

УДК 578.8:616.98-084

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Обзор литературы и собственные наблюдения.

Шибанов А.М.³, Стаханов В.А.¹, Каражас Н.В.²

¹ - Кафедра фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

² – ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ - ГБУЗ ТКБ№3 ДЗМ, Москва

Резюме: В работе представлен обзор литературы по цитомегаловирусной инфекции и рассмотрено возможное влияние цитомегаловируса на патогенез и клиническое течение туберкулёза органов дыхания у пациентов с ко-инфекцией туберкулёза и ВИЧ и туберкулёза без сочетанной ВИЧ-инфекции. Целью работы явилась оценка распространенности цитомегаловирусной инфекции у больных туберкулёзом органов дыхания, в том числе с ко-инфекцией ВИЧ и анализ возможного вклада цитомегаловирусной инфекции в течение туберкулёзного процесса. В период с 2005 по 2015 год проведено обследование 232 пациентов с распространенными деструктивными формами туберкулёза органов дыхания. В дополнение к стандартному обследованию проводилось определение в сыворотке крови антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) методом иммуноферментного анализа, а также клетки крови исследовали на наличие ЦМВ и его антигенов методом непрямой реакции иммунофлюоресценции. Проведенное исследование показало высокую частоту встречаемости иммунологических маркеров цитомегаловирусной инфекции в группе пациентов с распространенными, остро прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без нее.

Ключевые слова: туберкулёз, цитомегаловирусная инфекция, туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

Shibanov A.M.³, Stakhanov V.A.¹, Karazhas N.V.²

1- Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

2- Gamaleya Federal Research Center of Microbiology, Immunology and Virusology, Moscow, Russia

3- State-owned Healthcare Institution Tuberculosis clinical hospital №3, Moscow, Russia;

Abstract: This article is a review on CMV infection and its effect on clinical symptoms of lung tuberculosis in patients with and without HIV. Aim of the study was to detect prevalence of CMV infection in lung TB patients with and without HIV and to analyze its possible impact on disease progression. 232 patients with destructive lung TB were examined from 2005 to 2015. Detection of serum IgM and IgG and CMV antigens in blood cells was performed along with standard clinical and radiological examination. The study evaluated high incidence of CMV immune markers in patients with severe lung TB with HIV as well as without HIV.

Key words: tuberculosis, cytomegalovirus infection, tuberculosis in HIV positive patients.

Введение: Несмотря на доступность дешевого и эффективного лечения ежегодно насчитываются миллионы новых случаев туберкулёза и высокая смертность во всём мире. В России в настоящее время обстановка по туберкулёзу сохраняется напряженной. Несмотря на снижение общей заболеваемости (90,4 до 73 на 100 тысяч населения в 2011 году, 57,7 на 100 тысяч в 2015 году) и смертности до 9,2 (2015 г.) (Нечаева О.Б., ЦНИИОЗ) в последние годы эти показатели сохраняются на достаточно высоком уровне.

Однако отмечается рост больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза (МЛУ МБТ) как среди контингентов, так и впервые выявленных пациентов, в 2015 г. показатели достигли соответственно 5,2 на 100000 населения и 23,0%. Распространённость больных с МЛУ МБТ, определяемая, как число больных с МЛУ ТБ, состоящих на учете в конце года из расчета на 100 тыс. населения, выросла с 8,6 до 22,1 в 2010г. (Гордина А.В. и соавт., 2011; Пунга В.В. и соавт. 2011). Доля пациентов с впервые выявленным туберкулёзом с МЛУ МБТ возросла до 17,3% в 2011 г. (Ерохин В.В. и соавт., 2012). [1]

Болезнь непропорционально поражает беднейшие слои населения как в развитых, так и в развивающихся странах. Однако, последние достижения в диагностике, лечении, вакцинации и реализации современных проектов по туберкулёзу предрасполагают к дальнейшему увеличению эпидемиологических показателей и контролю над заболеванием.

Отдельный вклад в увеличение числа больных туберкулёзом вносят больные ВИЧ-инфекцией, регистрируется и рост числа людей с внутривенной наркотической зависимостью в мире.

В 2015 году в мире зарегистрировано 10,4 млн новых случаев туберкулёза, 11% в сочетании с ВИЧ-инфекцией, а также 1,4 млн смертей из которых 400 тыс. среди больных ВИЧ-инфекцией [2], что расценивается как сохраняющаяся неблагоприятная тенденция.

ВИЧ-инфекция требует дополнительного обследования и лечения в сочетании с туберкулезом органов дыхания (ТОД). Риск активного ТОД возрастает вскоре после инфицирования ВИЧ [3], на ранних стадиях ВИЧ-инфекции манифестация ТОД сходна с таковой у пациентов без ВИЧ-инфекции. При снижении уровня CD4⁺ лимфоцитов менее 200/мл проявления ТОД могут модифицироваться в атипичном направлении: рентгенологически проявляться «нежными» инфильтратами, плевритом, увеличением внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и внелёгочной локализацией процесса у более чем 50% пациентов. У пациентов с уровнем CD4⁺

лимфоцитов менее 75/мл рентгенологические проявления на рентгенограмме могут отсутствовать, процесс может протекать с гематогенной диссеминацией, начинающейся неспецифически на фоне лихорадки длительного фебрильного характера с вовлечением в процесс различных систем органов, микобактериемией и смертью от полиорганной недостаточности на фоне туберкулёзного поражения. [4]. Такие случаи могут быть ошибочно диагностированы как другие инфекционные заболевания, а диагноз устанавливается при аутопсийном исследовании.

Бессимптомное, субклиническое течение туберкулёза с отрицательными результатами микроскопии мазков мокроты и отсутствием рентгенологических признаков, но полученным ростом культуры МБТ является довольно характерным для туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и может достигать 10% в регионах, эндемичных по туберкулёзу [5, 6], а туберкулёз в активной форме не выявляется при обследовании у 25% обследуемых.

Цитомегаловирусная инфекция: По данным Центра контроля заболеваний (Centers for Disease Control - CDC) США за 2005 год цитомегаловирус (ЦМВ) распространён повсеместно и не связан с социально-экономическими факторами. В США к возрасту 40 лет инфицируются от 50% до 85% взрослых лиц. ЦМВ часто передаётся плоду внутриутробно. Несмотря на отсутствие чётких социоэкономических корреляций характерна большая распространённость ЦМВ в развивающихся странах и регионах с низким социоэкономическим уровнем. Для большинства здоровых лиц, приобретающих ЦМВ после рождения симптомы инфицирования незначительны и не имеют отдалённых последствий.

В США ежегодно 35 тыс. детей рождаются инфицированными ЦМВ. У 8 тыс. последствия ЦМВ проявляются потерей зрения и слуха, умственной отсталостью, другими неврологическими нарушениями и смертью [7, 8]. По данным проводимого в 1988-1994 гг. в США исследования NHANES III серопозитивность ЦМВ у лиц старше 6 лет составила 58,9% (95% ДИ, 57,1%-

60,7%), проявляясь ростом показателей с 36,3 % в группе 6-11 лет и достигая 90,8% у лиц старше 80 лет. Достоверной разницы уровня инфицированности в зависимости от пола пациентов выявлено не было.

ЦМВ – опосредованная иммунопатология и её клиническое значение:

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) принадлежит к семейству Herpesviridae и распространён достаточно широко. [9] Острое повреждение иммунной системы организма может способствовать развитию активной ЦМВ-инфекции (ЦМВи).

ЦМВ выделяется с биологическими жидкостями (кровью, мочой, слюной, семенной жидкостью и грудным молоком). Передача от человека к человеку происходит при близком контакте бессимптомно. Основными путями передачи являются половой, через грудное молоко, трансплантационный и реже гемотрансфузионный.

Первичное инфицирование ЦМВ у иммуносупрессивных лиц может являться серьёзной проблемой, однако наиболее часто встречается реактивация латентной инфекции. ЦМВи является основной причиной болезни и смертельных исходов в данной группе пациентов, включающей пациентов после пересадки внутренних органов, проходящих гемодиализ, онкологических больных, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию и больных ВИЧ-инфекцией. Данные группы больных в первую очередь нуждаются в профилактике.

Вирусные белки экспрессируются на предранней, ранней и поздней стадиях течения инфекции. Геном вируса содержит более 200 потенциально считываемых фрагментов, но лишь $\frac{1}{4}$ доступна репликации. [10, 11] Таким образом большинство вирусных белков обуславливают иммунный ответ. Из всех герпесвирусов ЦМВ продуцирует большинство генов, влияющих на первичный и вторичный иммунные ответы организма. [12, 13].

Во время острой фазы инфекции многие различные клетки и ткани организма поражаются вирусом, включая эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные, фибробласты, нейроны, гепатоциты, трофобласты,

моноциты/макрофаги и дендритные клетки. [14]. Обычно инфицирование происходит в раннем возрасте путём прямого или непрямого контакта с инфицированными биологическими жидкостями. Выделяются 3 формы инфекции:

1. Первичная инфекция, когда вирус поражает ранее неинфицированную иммунную систему
2. Эндогенная реактивация инфекции у серопозитивных лиц, имевших латентное течение инфекции.
3. Экзогенная суперинфекция у ранее инфицированных лиц. [15]

Van de Berg и соавторы показали, что активная и латентная инфекции вызывают стойкий системный воспалительный ответ, сопровождающийся 1 типом цитокиновых реакций. [16] Вирус персистирует в тканях и клетках организма, имея тенденцию к хроническому течению с формированием латентной инфекции со сниженным синтезом вирусных генов. [17]

Начало вирусной репликации из латентной фазы может быть связано не только с иммунодефицитным состоянием, как у других вирусов, таких как ВИЧ [18], но и являться следствием активации иммунной системы. Например, вирус может быть активирован посредством продукции ФНО- α , накапливающегося во время воспаления. ФНО- α связывается с ФНО-рецепторами на латентно-инфицированных клетках, инициируя активацию ядерного фактора- κ B, связывающегося с IE энхансерным регионом вируса, тем самым провоцируя репликацию вирусных частиц [19]. Этот молекулярный механизм клинически коррелирует с реактивацией латентной ЦМВи и приводит к повышению уровня ФНО у больных атопическим дерматитом [20] и сепсисом [21, 22]. Кроме того, реактивация ЦМФи часто приводит к возникновению реакции отторжения трансплантата у пациентов уже имевших высокий уровень ФНО. [23-26]

Более того, провоспалительные простагландины (Пг) и катехоламины стимулируют цАМФ, который является триггером вирусной реактивации.

[27] Данные механизмы объясняют возможность реактивации хронической ЦМВ-инфекции. [28]

Клетки миелоидного ростка поддерживают латентную инфекцию. [29, 30] ЦМВ может реактивироваться из латентной инфекции путём аллогенной стимуляции моноцитами серопозитивных доноров. [31]. Вирусная реактивация возникает также при дифференцировке незрелых мононуклеаров в зрелые дендритные клетки [32]. Таким образом воспаление и клеточная дифференцировка являются событиями, приводящими к реактивации ЦМВ-инфекции.

ЦМВ-инфекция у лиц с иммунодефицитами широко распространена как следствие пересадки органов. У реципиентов инфекция может манифестировать различными способами, начиная от бессимптомных форм до ЦМВ-синдрома и вирусной тканевой инвазии [33]. В случае пересадки ККМ ЦМВ инфекция часто манифестирует как острая интерстициальная пневмония.

ЦМВ остаётся наиболее важной инфекцией, осложняющей пересадку лёгких [34]. Её влияние на болезненность и смертность являются следствием непосредственного повреждения тканей и проявлений болезни, а также последующей реакции отторжения трансплантата. На основании анализа ряда случаев значение опосредованных эффектов ЦМВи может быть также важно, как и непосредственного действия. За счёт механизмов усиления аутоиммунного повреждения ЦМВи связывают как с острым, так и с хроническим отторжением трансплантата [35]. Возможные иммуномодуляторные эффекты ЦМВи предрасполагают к развитию других оппортунистических инфекций. Или развитию посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [36].

Серонегативные реципиенты серопозитивных органов имеют большой риск острого заболевания и требуют проведения профилактики, вопрос профилактики серопозитивных пациентов до сих пор оспаривается.

В настоящее время вследствие активного использования в практике ганцикловира частота случаев ЦМВи возросла с 30 до 86%, а смертность с 2 до 12 % [37]. Риск возникновения ЦМВи определяется нарушениями врождённого иммунитета, типом пересаживаемого органа с ЦМВи, вирусной коинфекцией. Коинфекция с другими бетагерпесвирусами (6 и 7 типы) усиливает репликацию ЦМВ [38]. Использование антилимфоцитарных Ат для индукционной терапии или лечение стероидами усиливает риск реактивации ЦМВ [39].

Инфекция не является высоко контагиозной, что подтверждается при обследовании семей и организованных детских коллективов. Профилактика соблюдением индивидуальной гигиены высокоэффективна и заключается, в первую очередь, в мытье рук и индивидуальных банных принадлежностях. Пациенты, госпитализированные с ЦМВи, не требуют изоляции.

Патогенез ЦМВи: Внедряясь в клетки организма, ЦМВ воздействует на функции клеток, поддерживая саморепликацию и проявляя тропность к клеткам, необходимым для жизненного цикла вируса. ЦМВ разрушает клетки посредством активного нарушения репликации. Гены ЦМВ блокируют апоптоз путём модифицирования экспрессии Ag клеточных мембран, в том числе HLA, тем самым затрудняя лизис посредством натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов и ингибируя противовирусный ответ интерферонов. [40, 41].

Выработка генов ЦМВ способствует привлечению фагоцитов и может приводить к их трансформации в клетки моноцито-макрофагальной линии, а также поддержанию популяции вируса в пораженной клетке.

Через плацентарный барьер с поражением трофобласта вирус может поражать плод. Благодаря описанным механизмам достигается высокая концентрация вируса в крови и эпителиальных выстилках организма в период инфицирования. Далее со временем на фоне иммунного ответа происходит угнетение репликации вируса, но полной элиминации не происходит.

В период хронической ЦМВи концентрация вируса в периферической крови и пораженном эпителии может периодически возрастать.

Определение вирусной нагрузки в крови методом ПЦР реального времени вносит вклад в понимание патогенеза ЦМВ инфекции и подтверждает хроническое носительство вируса. [42]

По данным проведенного Miggins с соавт. ретроспективного когортного исследования в отделениях интенсивной терапии риск смертельного исхода увеличивался при наличии сопутствующей вирусной инфекции, в том числе вызванной ЦМВ и вирусом герпеса простого типа (ВПГ) [43] В ранее опубликованных исследованиях такой зависимости для ВПГ-инфекции выявлено не было. [44]

По данным Yannael Coisel с соавт., среди 93 пациентов, находящихся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии с диагнозом пневмония, было проведено исследование с определением вирусной нагрузки ЦМВ и ВПГ методом ПЦР реального времени в бронхо-альвеолярном лаваже в сочетании с классической серодиагностикой, включающей определение специфических IgG и IgM в крови. 26 пациентов (28%) были включены в группу ВПГ-инфекции, в группу пациентов с ЦМВи вошли 22 больных (24%). 45 пациентов (48%) не обнаружили признаков инфекции ЦМВ и ВПГ. В основе диагноза находилось обнаружение ДНК вируса в БАЛ и/или наличие Ag вируса в сыворотке крови и/или выявление IgM в случае ЦМВи. Возраст пациентов в группе с ЦМВи был достоверно выше ($p=0.024$) в сравнении с группами ВПГ и контрольной группой.

81 пациент (87%) обнаруживали при обследовании IgG к ВПГ, 72 пациента (77%) IgG к ЦМВ. Методом ПЦР БАЛ у 31 пациента была выявлена ДНК ВПГ и у 16 пациентов ДНК ЦМВ. У пациентов с активной ЦМВи антигены вируса в крови были выявлены в 46% случаев, ДНК вируса в 73%. У 8 пациентов с наличием Ag ЦМВ в сыворотке крови диагноз был подтвержден выявлением ДНК ЦМВ в БАЛ. 6 пациентов из группы ЦМВи обнаружили

наличие ДНК к ВПГ. В группе пациентов с ВПГ Аг к ЦМВи обнаружено не было.

Сопутствующая бактериальная инфекция была выявлена у 11 пациентов, инфицированных ВПГ (42%), 11(50%) пациентов с ЦМВи и 16(36%) из контрольной группы ($p=0,52$). Грамм отрицательная флора была выявлена в 79%, 62% и 72% случаев соответственно.

Смертность к 60 дню болезни была достоверно выше (48% (ДИ95%, 35-62%)) в сравнении с пациентами из контрольной группы (20% (ДИ 11-34%)) ($p<0,005$). Показатели смертности были достоверно выше в группе ЦМВи (50%) в сравнении с контрольной группой (20%) ($p<0,01$). В группе пациентов с ВПГ инфекцией достоверных различий выявлено не было. Также не было выявлено зависимости между уровнем вирусной нагрузки в обеих группах и смертностью пациентов. Пациенты из группы ЦМВи большее время требовали проведения ИВЛ, и в большем количестве случаев пневмония в данной группе имела осложнения в виде бактериемии (46%), острой почечной недостаточности (50%), инфекционно-токсического шока (77%) [45]. При анализе данных биопсии лёгочной ткани у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом ЦМВи была выявлена у 50% больных [46].

Cook et al. в опытах на мышах продемонстрировал, что реактивация ЦМВи способствует избыточной продукции фактора некроза опухолей и провоцирует фиброз лёгочной ткани, предотвратимые с применением лечения ганцикловиром [47]. Реактивация ЦМВи также может приводить к увеличению сроков ИВЛ у пациентов без нарушений иммунного статуса в отделениях интенсивной терапии [48-50].

Среди обследованных Heiningер А с соавт. пациентов была выявлена независимая корреляция между реактивацией ЦМВи и заболеваемостью лиц с нормальным иммунитетом, однако корреляции с уровнем смертности выявлено не было [51].

Limaue с соавт.[52] также выявил зависимость между реактивацией ЦМВи, увеличением сроков стационарного лечения и смерти.

Вирусные белки экспрессируются в предраннюю, раннюю и позднюю стадии ЦМВи. Геном ЦМВ содержит более 200 фрагментов для синтеза эффекторных белков, но лишь $\frac{1}{4}$ из них подвергается репликации [53, 54]. Таким образом большинство вирусных белков отвечают за клеточный ответ в организме хозяина. Среди всех герпесвирусов ЦМВ синтезирует наибольшее количество генов, способных повреждать врождённый и приобретённый иммунитет организма-хозяина.[55]

При ЦМВи часто может наблюдаться феномен аутоиммунного поражения. При пересадке костного мозга может наблюдаться антифосфолипидный синдром и анти-CD13 аутоантитела [56-58]. При пересадке органов на фоне ЦМВи может отмечаться повышение уровня Ат к эндотелию, гладкомышечной мускулатуре и ядру клеток, что будет являться основой к дальнейшей реакции отторжения трансплантата [59, 60]. Гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия и продукция аутоАт лежат в основе ЦМВи-индуцированного мононуклеоза и постперфузионного синдрома [61, 62].

Активная ЦМВи может быть связана с новыми случаями некротического васкулита, васкулита, ассоциированного с системной красной волчанкой. Отмечена связь ЦМВи с возникновением антинейтрофильных с-Ат на фоне повышения уровня ИЛ-5 и лимфотоксина-а с последующим выявлением ДНК ЦМВ в плазме крови на фоне васкулита [62-65].

ЦМВи может провоцировать аутоиммунный энцефалит, посттрансплантационный сахарный диабет, различного рода энтеропатии и ряд других аутоиммунных поражений [66].

ЦМВи, в особенности при первичном инфицировании, может стимулировать иммунодефицитные состояния [67]. В проведённых исследованиях была продемонстрирована эффективность ЦМВи профилактики для предотвращения развития бактериальных, грибковых и протозойных

инфекций [68, 69]. Репликация ЦМВ может оказывать влияние на вирусную нагрузку герпесвирусами 6 и 7 типов, а также вируса гепатита С.

ЦМВ стимулирует выработку циклооксигеназы – 2 в инфицированных фибробластах с последующим повышением уровня простагландина E₂, также стимулируя воспалительный процесс [70].

В настоящее время для диагностики ЦМВ широко используется ИФА для определения уровня Ат IgM. Однако в некоторых исследованиях описываются низкая специфичность и чувствительность данного метода. Низкая специфичность ИФА метода в сравнении с ПЦР, по данным [78] чувствительность ИФА диагностики IgM составила 63,2%, специфичность – 85% в сравнении со 100% результатами для метода ПЦР и может быть связана с отсутствием синтеза Ат при реактивации инфекции [71].

Клинические проявления ЦМВ инфекции и заболевания: У взрослых первичная ЦМВ инфекция встречается в 0,1%-0,6% доноров крови и обычно продолжительна. [72] Первичная инфекция у иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно [73, 74], но ЦМВ инфекция может провоцировать мононуклеозоподобный синдром у части лиц, клинически сходный с заболеванием, вызванным вирусом Эпштейн-Барр. Болезненность, головная боль, лихорадка могут являться основными симптомами, сохраняющимися в течение недели. Другие клинические проявления ЦМВ инфекции у иммунокомпетентных лиц могут проявляться синдромом Гийена-Барре, менингоэнцефалитом, гемолитической анемией, тромбоцитопенией [75].

Манифестная ЦМВ чаще всего проявляется пневмонией, ретинитом и гастроэнтероколитом.

Диагностика ЦМВ: Большинство случаев ЦМВ остаются не диагностированными ввиду хронического бессимптомного волнообразного течения болезни, однако инфицированные обнаруживают наличие Ат в течение всей жизни. Для диагностики ЦМВ существует множество

лабораторных тестов, в том числе возможность выделения вируса из биологических жидкостей для подтверждения диагноза.

Поводом заподозрить ЦМВи у пациентов может быть: симптомы мононуклеоза при отрицательных тестах на мононуклеоз и Эпштейн-Барр вирусную инфекцию, а также наличие гепатита при отсутствии маркёров вирусных гепатитов.

В настоящее время для диагностики ЦМВи применяются серологический метод (выявление Ат классов IgG и IgM методом ИФА в сыворотке крови, моче, мокроте и т.д.), культуральный метод на культуре клеток и молекулярно-генетические (в том числе ПЦР в реальном времени как метод количественной оценки вирусной нагрузки)

Стандартным методом диагностики является определение титров Ат IgG и IgM методом ИФА в сыворотке крови пациента. Для лучшей диагностики ЦМВи Ат необходимо выявлять двукратно в сыворотке крови при подозрении на инфекцию и через 2 недели. Культура вируса может быть получена в любое время на стадии клинических проявлений болезни.

Результаты исследования могут применяться для выявления острой инфекции, предшествующего инфицирования или наличия Ат матери у ребёнка.

Другие лабораторные методы серологической диагностики основаны на методах иммунофлюоресценции, РНГА, и латекс-агглютинации.

Техника ИФА для выявления специфических IgM доступна, однако высока вероятность ложноположительных результатов на фоне высоких титров специфических IgG или наличия ревматоидного фактора. Также необходимо отметить возможность появления низких уровней специфических IgM при реактивации ЦМВи. Реактивация вируса в ранее подверженном воздействию вируса органе может быть подтверждением рецидива ЦМВи. Повышенное содержание специфических IgG не всегда говорит об острой ЦМВи. Однако, при выявлении четырёхкратного повышения уровня специфических IgG в парных исследуемых сыворотках в совокупности со значимым повышением

уровня специфических IgM не менее 30% от уровня специфических IgG, а также выделении культуры вируса в моче или мокроте, можно говорить о течении активной ЦМВи [76].

Лечение ЦМВи: В настоящее время у здоровых клинически лиц, инфицированных ЦМВ, лечение не проводится. Проводятся исследования по проведению противовирусной терапии у детей. Лечение ганцикловиром используется у пациентов с иммунодефицитом на фоне поражения органов зрения либо угрозы жизни вследствие прогрессирования заболевания. Разработан специфический иммуноглобулин. Вакцины в настоящее время находятся на этапах разработки. [77]

Повсеместная распространенность и высокая инфицированность здоровых лиц герпесвирусами обуславливает возможность обострения латентных герпетических инфекций у пациентов с распространенными остропрогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания ввиду имеющихся у данных лиц нарушений как системного, так и местного иммунитета.

Целью проведенного исследования явилась оценка распространенности цитомегаловирусной инфекции у пациентов туберкулёзом органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без нее.

Материалы и методы: в рамках договора о совместном научном сотрудничестве проведено комплексное обследование 232 пациентов с распространенным туберкулёзным процессом.

Кроме проведенного стандартного клинико-рентгенологического лабораторного обследования, основным материалом для исследований стали образцы сывороток и клеток крови пациентов. Для установления этиологического диагноза полученный материал обследовали на маркеры ГВИ и пневмоцистоза. С этой целью антитела классов IgM и IgG к ЦМВ в сыворотках крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), клетки крови исследовали на наличие антигенов вируса методом непрямой

реакции иммунофлюоресценции (НРИФ). Для выявления ранних антигенов ЦМВ применяли быстрый культуральный метод (БКМ).

Полученные результаты: По данным проведенного анализа были выделены 2 группы пациентов – 142 пациента с протекающим распространенным туберкулёзом органов дыхания на фоне ВИЧ инфекции – 1 группа наблюдения (у всех пациентов, вошедших в исследование, стадия ВИЧ-инфекции соответствовала 4Б и 4В) и 90 пациентов с распространенным туберкулёзом органов дыхания без ВИЧ-инфекции – 2 группа наблюдения. В обеих группах преобладали лица мужского пола (115 в 1 группе и 81 во второй – 90% и 81 % соответственно). Медиана возраста пациентов в первой группе составила 31,1 год (верхн. и нижн.квартили 27,9-34,9), во второй - 44,2 (33,8-58,9). Наибольшая смертность отмечалась в 1 группе (39 больных – 25,5%), во второй – 12 больных (13,3%).

При анализе маркеров цитомегаловирусной инфекции на основании ранее разработанного алгоритма активная ЦМВи расценивалась при соблюдении следующих условий: выявления IgM, высоких титров IgG, сочетания высоких титров IgG с обнаружением Ag и Ат к вирусу. При отсутствии иммунологических признаков активации инфекции, но выявленной серопозитивности на основании наличия IgG процесс расценивался как латентная инфекция.

По результатам проведенного обследования частота встречаемости активной ЦМВи составила 26,8% (38 пациентов) в первой группе и 19% (17 пациентов) во второй. Латентная инфекция была выявлена в 59,1 % случаев в 1 группе (84 пациента) и в 74,4 % случаев во второй группе (67 пациентов).

Вероятность возникновения активной ЦМВи при расчете и оценке таблиц 2*2 по мет. Фишера оказалась больше в 1 группе (ОШ=1,57, 95% ДИ 0,79-3,2, $p>0,05$), однако статистически значимой разницы в частоте встречаемости ЦМВи в зависимости от наличия или отсутствия ко-инфекции ВИЧ выявлено не было. В тоже время вероятность обнаружения латентной

ЦМВи оказалась больше в группе пациентов без ВИЧ-инфекции с достаточно высокой вероятностью (ОШ=0,56, 95% ДИ 0,27-1,13, $p=0,056$).

В дальнейшем проводился анализ среди пациентов с выявленной активной ЦМВи (55 пациентов). Анализ пациентов с активной ЦМВи приведен в таблице 1.

В структуре клинических форм туберкулёза в обеих группах превалировала диссеминированная форма -24 (63%) в 1 группе и 8 (47%) во второй.

Частота генерализации туберкулёзного процесса в обеих группах была одинакова и составила 29% (11 и 5 пациентов соответственно).

По данным проведенного анализа были выявлены достоверные различия в частоте бактериовыделения и наличии полостей распада у пациентов с туберкулёзом органов дыхания без ВИЧ инфекции. (данные приведены в таблице №1)

Из всех пациентов активной ЦМВи умерло 13 человек (22%) – 9 (23% из всех умерших в 1 группе) в 1 группе и 4 (33,3%) во второй. Таким образом, можно предположить, что больший вклад в танатогенез активная ЦМВи вносит среди пациентов с туберкулёзом органов дыхания без ВИЧ. Достоверных различий в уровне смертности между группами пациентов с активной ЦМВИ выявлено не было.

Заключение: Проведенное исследование показало высокую частоту встречаемости иммунологических маркеров цитомегаловирусной инфекции в группе пациентов с распространенными, остро прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без нее. Возможное совместное течение ЦМВ-инфекции и туберкулёза могут иметь взаимоотношающее значение, способствуя прогрессированию и торпидному течению туберкулёзного процесса, а как следствие ухудшению возможного отдаленного исхода лечения. Распространенность ЦМВ инфекции у больных туберкулёзом органов дыхания высока и по полученным данным достигает 74,4 % по результатам иммунологических методов диагностики. Несмотря на отсутствие клинических симптомов,

возможно наличие активной ЦМВ инфекции у больных туберкулёзом органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без.

Список литературы:

1. Т.Х. Исаева, И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. Tuberculosis*. // Инфекционные болезни. - Том 9. - №2. - 2011. – С. 68-72.
2. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. von Reyn CF. Optimal treatment of codisease due to HIV and tuberculosis. *J Infect Dis* 2011;204:817-9.
4. von Reyn CF, Kimambo S, Mtei L, et al. Disseminated tuberculosis in human immunodeficiency virus infection: ineffective immunity, polyclonal disease and high mortality. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1087-92.
5. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011;378:57-72., Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;40:1500-7.23.
6. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010;362:707-16.
7. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104:55–60. /
8. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326:663–7.

9. Mocarski ES, Shenk T, Pass R: Cytomegaloviruses. In Fields Virology. Volume 2. Fifth edition. Edited by: Knipe D, Howley P. Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 2701-2772.
10. Murphy E, Yu D, Grimwood J, Schmutz J, Dickson M, Jarvis MA, Hahn G, Nelson JA, Myers RM, Shenk TE: Coding potential of laboratory and clinical strains of human cytomegalovirus. Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100: 14976-14981.
11. Dunn W, Chou C, Li H, Hai R, Patterson D, Stolc V, Zhu H, Liu F: Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100: 14223-14228
12. Varani and Landini Herpesviridae 2011, 2: 6
<http://www.herpesviridae.org/content/2/1/6>
13. Miller-Kittrell M, Sparer TE: Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation. Virol J 2009, 6: 4
14. Sinzger C, Jahn G: Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis. Intervirology 1996, 39: 302-319.]
15. Rubin RH: The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. Curr Opin Infect Dis 2007, 20: 399-407
16. van de Berg PJ, Heutinck KM, Raabe R, Minnee RC, Young SL, van Donselaar-van der Pant KA, Bemelman FJ, van Lier RA, ten Berge IJ: Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. J Infect Dis 2010, 202: 690-699.
17. Britt W: Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. Curr Top Microbiol Immunol 2008, 325: 417-470.
18. Decrion AZ, Dichamp I, Varin A, Herbein G: HIV and inflammation. Curr HIV Res 2005, 3: 243-259.

19. Docke WD, Prosch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, Syrbe U, Kruger DH, von Baehr R, Volk HD: Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet* 1994, 343: 268-269.
20. Docke WD, Kiessling C, Worm M, Friedrich M, Pruss A, Weitz M, Prosch S, Kern F, Volk HD, Sterry W, et al: Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003, 148: 954-963.
21. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G: High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 1076-1082.
22. von Muller L, Klemm A, Durmus N, Weiss M, Suger-Wiedeck H, Schneider M, Hampl W, Mertens T: Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis* 2007, 196: 1288-1295
23. Guyotat D, Gibert R, Chomel J, Archimbaud E, Bossard S, Maupas J, Fiere D, Aymard M: Incidence and prognosis of cytomegalovirus infections following allogeneic bone marrow transplantation. *J Med Virol* 1987, 23: 393-399.
24. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB: Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1999, 1: 115-126. 16.
25. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Taskinen E, von Willebrand E: Expression of adhesion molecules and their ligands in liver allografts during cytomegalovirus (CMV) infection and acute rejection. *Transpl Int* 1996, 9(Suppl 1): S213-215. 17.
26. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernandez-Cruz L: Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(Suppl 2): ii25-ii32, ii62
27. Kline JN, Hunninghake GM, He B, Monick MM, Hunninghake GW: Synergistic activation of the human cytomegalovirus major immediate early promoter by prostaglandin E2 and cytokines. *Exp Lung Res* 1998, 24: 3-14

28. Prosch S, Wendt CE, Reinke P, Priemer C, Oppert M, Kruger DH, Volk HD, Docke WD: A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology* 2000, 272: 357-365.
29. Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH: Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1991, 72(Pt 9): 2059-2064.
30. Mendelson M, Monard S, Sissons P, Sinclair J: Detection of endogenous human cytomegalovirus in CD34+ bone marrow progenitors. *J Gen Virol* 1996, 77(Pt 12): 3099-3102.
31. Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA: Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997, 91: 119-126.
32. Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ, Sissons JG, Sinclair JH: Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102: 4140-4145.
33. Kotton CN: Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010, 6: 711-721.
34. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-1751. CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science®
35. Duncan SR, Paradis IL, Yousem SA et al.. Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1419-1425. PubMed, CAS, Web of Science® Times Cited: 105
36. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 21-28. Direct Link: Abstract Full Article (HTML) PDF (104K) References, Singh N, Arnow PM, Bonham A et al.. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; 64: 716-720. CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science®.

37. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741–1751. CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science®
38. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ et al.. Human betaherpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183: 179–184. CrossRef, PubMed, Web of Science®
39. Jamil B, Nicholls KM, Becker GJ, Walker RG. Influence of anti-rejection therapy on the timing of cytomegalovirus disease and other infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2000; 14: 14–18. Direct Link: Abstract Full Article (HTML) PDF (298K) References Web of Science®
40. Ploegh HL. Viral strategies of immune evasion. *Science* 1998; 280: 248–53. 11. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 831–44. 12.
41. Riddell SR, Greenberg PD. Principles for adoptive T cell therapy of human viral diseases. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 545–86. 13. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 861–926.
42. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 533–54.
43. Miggins M, Hasan A, Hohmann S, Southwick F, Casella G, et al. The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States. *PLoS One* 6: e18890.
44. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, et al. (2003) Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 31: 1923–1929
45. Yannael Coisel, Sabri Bousbia, Jean-Marie Forel, Sami Hraiech, Bernard Lascola, Antoine Roch, Christine Zandotti, Matthieu Million, Samir Jaber, Didier Raoult, Laurent Papazian Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Effect on the Prognosis of Mechanically Ventilated Patients Suspected to Have Ventilator-Associated Pneumonia

46. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, et al. (1998) Openlung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88: 935–944.
47. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, et al. (2006) Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med* 34: 842–849.
48. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, et al. (2003) Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 31: 1923–1929. 2,14
49. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, et al. (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127: 233–241.,23
50. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, et al. (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127: 233–241.
51. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, et al. (2011) Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care* 15: R77.
52. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, et al. (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Jama* 300: 413–422
53. Murphy E, Yu D, Grimwood J, Schmutz J, Dickson M, Jarvis MA, Hahn G, Nelson JA, Myers RM, Shenk TE: Coding potential of laboratory and clinical strains of human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003,100: 14976-14981.3.
54. Dunn W, Chou C, Li H, Hai R, Patterson D, Stolc V, Zhu H, Liu F: Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003,100: 14223-14228

55. Miller-Kittrell M, Sparer TE: Feeling manipulated: cytomegalovirus immunemanipulation. *Virology* 2009, 6:4
56. Hebart H, Einsele H, Klein R, Fischer I, Buhler S, Dietz K, Jahn G, Berg PA, Kanz L, Muller CA: CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation is associated with the occurrence of various autoantibodies and monoclonal gammopathies. *Br J Haematol* 1996, 95:138-144. 33.
57. Mengarelli A, Minotti C, Palumbo G, Arcieri P, Gentile G, Iori AP, Arcese W, Mandelli F, Avvisati G: High levels of antiphospholipid antibodies are associated with cytomegalovirus infection in unrelated bone marrow and cord blood allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2000, 108: 126-131. 34.
58. Soderberg C, Sumitran-Karuppan S, Ljungman P, Moller E: CD13-specific autoimmunity in cytomegalovirus-infected immunocompromised patients. *Transplantation* 1996, 61: 594-600.
59. Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC: Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. *Transpl Immunol* 1997, 5: 104-111. 37. Varani S, Muratori L, De Ruvo N, Vivarelli M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Bianchi FB, Bellusci R, Landini MP: Autoantibody appearance in cytomegalovirus-infected liver transplant recipients: correlation with antigenemia. *J Med Virol* 2002, 66: 56-62
60. Kantor GL, Goldberg LS, Johnson BL Jr, Derechin MM, Barnett EV: Immunologic abnormalities induced by postperfusion cytomegalovirus infection. *Ann Intern Med* 1970, 73: 553-558. 41.
61. Wager O, Rasanen JA, Hagman A, Klemola E: Mixed cryoglobulinaemia in infectious mononucleosis and Cytomegalovirus mononucleosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968, 34: 345-361
62. Varani S, Mastroianni A, Frascaroli G, Tammik C, Rahbar A, Christensson M, Rossini G, Landini MP, Soderberg-Naucler C: Generalized Wegener's granulomatosis in an immunocompetent adult after

cytomegalovirusmononucleosis and bacterial urinary tract infection. *Arthritis Rheum* 2009,60: 1558-1562.

63. Meyer MF, Hellmich B, Kotterba S, Schatz H: Cytomegalovirus infection in systemic necrotizing vasculitis: causative agent or opportunistic infection? *Rheumatol Int* 2000,20: 35-38.44.

64. Magro CM, Crowson AN, Ferri C: Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change. *Hum Pathol* 2007,38: 42-49.

65. Perez-Mercado AE, Vila-Perez S: Cytomegalovirus as a trigger for systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2010,16: 335-337.

66. Varani and Landini *Herpesviridae* 2011, 2:6 <http://www.herpesviridae.org/content/2/1/6>

67. Boeckh M, Nichols WG: Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003,10: 12-16.

68. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG: Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005,143: 870-880.105.

69. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC: Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005,365: 2105-2115.

70. Zhu H, Cong JP, Yu D, Bresnahan WA, Shenk TE: Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002,99: 3932-3937

71. Priya K, