,1%, ROC AUC 0,733). **Выводы.** При комплексном обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации, имеющих общность анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных данных и высокую степень подозрения на туберкулез, методом анализа кривых ROC установлено, что пептидный гормон гепсидин имеет наибольшее практическое значение для его дальнейшего разностороннего изучения как потенциального и многообещающего маркера диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; диссеминированный туберкулез; пневмоцистная пневмония; легочная диссеминация; гепсидин.

Для ссылки: Яковлева, Е.В. Метаболизм железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Яковлева // Вестник современной клинической медицины. 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.88–94. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).88-94

IRON METABOLISM IN DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS AND PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

YAKOVLEVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0003-1858-5206, SPIN ID: 5682-6180, Postgraduate student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, st. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia; e-mail: elena130894@mail.ru

Abstract. Introduction. The main disease that complicates HIV is Pneumocystis pneumonia. It often requires differential diagnosis with tuberculosis. **Aim.** The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the clinical features and main indicators of iron metabolism in HIV infection with disseminated pulmonary tuberculosis and Pneumocystis pneumonia and to identify potential differential diagnostic markers of tuberculosis. **Material and methods.** The study included two groups of patients with HIV infection: 42 patients with disseminated pulmonary tuberculosis and 44 patients with Pneumocystis pneumonia. The clinical and laboratory data was carried out, the main indicators of iron metabolism were determined: iron concentration, hepcidin, ferritin. Statistical data processing was performed using the MedCalc 19.2.6 statistical software. **Results and discussions.** In the group of patients with Pneumocystis pneumonia, the proportion of patients with a severe condition is greater, the level of CD4-lymphocytes is significantly lower - 5 times less than in tuberculosis ($p < 0.001$). Statistically significant differences between the groups were found for hepcidin and serum. The median for hepcidin is 1.4 times higher in group 1 than in group 2 ($p < 0.001$), for serum - 1.5 times less in group 1 than in group 2 ($p < 0.001$). In patients with HIV and pulmonary dissemination, a higher probability of tuberculosis was revealed with hepcidin more than 13810 pg/ml (sensitivity 80.95%, specificity 75%, ROC AUC 0.854) and with an iron concentration less than 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (sensitivity 85.7%, specificity 59.1%, ROC AUC 0.733). **Conclusion.** When examining patients with HIV infection and pulmonary dissemination syndrome who have a common anamnesis, clinical and radiological, laboratory data and a high degree of suspicion of tuberculosis, it was established by the analysis of ROC curves that the peptide hormone hepcidin has the greatest practical value for its further comprehensive study as a potential and a promising marker for the diagnosis of tuberculosis.

Key words: HIV infection; disseminated tuberculosis; pneumocystis pneumonia; pulmonary dissemination; hepcidin.

Введение. В структуре заболеваемости населения многих стран болезни органов дыхания сохраняют лидирующие позиции [1, 2]. Современная ситуация осложняется высокой заболеваемостью пневмониями у ВИЧ-инфицированных лиц. Наиболее частыми у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются поражения легких с синдромом диссеминации, среди которых преобладает туберкулез [3-5].

Ведущими вторичными заболеваниями при ВИЧ, нередко являющимися первыми проявлениями ВИЧ/СПИДа, были и остаются до настоящего времени пневмонии, вызванные оппортунистической грибковой инфекцией *P. jirovecii* (пневмоцистная пневмония) и специфическим возбудителем *M. tuberculosis* (туберкулез). Многие исследователи подчеркивают клиническую значимость и практическую сложность проведения дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии и туберкулеза как заболеваний, при каждом из которых возможно развитие синдрома диссеминации [2, 5, 6].

Врачу общей лечебной сети при обследовании пациента с клинической картиной пневмонии необходимо исключить туберкулез как эпидемиологически опасное заболевание для окружающих. Диагноз пневмоцистной пневмонии, как правило, ставится по клинико-рентгенологическим данным, лечение назначается эмпирически [6, 7]. Отмечено, что молекулярно-генетические методы выявления пневмоцист, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, мало доступны в общей лечебной сети. Нередко пневмоцистная пневмония протекает в виде микст-инфекции [6, 7].

