

Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, О.Р. Терентьева<sup>1</sup><sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

# Маркеры обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

**Обоснование.** Выяснение природы нарушения обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является важной задачей современной фтизиатрии, поскольку, с одной стороны, дефицит железа может оказать отрицательное влияние на течение туберкулезного процесса, а с другой — возмещение дефицита железа, необходимое при железодефицитной анемии, может оказаться вредным при анемии хронических больных, создавая ситуацию перегрузки железом, способствуя репликации *M. tuberculosis* и увеличивая их вирулентность. **Цель исследования** — изучить в сравнительном аспекте изменения маркеров обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. **Методы.** В исследование были включены 284 больных туберкулезом, которые были разделены на две группы. В первую группу вошел 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (группа ТБ/ВИЧ). Группу сравнения составили 143 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (группа ТБ). Оценку обеспеченности организма железом проводили по показателям концентрации сывороточного железа, трансферрина (ТФ) и ферритина (ФТ). Также определяли показатели клинического анализа крови. Исследование проводили отдельно у мужчин и женщин, поскольку показатели метаболизма железа у здоровых мужчин и женщин существенно различаются. **Результаты.** Было обнаружено, что у больных ТБ/ВИЧ мужчин снижение сывороточного железа меньше нижней границы нормы имело место в 47,6%, а в группе ТБ — в 27,3% случаев ( $p < 0,01$ ). Концентрация ТФ в сыворотке крови в группе больных ТБ/ВИЧ мужчин снижалась в 69,9%, а в группе больных ТБ — в 31,2% случаев ( $p < 0,01$ ). Уровень ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ повышался в 19,4%, а в группе ТБ — в 8,3% случаев ( $p < 0,05$ ). У женщин снижение уровня железа в группе больных ТБ/ВИЧ наблюдали в 39,5%, а в группе ТБ — лишь в 2,2% случаев ( $p < 0,01$ ), снижение уровня ТФ наблюдали соответственно в 55,2 и 24,3% ( $p < 0,01$ ). У 15,7% больных ТБ/ВИЧ женщин и у 10,6% больных ТБ наблюдалось снижение уровня ферритина ниже 15 нг/мл. Анализ частоты изменений показателей клинического анализа крови как у мужчин, так и у женщин свидетельствовал о гипохромном характере анемии. Были выявлены отрицательная связь между содержанием железа и уровнем СРБ, а также тесные и прямые корреляции между уровнями ФТ и СРБ. **Заключение.** Анализ уровня маркеров обмена железа у обследованных групп больных позволил заключить, что у мужчин во всех случаях снижение железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а перераспределением его в организме в рамках системного воспалительного ответа. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлялось значительное снижение уровня ферритина, что свидетельствовало о наличии у них истинного дефицита железа.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, железо, трансферрин, ферритин, гемоглобин

**Для цитирования:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Терентьева О.Р. Маркеры обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Вестник РАМН. 2022;77(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1566>

181

## Обоснование

Железо является одним из важных микроэлементов для организма человека. Наличие достаточного количества железа в организме необходимо в первую очередь для синтеза гема и, следовательно, адекватного кроветворения. Кроме того, железо входит в состав цитохромов, участвующих в процессах энергообеспечения организма, присутствует в активных центрах ряда антиоксидантных ферментов (каталазы, пероксидазы), участвует в биосинтезе ДНК и делении клеток [1–3]. Также железо участвует в реакции Фентона, обеспечивающей процессы свободнорадикального окисления, которые служат механизмом бактерицидной защиты при инвазии инфекционного возбудителя [4]. В то же время железо способно обусловить в разной степени выраженный повреждающий эффект по отношению к собственным тканям хозяина [1, 5, 6].

Одним из частых спутников туберкулеза является анемия. По данным ряда авторов, анемия у больных туберкулезом выявлялась с частотой от 32,0 до 86,0% [5, 7–9]. Анемия и обусловленная ею гипоксия тканей оказывают негативное влияние на состояние защитных и компенсаторных систем организма больного, тем са-

мым утяжеляя течение заболевания и тормозя репаративные процессы [8, 10].

Как правило, анемия при туберкулезе является гипохромной. По своей природе она может быть либо железодефицитной, либо перераспределительной, определяемой как «анемия хронических больных» [1, 2, 8, 11]. Последняя связана не с истинным дефицитом железа, а с перемещением его из крови в клетки тканевой макрофагальной системы, где происходит жесткая конкуренция за ионы железа между самими клетками и фагоцитированными ими *M. tuberculosis* (МБТ), поскольку железо является фактором репликации и вирулентности МБТ [4, 12, 13].

Основной причиной анемии (помимо регулярных кровопотерь) является нарушение синтеза гемоглобина, который может быть нарушен на пути синтеза как гема, так и глобина [1, 3]. Последнее относится к довольно редким явлениям и бывает обусловлено либо генетическим дефектом (талассемия), либо глубоким поражением белкосинтетической функции печени. Основным же механизмом возникновения анемии (как правило, гипохромной) является нарушение синтеза гема в результате недостаточного поступления железа в кроветворные органы вследствие как истинного дефицита железа в организме,

так и перераспределения его в клетки макрофагальной системы при воспалительных и опухолевых процессах [3, 10].

Опубликовано несколько работ по теме обмена железа при туберкулезе [7, 8, 10, 14]. Данные, относящиеся к метаболизму железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, единичны и носят фрагментарный характер [5, 15]. Выяснение природы анемии у этой категории пациентов является важной задачей, поскольку, с одной стороны, дефицит железа может оказать отрицательное влияние на течение процесса, а с другой — возмещение дефицита железа, необходимое при железодефицитной анемии, может оказаться вредным при анемии хронических больных, создавая ситуацию перегрузки железом и поставляя в избытке ионы железа, способствующие репликации МБТ и тем самым увеличивающие их вирулентность. Также представляет большой интерес сравнительный анализ изменений маркеров железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. У последних чаще выявляется перераспределительная анемия [8].

Целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте изменения маркеров обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее.

## Методы

### Дизайн исследования

Одномоментное, проспективное поперечное исследование серии случаев.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- группа ТБ/ВИЧ: установлен диагноз туберкулеза с сочетанной ВИЧ-инфекцией на основании нахождения

в мокроте методом микроскопии и посева МБТ, ДНК МБТ-молекулярно-генетическими методами, а также антител к ВИЧ-инфекции в крови;

- группа ТБ: установлен диагноз туберкулеза на основании нахождения в мокроте методом микроскопии и посева МБТ, ДНК МБТ- молекулярно-генетическими методами.

#### Критерии исключения:

- наличие у пациентов других заболеваний (сахарный диабет, онкологические и системные заболевания);
- беременные женщины.

На момент взятия крови женщин, находящихся в критических днях менструального цикла, мы также исключали из исследования.

### Условия проведения

Клиническое исследование больных, а также исследование маркеров обмена железа было выполнено в ФГБНУ «ЦНИИТ» и Ханты-Мансийском клиническом противотуберкулезном диспансере.

### Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в период с 2017 по 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Забор крови утром натощак из кубитальной вены в объеме 10 мл однократно.

### Основной исход исследования

Исследование концентрации сывороточного железа (Fe), трансферрина (ТФ) и ферритина (ФТ), количество эритроцитов, уровень гемоглобина, показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) и относительной

R.Y. Abdullaev<sup>1</sup>, O.G. Komissarova<sup>1,2</sup>, O.R. Terentyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Iron Metabolism Markers in Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection

**Background.** Changes of iron metabolism in patients with tuberculosis combined with HIV infection is an important task of physiology, since, on the one hand, iron deficiency can have a negative effect on the course of the tuberculous process. On the other hand, compensation for iron deficiency may be creating an iron overload situation, promoting replication of *M. tuberculosis*. **Aims** — to study in a comparative aspect, changes in iron metabolism markers in patients with tuberculosis combined with HIV infection and without it. **Methods.** The study included 284 tuberculosis patients who were divided into 2 groups. The first group included 141 patients with tuberculosis combined with HIV (TB/HIV group). The comparison group consisted of 143 tuberculosis patients without HIV (TB group). The assessment of the body's iron supply was carried out in terms of the concentration of serum iron, transferrin (TF), and ferritin (FT). The study was conducted separately in men and women, since the indicators of iron metabolism in healthy men and women differ significantly. **Results.** It was found that in men with TB/HIV patients, the decrease in serum iron less than the lower limit of the norm took place in 47.6%, and in the TB group — in 27.3% of cases ( $p < 0.01$ ). The concentration of TF in the blood serum in the group of TB/HIV patients in men decreased in 69.9%, and in the group of TB patients — in 31.2% of cases ( $p < 0.01$ ). The level of FT in the TB/HIV group increased in 19.4%, and in the TB group — in 8.3% of cases ( $p < 0.05$ ). In women, a decrease in iron levels in the group of TB/HIV patients was observed in 39.5%, and in the TB group — only in 2.2% of cases ( $p < 0.01$ ), a decrease in the level of TF was observed in 55.2% and 24.3% ( $p < 0.01$ ). A decrease in ferritin levels below 15 ng/ml was observed in 15.7% of women with TB/HIV and in 10.6% of TB patients. A negative relationship was found between iron content and CRP levels. **Conclusion.** The results of studied made it possible to conclude that in all cases the decrease in iron was caused not by a true deficiency of iron, but by its redistribution in the body. At the same time, a small number of women with tuberculosis combined with HIV infection and tuberculosis without HIV infection showed a significant decrease in ferritin levels, which indicated that they had a true iron deficiency.

**Keywords:** tuberculosis, HIV infection, iron, transferrin, ferritin, hemoglobin

**For citation:** Abdullaev RY, Komissarova OG, Terentyeva OR. Iron Metabolism Markers in Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1566>

ширины распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW–SD) проводили у 284 больных туберкулезом.

### Анализ в подгруппах

Все пациенты с туберкулезом были разделены на две группы: в первую включен 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (группа ТБ/ВИЧ), во вторую — 143 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (группа ТБ).

### Методы регистрации исходов

Уровень железа определяли фотометрическим, а ТФ и ФТ — иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе. Маркеры клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе. Диапазон нормальных значений исследованных показателей обмена железа и клинического анализа крови был установлен нами при исследовании здоровых добровольцев — 28 мужчин и 19 женщин. Поскольку нормальные значения исследованных показателей метаболизма железа у здоровых мужчин и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при исследовании больных туберкулезом легких, проводили отдельно для мужчин и женщин.

Для оценки наличия и выраженности системного воспалительного ответа проводили количественное определение С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе.

### Этическая экспертиза

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» от 2 февраля 2017 г. № 02-01. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя  $t$ -критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для оценки достоверности различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Для выявления риска развития события в сравниваемых группах применяли расчет отношения шансов (ОШ), соответствующих 95%-х ДИ,  $p$ -уровень значимости. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции ( $r$ ) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Из обследованных 284 больных туберкулезом в первую группу вошли 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а во вторую группу — 143 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В обеих группах преобладали мужчины. Мужчин в первой группе было 103 (73,0%), во второй — 96 (67,1%). Женщин было соответственно 38 (27,0%) и 47 (32,9%). Возраст больных в первой группе колебался от 20 до 63, а во второй — от 21 до 62 лет. Клиническая характеристика обследованных групп больных показала, что в группе больных с ВИЧ-инфекцией впервые выявленный туберкулез был диагностирован у 50 (35,5%) пациентов, а в группе больных без ВИЧ-инфекции — у 52 (36,4%), ранее леченный туберкулез — соответственно у 72 (51,1%) и 70 (48,9%), рецидивы — соответственно у 19 (13,4%) и 21 (14,7%) больных. В группе больных с ВИЧ-инфекцией преобладали больные диссеминированным туберкулезом легких (65,2%). Инфильтративный туберкулез наблюдался в 26,9% случаев, фиброзно-кавернозный — в 4,3%, очаговый туберкулез — в 3,5% случаев. В группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции преобладали больные инфильтративным туберкулезом легких (43,3%). Фиброзно-кавернозный туберкулез наблюдался у 18,9%; диссеминированный туберкулез — у 14,0; туберкулема — у 12,6; кавернозный — у 6,3 и очаговый туберкулез — у 6,3% пациентов.

Распад в легочной ткани в обеих группах наблюдался у более половины пациентов (соответственно 53,2 и 70,6%). При этом начинающийся распад наблюдался в 57,3% случаев; пневмониогенные полости распада — в 24,0; эластические полости распада — в 10,7 и фиброзные — в 8,0% случаев. В группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции эти показатели соответственно составили 35,6; 21,8; 23,7 и 18,9%. Бактериовыделение в группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлялось у 58,9%, а в группе сравнения — в 65,0% случаев. В обеих группах у всех больных имелись результаты исследования на лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ. При этом у части пациентов ЛУ МБТ определялась с применением в том числе молекулярно-генетических методов исследования, у части — по анамнестическим данным. При анализе спектра ЛУ МБТ было установлено, что большинство больных в обеих группах составили пациенты с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной (ШЛУ) устойчивостью МБТ (в группе ТБ/ВИЧ — 58,9% и в группе ТБ — 58,8%).

В группе больных с ВИЧ-инфекцией количество СД<sup>4+</sup>-клеток варьировало от 0 до  $1,358 \times 10^9$ /л (медиана составила  $0,188 \times 10^9$ /л). Обращал на себя внимание тот факт, что у 17,0% пациентов наблюдалась резко выраженная иммуносупрессия (число СД<sup>4+</sup>-клеток было ниже  $0,05 \times 10^9$ /л). Вирусная нагрузка ВИЧ колебалась от 0 до 10 млн копий клеток/мл. Было установлено, что вирусные гепатиты в группе больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдались в 37,6%, а в группе больных без ВИЧ-инфекции — лишь в 4,1% случаев. Оппортунистические инфекции наблюдались у 17,7% больных в группе с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

### Основные результаты исследования

Поскольку нормальные значения всех исследованных показателей метаболизма железа у здоровых мужчин

и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при исследовании больных туберкулезом легких, проводили раздельно для мужчин и женщин. Частота различных отклонений исследованных показателей представлена в табл. 1.

Было обнаружено, что в группе ТБ/ВИЧ снижение уровня сывороточного железа за пределы нижней границы нормы у здоровых мужчин (ниже 12,0 мкмоль/л) имело место в 47,6% случаев (см. табл. 1). В группе больных ТБ частота встречаемости таких больных составила 27,1% ( $\chi^2 = 8,58$ ;  $p = 0,005$ ). При этом шансы на снижение уровня железа в группе ТБ/ВИЧ были в 2,4 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 2,4; 95%-й ДИ 1,33–4,33). Концентрация ТФ в сыворотке крови у мужчин в группе больных ТБ/ВИЧ снижалась в 69,9%, а в группе больных ТБ — в 31,2% случаев ( $\chi^2 = 28,8$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения уровня ТФ в группе ТБ/ВИЧ были в 4,75 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 4,75; 95%-й

ДИ 2,72–9,02). Частота встречаемости больных с повышенными значениями ФТ (по сравнению со здоровыми) у мужчин в группе ТБ/ВИЧ составила 19,4%, а в группе ТБ — 8,3% ( $\chi^2 = 5,18$ ;  $p = 0,003$ ). При этом значение отношения шансов составило 2,7 при 95%-м ДИ 1,12–6,49.

Показатели красной крови у мужчин, в принципе, соответствовали показателям сывороточного железа и его транспортной системы (см. табл. 1). При ТБ/ВИЧ число эритроцитов было снижено у 29,1% больных, при ТБ — у 8,2% пациентов ( $\chi^2 = 14,6$ ;  $p = 0,0002$ ). При этом шансы снижения количества эритроцитов в группе ТБ/ВИЧ были в 2,51 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 4,7; 95%-й ДИ 2,02–10,9). Уровень гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ был снижен у 51,4%, а в группе ТБ — в 32,3% случаев ( $\chi^2 = 7,43$ ;  $p = 0,009$ ). При этом шансы снижения уровня гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ были в 2,21 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,24–3,93). Показатели MCV и MCH были снижены примерно

**Таблица 1.** Частота отклонений от нормы показателей обмена железа в сыворотке крови и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, %

Показатель	Больные ТБ/ВИЧ			Больные ТБ		
	Норма	Повышение	Снижение	Норма	Повышение	Снижение
	1	2	3	4	5	6
<i>Мужчины</i>						
Fe, мкмоль/л	51,4	0,9	47,6	72,9	—	27,1 $p_{3-6} = 0,005$
Ферритин, нг/мл	80,6	19,4	—	91,7	8,3 $p_{2-5} = 0,037$	—
Трансферрин, г/л	25,2	4,9	69,9	68,8	—	31,2 $p_{3-6} = 0,00...$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	70,9	—	29,1	78,2	8,2	13,6 $p_{3-6} = 0,016$
Гемоглобин, г/л	48,6	—	51,4	67,7	—	32,3 $p_{3-6} = 0,01$
MCV	53,8	—	46,2	41,7	—	58,3
MCH	48,5	—	51,5	52,0	—	48,0
MCHC	100,0	—	—	97,9	—	2,1
RDW	35,9	64,1	—	35,5	63,6	0,9
<i>Женщины</i>						
Fe, мкмоль/л	60,5	—	39,5	97,8	—	2,2 $p_{3-6} = 0,000...$
Ферритин, нг/мл	68,6	15,7	15,7	78,8	10,6	10,6
Трансферрин, г/л	42,2	2,6	55,2	76,6	—	23,4 $p_{3-6} = 0,001$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	50,0	2,6	47,4	78,8	9,1	12,1 $p_{3-6} = 0,000...$
Гемоглобин, г/л	68,4	—	31,6	78,8	—	21,3
MCV	60,6	2,6	36,8	59,5	4,2	36,3
MCH	50,0	—	50,0	65,9	—	34,1 $p_{3-6} = 0,022$
MCHC	100,0	—	—	100,0	—	—
RDW	43,6	56,4	—	59,5	40,5 $p_{2-5} = 0,01$	—

у половины больных в обеих группах. Показатель МСНС практически не менялся в обеих группах больных. Показатель RDW–SD в обеих группах у большинства больных был повышен (соответственно 64,1 и 63,6%;  $p > 0,05$ ).

Результаты исследования частоты изменения маркеров обмена железа и клинического анализа крови у женщин показали, что если снижение уровня железа в группе больных ТБ/ВИЧ наблюдали у 39,5% случаев, то в группе ТБ это явление встречалось лишь в 2,2% случаев ( $\chi^2 = 42,0$ ;  $p = 0,00...$ ) (см. табл. 1). При этом шансы снижения уровня железа в группе ТБ/ВИЧ были в 30 раз больше, чем в группе ТБ (ОШ = 31,3; 95%-й ДИ 7,3–134,4). Уровень ТФ чаще снижался в группе больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ (соответственно 55,2 и 24,3%;  $\chi^2 = 20,1$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения уровня ТФ в группе ТБ/ВИЧ были в 3,87 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 3,87; 95%-й ДИ 2,11–7,09). Содержание ФТ в сыворотке крови в группе больных ТБ/ВИЧ повышался в 15,7%, а в группе больных ТБ — в 10,6% случаев ( $\chi^2 = 1,14$ ;  $p = 0,39$ ). Вместе с тем у 15,7% больных ТБ/ВИЧ и у 10,6% больных ТБ наблюдалось снижение уровня ФТ ( $\chi^2 = 1,14$ ;  $p = 0,39$ ).

Анализ частоты встречаемости изменений показателей клинического анализа крови у женщин показал, что снижение числа эритроцитов по сравнению со здоровыми чаще наблюдалось при ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ (47,4 и 12,1%;  $\chi^2 = 29,4$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения количества эритроцитов в группе ТБ/ВИЧ были в 6,5 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 6,5; 95%-й ДИ 3,17–13,36). Уровень гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ был снижен у 31,6%, а в группе ТБ — в 21,3% случаев ( $\chi^2 = 2,6$ ;  $p = 0,11$ ). Показатель MCV был снижен приблизительно у 1/3 больных в обеих группах пациентов. Показатель МСН чаще был снижен в группе больных ТБ/ВИЧ (соответственно 50,0 и 34,1%;  $\chi^2 = 5,25$ ;  $p = 0,031$ ). При этом шансы снижения показателя МСН в группе ТБ/ВИЧ были почти в 2 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 1,94; 95%-й ДИ 1,10–3,43). Показатель МСНС не менялся ни у одной больной в обе-

их группах. Показатель RDW чаще повышался в группе больных ТБ/ВИЧ (соответственно 56,4 и 40,5%;  $\chi^2 = 5,13$ ;  $p = 0,033$ ). При этом шансы повышения показателя RDW–SD в группе ТБ/ВИЧ были в 1,9 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 1,91; 95%-й ДИ 1,09–3,35).

Количественные параметры маркеров обмена железа представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, у мужчин в группе как больных ТБ/ВИЧ, так и ТБ, среднее значение уровня железа было снижено по сравнению со здоровыми. Вместе с тем у больных ТБ/ВИЧ снижение было более существенным, о чем свидетельствовали значимо низкие его значения по сравнению с больными ТБ. Диапазон индивидуальных значений железа в группе больных ТБ/ВИЧ колебался в пределах 2,4–29,7 мкмоль/л, т.е. от предельно низких величин до верхних границ нормы. У больных ТБ диапазон колебаний составил 8,0–29 мкмоль/л, т.е. у больных ТБ снижение уровня железа во всех случаях носило умеренный характер. Содержание ТФ было снижено в обеих группах больных по сравнению со здоровыми, но более значительно при ТБ/ВИЧ. Диапазон индивидуальных колебаний значений ТФ в группе больных ТБ/ВИЧ составил 0,57–3,48 г/л, а в группе больных ТБ — 1,53–2,68 г/л, т.е. нижний диапазон границы ТФ у больных ТБ/ВИЧ был в 3 раза ниже, чем у больных ТБ. Средние значения ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ были значимо выше по сравнению как со здоровыми, так и с больными группы ТБ. У больных ТБ уровень ФТ не отличался от здоровых. Диапазон индивидуальных колебаний значений ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ составил 31–479 нг/мл, а в группе больных ТБ — 20–396 нг/мл, т.е. верхняя граница ФТ у больных ТБ/ВИЧ была значительно выше по сравнению с больными группы ТБ.

Анализ количественных параметров маркеров обмена железа у женщин показал, что они, в принципе, соответствовали показателям у мужчин в обеих группах больных (см. табл. 2). Уровень сывороточного железа у женщин в обеих группах был снижен по сравне-

**Таблица 2.** Показатели обмена железа в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции,  $M \pm m$  и амплитуда

№ п/п	Показатели и ед. измерения	n	Fe, мкмоль/л	Трансферрин, г/л	Ферритин, нг/мл
<i>Мужчины</i>					
1	Здоровые Амплитуда	28	20,5±0,75 12–29	2,75±0,05 2,21–3,30	135,0±9,5 30–240
2	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	103	14,8±0,4* 2,4–29,7	1,83±0,08* 0,57–3,48	188,8±5,4* 31–479
3	Больные ТБ Амплитуда	96	16,8±0,3* $p_{2-3} < 0,01$ 8–29	2,18±0,09* $p_{2-3} < 0,01$ 1,53–2,68	132,2±8,0 $p_{2-3} < 0,01$ 20–396
<i>Женщины</i>					
4	Здоровые Амплитуда	19	18,0±0,3 9–26	3,15±0,06 2,5–3,8	84,0±6,5 19–149
5	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	38	12,7±0,7* 3,0–25,7	2,5±0,1* 0,90–5,66	123,7±7,2* 10–359
6	Больные ТБ Амплитуда	47	15,9±0,6* $p_{5-6} < 0,01$ 8,0–27,0	2,4±0,1* 1,38–3,09	72,7±8,2 $p_{5-6} < 0,01$ 13–262

\* — различия с нормой достоверны.

нию со здоровыми, но более значительно — в группе ТБ/ВИЧ. Показатели ТФ были снижены в обеих группах по сравнению с нормой, но различия между группами отсутствовали. Средний уровень ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ был значимо выше по сравнению со здоровыми, а в группе пациентов ТБ значимо не отличался от здоровых. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявлялось снижение уровня ФТ ниже 15 нг/мл.

Количественные параметры показателей клинического анализа крови представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, количество эритроцитов как у мужчин, так и у женщин в обеих группах больных было снижено по сравнению со здоровыми, но более значительно в группе больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ. Среднее значение гемоглобина у мужчин в обеих группах больных было снижено по сравнению со здоровыми, но более значимо — в группе пациентов ТБ/ВИЧ. У женщин уровень гемоглобина также был снижен в группе больных ТБ/ВИЧ, а в группе пациентов ТБ значимо не отличался от здоровых. Показатели МСН и МСНС у мужчин в группе ТБ/ВИЧ были снижены, а в группе ТБ не отличались от здоровых. У женщин показатели МСН и МСНС в группе ТБ/ВИЧ были значимо снижены, в группе ТБ, наоборот, повышены. Показатель МCV в группе больных ТБ/ВИЧ как у мужчин, так и у женщин был значимо снижен по сравнению со здоровыми, а в группе ТБ значимо не отличался от здоровых. Показатель RDW–SD был повышен у мужчин в обеих группах по сравнению со здоровыми, но более существенно — в группе пациентов ТБ/ВИЧ. У женщин показатель RDW–SD в группе ТБ/ВИЧ был повышен, а в группе ТБ снижен.

Для изучения наличия взаимосвязи между изменениями показателей обмена железа и маркерами системного воспалительного ответа (СВО) был исследован уровень СРБ в обеих группах больных. СРБ является чувствительным маркером СВО [16]. Было установлено, что среднее

значение СРБ у мужчин в группе пациентов ТБ/ВИЧ составило  $56,0 \pm 5,9$  мг/л, а в группе ТБ —  $29,7 \pm 4,8$  мг/л ( $p < 0,05$ ). У женщин уровень СРБ также был значимо выше в группе пациентов ТБ/ВИЧ (соответственно  $52,6 \pm 6,3$  мг/л и  $32,4 \pm 6,1$  мг/л;  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил ряд существенных закономерностей. Во-первых, обнаружилось достоверные отрицательные связи между содержанием железа и уровнем СРБ ( $r = -0,369$ ;  $p < 0,01$ ), а также между уровнем железа и ФТ ( $r = -0,396$ ;  $p < 0,01$ ). При этом уровень ФТ тесно и прямо коррелировал с уровнем СРБ ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ). Во-вторых, обнаружилась прямая взаимосвязь между уровнем железа и гемоглибином ( $r = 0,319$ ;  $p < 0,01$ ), МСН ( $r = 0,240$ ;  $p < 0,05$ ), МСНС ( $r = 0,284$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная связь — с ТФ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,01$ ) и RDW–SD ( $r = -0,220$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружена отрицательная связь между уровнем ТФ и СРБ ( $r = -0,435$ ;  $p < 0,01$ ), прямая связь между уровнем ТФ и гемоглибина ( $r = 0,370$ ;  $p < 0,01$ ). Обнаружена отрицательная связь между уровнем ФТ и гемоглибина ( $r = -0,391$ ;  $p < 0,01$ ), количеством эритроцитов ( $r = -0,334$ ;  $p < 0,01$ ) и показателем МСНС ( $r = -0,220$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружены прямые связи между гемоглибином и количеством эритроцитов ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ), показателями МСН ( $r = 0,253$ ;  $p < 0,05$ ) и МСНС ( $r = 0,640$ ;  $p < 0,01$ ), а также отрицательная связь между уровнем гемоглобина и СРБ ( $r = -0,456$ ;  $p < 0,01$ ) и RDW–SD ( $r = -0,391$ ;  $p < 0,01$ ). Обнаружены прямые связи между показателями МСН и МСНС ( $r = 0,563$ ;  $p < 0,01$ ), МСН и МCV ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные связи между МСНС и RDW–SD ( $r = -0,475$ ;  $p < 0,01$ ). При проведении корреляционного анализа учитывались данные основной группы (ТБ/ВИЧ).

### Обсуждение

Как видно из приведенных данных, у больных туберкулезом и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, обоого пола наблюдалось снижение уровня сывороточ-

**Таблица 3.** Показатели клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции,  $M \pm m$  и амплитуда

№ п/п	Показатели и ед. измерения	n	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	МСН, пг	МСНС, г/дл	MCV, фл	RDW–SD, фл
<i>Мужчины</i>								
1	Здоровые Амплитуда	28	$5,05 \pm 0,07$ 4,2–5,9	$153 \pm 2,1$ 130–176	$29,0 \pm 0,3$ 26–33	$34,5 \pm 0,35$ 31–38	$90,0 \pm 0,8$ 82–101	$40,7 \pm 0,56$ 35,0–47,0
2	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	103	$4,27 \pm 0,09^*$ 2,67–5,39	$127,5 \pm 2,8^*$ 61–173	$28,0 \pm 0,2^*$ 24,3–33,0	$33,6 \pm 0,1^*$ 33,9–36,1	$79,8 \pm 0,9^*$ 58,1–93,4	$50,4 \pm 0,9^*$ 37,9–86,8
3	Больные ТБ Амплитуда	96	$4,75 \pm 0,08^*$ $p_{2-3} < 0,01$ 3,28–5,79	$142,2 \pm 1,5^*$ $p_{2-3} < 0,01$ 90–173	$29,5 \pm 0,2$ $p_{2-3} < 0,01$ 22,5–33,0	$35,8 \pm 0,7$ $p_{2-3} < 0,01$ 33,0–38,0	$89,5 \pm 0,6$ $p_{2-3} < 0,01$ 66,8–101,0	$48,3 \pm 0,8^*$ 34,1–48,0
<i>Женщины</i>								
4	Здоровые Амплитуда	19	$4,55 \pm 0,07$ 3,8–5,3	$139 \pm 2,2$ 117–161	$29,0 \pm 0,3^*$ 26–33	$34,5 \pm 0,35$ 31–38	$90,0 \pm 0,8$ 82–98	$34,5 \pm 0,35$ 35,2–48,0
5	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	38	$3,91 \pm 0,13^*$ 1,91–5,37	$115,6 \pm 2,9^*$ 53–160	$29,9 \pm 0,6^*$ 24,0–33,0	$33,1 \pm 0,17$ 31,3–35,9	$79,4 \pm 1,1^*$ 67,8–98,9	$36,1 \pm 0,6^*$ 34,6–39,7
6	Больные ТБ Амплитуда	47	$4,6 \pm 0,08$ $p_{5-6} < 0,01$ 3,72–5,81	$136,5 \pm 2,5$ $p_{5-6} < 0,01$ 74–154	$33,5 \pm 0,12^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 30,3–34,9	$37,4 \pm 0,9^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 36,8–38,0	$89,5 \pm 1,5$ $p_{5-6} < 0,01$ 74,5–119	$33,1 \pm 0,17^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 31,3–40,5

\* — различия с нормой достоверны.

ного железа и ТФ. Анализ результатов исследования частоты изменения и средних значений маркеров обмена железа показал, что снижение уровня транспортного железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а уменьшением емкости системы транспорта железа, т.е. недостаточностью печеночного синтеза ТФ. Шанс снижения уровня ТФ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, был в несколько раз больше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (у мужчин — в 5 раз, у женщин — в 3,87 раза). Снижение уровня ТФ исходно имело защитный характер, поскольку было направлено на сокращение его доставки к очагу воспаления, где реализовались процессы свободно-радикального окисления и репликации МБТ [4, 10, 12, 21]. Однако неизбежным следствием этого становилось развитие гипохромной анемии (по данным клинического анализа крови), т.е. первоначально защитная реакция при известной степени выраженности приобретала собственную негативную роль в течение процесса. Анемия уменьшает доставку кислорода к тканям и органам и тем самым нарушает обеспечение локальных репаративных процессов [8]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит железа может нарушать клеточный иммунитет за счет уменьшения активности и пролиферации лимфоцитов, а также способствовать снижению бактерицидной активности макрофагов [5, 17]. Также экспериментально было продемонстрировано, что дефицит железа изменяет баланс цитокинов Th1/Th2, способствуя сильному Th2-ответу, который был связан с туберкулезом [13, 18]. Уровень ФТ был выше по сравнению со здоровыми только в группе больных ТБ/ВИЧ (как у мужчин, так и у женщин). ФТ является главным депо железа в организме, и его уровень в крови служит маркером обеспеченности организма железом. Вместе с тем ФТ относится к реакциям острой фазы, и в условиях острой фазы его синтез стимулируется цитокинами вне зависимости от содержания железа в организме [6]. Наличие отрицательной связи между содержанием железа и уровнем СРБ, а также тесной и прямой корреляции между уровнем ФТ и СРБ свидетельствует о том, что снижение транспортного железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а его перераспределением в организме. Выявленные изменения маркеров обмена железа более выражены в группе больных ТБ/ВИЧ. Возможно, причиной этого явилось и то, что среди больных ВИЧ-инфекцией преобладающей формой был диссеминированный туберкулез, который сопровождается большей выраженностью системного воспалительного ответа. С другой стороны, наличие вирусных гепатитов и оппортунистической инфекции в группе больных с ВИЧ-инфекцией также, возможно, могло быть причиной более выраженных изменений маркеров обмена железа в рамках СВО. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных ТБ/ВИЧ и ТБ, выявлялось снижение уровня ФТ ниже 15 нг/мл, что указывало на наличие истинного дефицита железа (согласно новым рекомендациям ВОЗ по применению концентрации ФТ для оценки состояния обмена железа у индивидуальных лиц и популяции) [19].

Полученные данные согласуются с данными других авторов, которые показали, что анемия хронических больных является преобладающим механизмом анемии среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и с коинфекцией ВИЧ. Так, D.A. Taha et al. (2010),

обследовав 40 пациентов, установили, что изменение гомеостаза железа у больных туберкулезом легких было связано с системным воспалительным ответом, о чем свидетельствовало, с одной стороны, повышение уровня СРБ и ФТ до начала лечения, а с другой — снижение уровня ТФ [20]. По материалам A. Kassa et al. (2006), гипохферемия у больных туберкулезом чаще вызвана смещением железа от трансферрин-связанного доступного состояния до состояния хранения в виде ФТ [21]. О том, что основной причиной нарушения обмена железа у больных туберкулезом является системный воспалительный ответ, свидетельствуют и другие работы [5, 13, 22–25]. У таких больных не следует ожидать эффект от пероральной терапии железом [5]. Ситуация, как правило, разрешается по мере успешного лечения воспалительного процесса [6, 26]. D.A. Taha et al. (2010) установили, что в конце интенсивной фазы лечения у больных туберкулезом легких наблюдается повышение уровня железа и насыщения ТФ железом [20].

### Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что как для мужчин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции, характерна гипохромная анемия, связанная с перераспределением железа в рамках системного воспалительного ответа. Вместе с тем анемия хронических больных у мужчин была больше выражена у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствовали значимо более низкие значения уровня гемоглобина, сыровоточного железа и ТФ при более высоких значениях ФТ и СРБ. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлялось значительное снижение уровня ФТ (ниже 15 нг/мл), что свидетельствовало о наличии у них истинного дефицита железа. Эти данные позволят практикующим врачам в каждом случае индивидуально оценить природу изменений железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и подобрать оптимальную тактику лечения.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа проведена при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» и Ханты-Мансийского противотуберкулезного диспансера и подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Р.Ю. Абдуллаев — идея исследования, дизайн, написание текста статьи, статистическая обработка материала; О.Г. Комиссарова — идея исследования, дизайн, редактирование текста статьи; О.Р. Терентьева — сбор материала и создание базы данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., и др. *Лабораторная диагностика анемий*. — М.: Тверь, 2009. — 148 с. [Dolgov VV, Lugovskaya SA, Morozova VT, et al. *Laboratornaya diagnostika anemij*. Moscow: Tver; 2009. 148 p. (In Russ.)]
2. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // *Клиническая онкогематология*. — 2015. — Т. 8. — № 4. — С. 355–361. [Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):355–361. (In Russ.)]
3. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. *Лабораторно-клиническая диагностика анемии*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 173 с. [Pogorelov VM, Kozinets GI, Kovaleva LG. *Laboratorno-klinicheskaya diagnostika anemii*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. 173 p. (In Russ.)]
4. Sriharan M. Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. *J Bacteriol*. 2016;198(18):2399–2409. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.00359-16>
5. Isanaka S, Aboud S, Mugusi F, et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS one*. 2012;7(5):e38350. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037350>
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–1023. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>
7. Инякова Н.В., Демихов В.Г., Журина О.Н. Анемия при туберкулезной инфекции // *Вестник последипломного медицинского образования*. — 2015. — № 3. — С. 74–81. [Inyakova NV, Demihov VG, Zhurina ON. Anemia of tuberculosis infection. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2015;3:74–81. (In Russ.)]
8. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Батурова Г.А., и др. Особенности обеспеченности организма железом у больных туберкулезом легких на фоне лечения // *Туберкулез и болезни легких*. — 2009. — Т. 86. — № 7. — С. 46–55. [Kaminskaya GO, Abdullayev RYu, Baturova GA, et al. The specific features of iron intake in patients treated for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(7):46–55. (In Russ.)]
9. Dai Y, Shan W, Yang Q, et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *M. tuberculosis* infection. *Thorax*. 2019;74(12):1161–1167. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212557>
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Место растворимых рецепторов трансферрина в выявлении природы железодефицитных состояний у больных туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — Т. 90. — № 8. — С. 21–27. [Kaminskaya GO, Abdullayev RYu, Komissarova OG. Place of soluble transferrin receptors in identification of the nature of iron deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;90(8):21–27. (In Russ.)]
11. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195985>
12. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1–2):110–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2003.08.012>
13. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis*. 2001;184(7):936–939. doi: <https://doi.org/10.1086/323203>
14. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2006;21(6):1028–1032. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1028>
15. 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: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0558>
16. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Герасимов Л.Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2017. — Т. 95. — № 6. — С. 36–40. [Abdullayev RY, Komissarova OG, Gerasimov LN. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):36–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40>
17. Johnsona EE, Wessling-Resnick M. Iron Metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect*. 2012;14(3):207–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.10.001>
18. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, et al. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J*. 2005;5(7):579–583. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200574>
19. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. 72 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Taha DA, Thanoon Imad A-J. Antioxidant Status, C-Reactive Protein and Iron Status in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2010;10(3):361–369.
21. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, et al. Alteration in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):580–586. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602352>
22. Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, et al. Complex anemia in tuberculosis: the need to consider causes and timing when designing interventions. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):764–772. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu945>
23. O'Brien ME, Kupka R, Msamanga GI, et al. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):219–225. doi: <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000166374.16222.a2>
24. van Lettow M, West CE, van der Meer JWM, et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):526–532. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602116>
25. Andrew KD, Wood R, Vogt M, et al. Predictive value of anaemia for tuberculosis in HIV-infected patients in sub-Saharan Africa: an indication for routine microbiological investigation using new rapid assays. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(1):33–40. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000091>
26. Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(2):97–101. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23354>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Абдуллаев Ризван Юсуф Оглы**, д.м.н., профессор [Rizvan Y.O. Abdullaev, MD, PhD, Professor]; адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2 [address: 2 Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia]; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, SPIN-код: 4535-2302, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

**Комиссарова Оксана Геннадьевна**, д.м.н. [Oksana G. Komissarova, MD, PhD]; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, SPIN-код: 6006-6732, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

**Терентьева Ольга Романовна**, аспирант [Olga R. Terentyeva, PhD Student]; e-mail: terentevaor@mail.ru