Пневмоцистам для развития необходимо высокое содержание кислорода; суммарно патологический процесс, обусловленный *P. jirovecii*, можно разделить на три стадии: отечная, ателектатическая, эмфизематозная [6, 7]. Рентгенологически указанные процессы проявляются в виде двусторонней интерстициальной пневмонии или двусторонней мелкоочаговой пневмонии, в более редких случаях изменения на рентгенограмме отсутствуют [8]. 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» [5].

Для жизнедеятельности *M. tuberculosis* (МБТ) значимым элементом является железо [9, 10]. Учитывая, что железо также относится к эссенциальным элементам для человека, важное значение имеет определение особенностей нарушений обмена железа при туберкулезе. Обзор литературы за последние 10 лет выявил

различные исследования, посвященные изучению обмена железа и анемии при туберкулезе [11, 12, 13, 14, 15], а также при коинфекции ВИЧ-туберкулез [16, 17, 18]. Опубликованы данные о роли ключевого регулятора метаболизма железа гепсидина как маркера воспаления при туберкулезе [12, 13, 14] и при внебольничных бактериальных пневмониях, но без уточнения возбудителя пневмоний [19]. Снижение пула циркулирующего железа под влиянием повышенной концентрации гепсидина рассматривается как компонент врожденного иммунитета, направленный на ограничение доступности железа для инфекционных агентов [11]. При этом увеличении уровня гепсидина и задержка железа в макрофагах потенциально может усугубить протекание инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. К этому выводу о влиянии повышения гепсидина сыворотки приходят многие исследователи [11, 12, 17, 20, 21].

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. 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 [12, 17, 20, 21]. 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, чем и объясняется актуальность проведенного исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа при ДТЛ и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и выявить потенциальные дифференциально-диагностические маркеры туберкулеза.

Материал и методы. Проведено наблюдательное исследование по типу случай-контроль на базе городской больницы, принимающей ежедневно больных пульмонологического профиля, и противотуберкулезного диспансера. Соответствие принципам этики: все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании; исследование одобрено Комитетом по биоэтике при СамГМУ (протокол № 211 от 07.10.2020). Группа 1 включает 42 пациента с ВИЧ и ДТЛ, подтвержденным положительным ре-

зультатом анализа на МБТ. Группа 2 включает 44 пациента с ВИЧ и пневмониями, проявляющимися синдромом диссеминации. Пациентам второй группы по клинико-рентгенологическим и анамнестическим данным диагностирована пневмоцистная пневмония. Методом микроскопии пневмоцисты выявлены в 65,9% (n=29/44) случаев, из них в 86,2% (n=25/29) – микст-инфекция в сочетании с Грам+, Грам- флорой или цитомегаловирусной инфекцией. После назначения специфической терапии (триметоприм-сульфаметоксазол) было отмечено значительное улучшение у всех пациентов данной группы.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, отсутствие ВИЧ-инфекции, изменения на рентгенограмме, не соответствующие синдрому диссеминации, прием препаратов железа менее чем за 7 дней до исследования.

Из 42 пациентов с ДТЛ 61,9% пациентов (n=26/42) выявлены в терапевтических отделениях, остальные – в амбулаторном звене. Всем пациентам ставилась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, трехкратно проводилась микроскопия утренней порции мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. При отрицательном результате выполнялась фиброbronхоскопия с исследованием лаважной жидкости. Методом микроскопии по Цилю-Нильсену мокроты или лаважной жидкости КУМ выявлены в 23,8% (n=10/42) случаев, а при помощи метода GeneXpert MTB/RIF положительный результат получен в 100% (n=36/36) проведенных исследований. В каждом случае диагноз ДТЛ выставлен решением врачебной комиссии и подтвержден положительным результатом посева на жидкие среды (Bactec MGIT).

Для исследования сывороточного железа, гепсидина и ферритина производился забор сыворотки крови на 1-3-и сутки госпитализации. 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 (Hepc) (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Вектор-Бест» (Россия). Референтные значения по инструкции производителя – 600-23300 пг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc 19.2.6. statistical

software. Нормальность распределения признаков оценена при помощи критерия Шапиро-Уилка. Признаки с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения $M \pm \sigma$. Признаки с распределением, отличным от нормального, в виде медианы и квартилей $Me (Q1; Q3)$. Оценка статистической значимости различий в группах проводилась при помощи t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни для количественных показателей и хи-квадрата Пирсона – для качественных. Статистически значимыми считали различия между группами при вероятности случайного различия $p < 0,05$. Для графического отображения значения показателей были построены ROC-кривые, и рассчитаны площади под кривыми (area under the curve, AUC) для количественной интерпретации кривых; далее в скобках указаны 95% доверительные интервалы, т.е. диапазоны значений, внутри которых с вероятностью 95% находится истинное значение показателя.

Результаты. Для проведения сравнительного анализа клинических особенностей и лабораторных показателей метаболизма железа сформированы две группы пациентов, сопоставимые по полу, возрасту, рентгенологической картине органов грудной клетки, данным анамнеза и клинической стадии ВИЧ-инфекции. В группе 1 из 42 пациентов 16,7% женщин (n=7) и 83,3% мужчин (n=35). Медиана возраста – 39 (35; 44) лет. В группе 2 из 44 пациентов 36,3% женщин (n=16) и 63,6% мужчин (n=28). Медиана возраста – 40,4 (36; 43) лет; $p=0,8456$. В группе 1 большинство пациентов не работают (81 %, n=34), в группе 2 неработающими являются 52,4% (n=22), $p=0,047$. Проживают с семьей 38,1% (n=16) пациентов 1-й группы и 71,4% (n=30) пациентов 2-й группы, $p=1,0$. Злоупотребление алкоголем в анамнезе у 16,7% (n=7) пациентов 1-й группы и у 23,8% (n=10) 2-й группы ($p=1,0$); курение – у 57,1% (n=24) пациентов 1 группы и у 68,2% (n=30) пациентов 2 группы ($p=1,0$). Потребление инъекционных наркотиков отмечено у 45,2% (n=19) пациентов 1 группы и у 61,9% (n=26) пациентов 2 группы, $p=0,343$. Длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции: в группе 1 – медиана 7,5 (4; 12) лет, в группе 2 – медиана 8,5 (7,5; 11) лет ($p=0,6028$). Согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции по Покровскому В.И., в 1-й группе 80,9% (n=34) имеют 4В стадию и 19,1% (n=8) – 5-ю стадию; во 2-й группе 72,7% (n=32) – 4В стадию и 27,3% (n=12) – 5-ю стадию, $p=0,83$. АРВТ получает 16,7% (n=7) пациентов в 1-й группе и 31,8% (n=14) пациентов во 2-й группе, $p=0,405$.

При поступлении 21,4% (n=9) пациентов 1-й группы имели тяжелое состояние, остальные – средней тяжести; в группе 2 тяжелое состояние у 47,6% (n=20) пациентов, остальные – в состоянии средней тяжести, $p=0,83$. Критерии тяжести состояния: температура тела более 38°C, одышка в покое или при минимальной нагрузке, ЧДД

более 20 в минуту, пульс более 90 в минуту, сАД менее 100 мм рт.ст., SaO₂ менее 90%, нарушения со стороны ЦНС, кахексия. Ведущими жалобами,

предъявляемыми пациентами обеих групп, была слабость, одышка, кашель, выделение мокроты, повышение температуры тела (таблица 1).

Таблица 1.

Основные жалобы пациентов при поступлении

Table 1.

Main complaints of patients on admission

Жалобы	Группа 1		Группа 2		p*
	n	%	n	%	
Одышка	15	35,7	38	90,5	0,122
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	0,438
Лихорадка	36	85,7	41	97,6	1,0
Всего, чел.	42	44	-		

*Принят уровень значимости $\alpha=0,05$. Расчет p произведен по методу Пирсона.

Медиана вирусной нагрузки в 1-й группе 8241 (687; 59786) копия РНК ВИЧ/мл, во 2-й группе – 446330 (58259,5; 1061576,0) копий РНК ВИЧ/мл, $p<0,0001$. Медиана количества клеток CD4 в 1 группе – 175,5 (127; 265) кл/мл, во 2-й группе – 34,5 (13; 57) кл/мл, $p<0,001$.

В общем анализе крови статистически значимые отличия между группами выявлены по показателям эритроцитов (средний уровень в 1-й группе больше, чем во 2-й в 1,2 раза, $p<0,001$), гемоглобина (средний уровень в 1-й группе больше, чем во 2-й в 1,2 раза, $p<0,001$) и лейкоцитов (медиана лейкоцитов в 1-й группе меньше, чем во 2-й в 1,2 раза, $p=0,039$) (таблица 2).

В сыворотке крови пациентов обеих групп дополнительно определены ферритин и гепсидин – вещества, имеющие двойственную роль маркеров воспаления и показателей метаболизма железа, а также уровень сывороточного железа (табл. 2). Статистически значимые отличия между группами выявлены по гепсидину и сывороточному железу. Медиана по гепсидину в 1,4 раза больше в 1-й группе, чем во 2-й ($p<0,001$), по сывороточному железу – в 1,5 раза меньше в 1-й группе, чем во 2-й ($p<0,001$). Медиана ферритина сыворотки оказалась в 1,77 раз больше во 2-й группе, чем в 1-й, но отличие не имеет статистической значимости ($p=0,384$).

Таблица 2.

Общий анализ крови и показатели обмена железа в группах

Table 2.

General analysis of blood and indicators of iron metabolism in the groups

Показатели	Группа 1	Группа 2	p*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 \pm 0,67	3,44 \pm 0,64	p<0,001
Гемоглобин, г/л	122,26 \pm 17,6	105,73 \pm 18,4	p<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,5 (4,3; 7,0)	6,8 (4,65; 9,1)	p=0,039
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	182 (123; 265)	221,5 (180; 242)	p=0,092
СОЭ, мм/ч	31,3 \pm 13,4	31,7 \pm 13,6	p=0,894
Гепсидин, пг/мл	14670 (12065; 62010)	10442 (7505; 14175)	p<0,001
Ферритин, мкг/л	248,55 (150,3; 746)	440,15 (175,7; 763)	p=0,384
Fe сыворотки, мкмоль/л	7,25 (5,2; 9,3)	10,9 (7,4; 17,1)	p<0,001

*Принят уровень значимости $\alpha=0,05$. Значение p определено согласно U-критерию Манна-Уитни.

В соответствии с полученными данными были построены ROC-кривые показателей сывороточного железа, ферритина, гепсидина. В качестве переменной состояния была принята бинарная пере-

менная (туберкулез – «1»; туберкулеза нет – «0»). Оценка ROC-кривых и сравнение площадей под кривыми позволяет определить гепсидин как наиболее прогностически значимый показатель (Рис. 1).

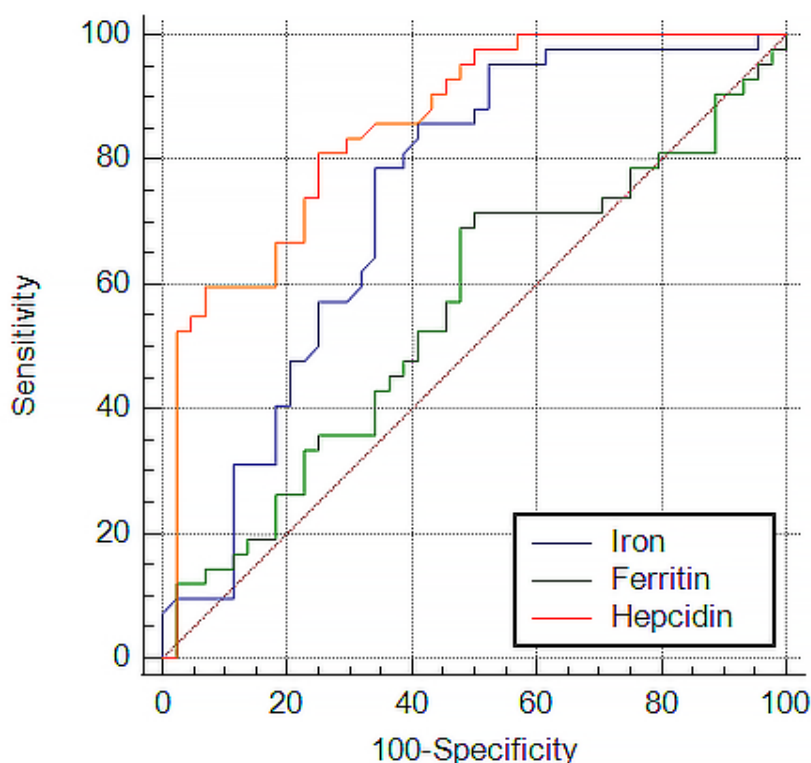


Рисунок 1. Кривые ROC для показателей сывороточного железа, ферритина, гепсидина.
Figure 1. ROC curves for indicators of serum iron, ferritin, hepcidin.

ROC AUC для сывороточного железа – 0,733 (95% ДИ 0,627-0,823), что соответствует хорошему прогностическому потенциалу. Пороговое значение для выявления туберкулеза – ≤ 10 мкмоль/л, чувствительность – 85,7% и специфичность – 59,1%. ROC AUC для гепсидина – 0,854 (95% ДИ 0,761-0,921), что соответствует высокому прогностическому потенциалу. Пороговое значение для выявления туберкулеза – > 13810 пг/мл, чувствительность – 80,95% и специфичность – 75%. ROC AUC для ферритина – 0,555 (95% ДИ 0,444-0,662), что соответствует неудовлетворительному прогностическому потенциалу.

Обсуждение. В обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией, поступающих в пульмонологическое отделение с пневмониями, проявляющимися синдромом легочной диссеминации, часто возникает вопрос дифференциальной диагностики с туберкулезом. Общность анамнеза, данных физикального обследования, отсутствие патогномичных симптомов, отрицательные в большинстве случаев результаты микроскопии мокроты и/или лаважной жидкости по Цилю-Нильсону и низкая доступность быстрого выполнения молекулярно-генетических методов на туберкулез в общей лечебной сети создают объективные трудности при высокой настороженности по туберкулезу. При этом для определения маршрутизации пациента на первом этапе диагностического поиска важно именно исключение

туберкулеза, и только следующий этап – уточнение возбудителя пневмонии. В данном обсервационном исследовании по типу случай-контроль представлен сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа (гепсидина, ферритина, сывороточного железа) в условиях ВИЧ-инфекции при ДТЛ и пневмоцистной пневмонии, а также уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки, параметров общего анализа крови.

В группе пациентов с пневмоцистной пневмонией больше доля пациентов с тяжелым состоянием, значительно ниже уровень CD4-лимфоцитов – в 5 раз меньше, чем при ДТЛ ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий между группами по уровню ферритина, положительного реактанта острой фазы воспаления, не выявлено ($p = 0,384$).

В сыворотке крови пациентов обеих групп определен биомаркер гепсидин, потенциальная прогностическая ценность которого в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией ранее была показана в исследованиях Kerkhoff A.D. et al, 2016 и Minchella P.A. et al, 2014 [20, 21]. В нашем исследовании у пациентов с ВИЧ и легочной диссеминацией выявлена большая вероятность туберкулеза при гепсидине более 13810 пг/мл (чувствительность – 80,95%, специфичность – 75% и соответствующая ROC AUC – 0,854).

Повышение уровня гепсидина в ответ на воспаление под действием провоспалительных ци-

токинов приводит к снижению внеклеточного пула железа посредством интернализации ферропортина, экспортера железа из энтероцитов и макрофагов [22, 23]. Существует гипотеза, что доступность железа регулируется по-разному в зависимости от патогена и его локализации в организме хозяина [24]. В нашем исследовании у пациентов с ВИЧ и легочной диссеминацией при сывороточном железе менее 10 мкмоль/л выявлена бóльшая вероятность туберкулеза (чувствительность – 85,7%, специфичность – 59,1% и соответствующая ROC AUC 0,733).

Заключение. При комплексном обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации, имеющих общность анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных данных и высокую степень подозрения на туберкулез, методом анализа кривых ROC установлено, что пептидный гормон гепсидин имеет наибольшее практическое значение для его дальнейшего разностороннего изучения как потенциального и многообещающего маркера диагностики туберкулеза.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автору принадлежит разработка концепции, дизайна исследования и написание рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю, докт. мед. наук, профессору Бородулиной Елене Александровне за помощь в разработке концепции исследования, значимые замечания и важнейшие советы при проведении исследования и оформлении данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких // Доктор.Ру. – 2013. – № 8 (86). – С.41-45. [Ilkovich MM, Novikova LN, Ilkovich YM. Protivorechiya v predstavleniyah ob interstitsial'nyh zabolevaniyah legkih [Contradictions in the concept of interstitial lung disease]. Doktor Ru [Doktor Ru]. 2013; 8 (86): 41-45. (In Russ.)].
2. Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. BMJ. 2015; 7: 70-72. DOI: 10.1136/bmj.h2072.
3. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Инькова А.Т. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. – 2020. – № 31 (1). – С.37-43. [Borodulina EA, Vdoushkina ES, In'kova

AT. Tuberkulez legkih u bol'nyh VICH-infekciej [Pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection]. Vrach [Doctor]. 2020; 31 (1): 37-43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-07/>

4. Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Consilium Medicum. – 2018. – Vol. 20 (3). – С.8-13. [Mishin VY, Ergeshov AE, Mishina AV. Diagnostika i differencial'naya diagnostika disseminirovannyh porazhenij legkih u bol'nyh s VICH-infekciej (obzor) [Diagnostics and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review)]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2018; 20 (3): 8-13. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.8-13.
5. Винокуров А.С., Соколова И.А., Винокурова О.О. Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – № 101(4). – С. 253-262 [Vinokurov AS, Sokolina IA, Vinokurova OO. Kliniko-rentgenologicheskie osobennosti limfogennoj disseminacii pri tuberkuleze legkih [Clinical and radiological features of lymphogenous dissemination in pulmonary tuberculosis]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of radiology and radiology]. 2020; 101 (4): 253-262. (In Russ.)].
6. Ермак Т.Н. Пневмоцистоз // в книге: ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство, под ред. В. В. Покровского. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С.189-197. [Yermak TN. Pnevmo-tsistoz; v knige: VICH-infektsiya i SPID: natsional'noye rukovodstvo pod redakciey VV Pokrovskogo [Pneumocystosis; in the book: HIV infection and AIDS: national guidelines, VV Pokrovsky ed]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2020; 2: 189-197. (In Russ.)].
7. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н., Михайловский А.М. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2013. – № 85 (11). – С.67-68. [Mikhailova NR, Ermak TN, Mikhailovsky AM. Pnevmo-tsistnaya pnevmoniya i generalizovannyj tuberkulez u bol'nyh VICH-infekciej [Pneumocystis pneumonia and generalized tuberculosis in patients with HIV infection]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2013; 85 (11): 67-68. (In Russ.)].
8. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – № 14 (1). – С.13–20 [Borovitsky VS. Pnevmo-tsistnaya pnevmoniya; Etiologiya, patogenez, klinika, differencial'naya diagnostika,

- lechenie [Pneumocystis pneumonia; Etiology, pathogenesis, clinical picture, differential diagnosis, treatment]. Problemy medicinskoj mikologii [Problems of medical mycology]. 2012; 14 (1): 13–20. (In Russ.).
9. Лямин А.В., Халиулин А.В., Исмагуллин Д.Д., и др. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – № 18 (5). – С.320-327. [Lyamin AV, Khaliulin AV, Ismatullin DD et al. Zhelezo kak essential'nyj faktor rosta mikobakterij [Iron as an essential growth factor for mycobacteria]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2016; 18 (5): 320-327. (In Russ.).]
 10. Sritharan M. Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic Insights into Siderophore-Mediated Iron Uptake. J Bacteriol. 2016; 2: 18-22. DOI: 10.1128/JB.00359-16.
 11. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Терентьева О.Р. Особенности обмена железа при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – № 99 (3). – С.58-66. [Abdullaev RY, Komissarova OG, Terentyeva OR. Osobennosti obmena zheleza pri tuberkuleze [Features of iron metabolism in tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2021; 99 (3): 58-66. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66.
 12. Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. PLoS One 2018; 13 (4): e0195985. DOI: 10.1371/journal.pone.0195985. eCollection2018.
 13. Abreu R, Essler L, Loy A et al. Heparin inhibits intracellular Mycobacterium tuberculosis bacterial replication by reducing iron levels in human macrophages. Sci Rep. 2018; 8 (1): 72-96. DOI: 10.1038/s41598-018-25480-y.
 14. Tashiro K, Yamamoto M, Ushio R, et al. Hepcidin exerts a negative immunological effect in pulmonary tuberculosis without HIV co-infection, prolonging the time to culture-negative. Int J Infect Dis. 2019; 86: 47-54. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.023.
 15. Minchella PA, Donkor S, et al. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts. Tuberculosis. 2015; 95 (3): 288-293. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.042. Epub 2015 feb 24.
 16. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. Int J Tuberc Lung Dis. 2016; 20 (2): 193-201. DOI: 10.5588/ijtld.15.0558.
 17. Wisaksana R, de Mast Q, Alisjahbana B, et al. Inverse relationship of serum hepcidin levels with CD4 cell counts in HIV-infected patients selected from an Indonesian prospective cohort study. PLoS One. 2013; 8 (11): e79904. DOI: 10.1371/journal.pone.0079904.
 18. Майорова М.О., Пьянзова Т.В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4 (4). – С.49-53. [Mayorova MO, Pyanzova TV. Osobennosti gemogrammy u lic s tuberkulezom na fone VICH-infekcii [Features of hemogram in persons with tuberculosis on the background of HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2015; 4 (4): 49-53. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-49-53
 19. Никитин Ю.Е., Никитин Е.Н., Шкляев А.Е. Клиническое значение гепсидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С.162-167. [Nikitin YE, Nikitin EN, Shklyayev AE. Klinicheskoe znachenie gepcidina pri vnebol'nichnoj pnevmonii, oslozhennoj anemiej [Clinical significance of hepcidin in community-acquired pneumonia complicated by anemia]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2014; 3 (79): 162-167. (In Russ.).]
 20. Kerkhoff AD, Meintjes G, Burton R, et al. Relationship Between Blood Concentrations of Hepcidin and Anemia Severity, Mycobacterial Burden, and Mortality Among Patients With HIV-Associated Tuberculosis. J Infect Dis. 2016; 213 (1): 61-70. DOI: 10.1093/infdis/jiv364. Epub 2015 Jul 1.
 21. Minchella PA, Armitage AE, Darboe B et al. Elevated hepcidin at HIV diagnosis is associated with incident tuberculosis in a retrospective cohort study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18 (11): 1337-1349. DOI: 10.5588/ijtld.14.0143.
 22. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. Biochem Med. 2012; 22: 311–328. DOI: 10.11613/bm.2012.034.
 23. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015; 15 (8): 500–510. DOI: 10.1038/nri3863.
 24. Harrington-Kandt R, Stylianou E, Eddowes LA, et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine Mtb infection model. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191038. DOI: 10.1371/journal.pone.0191038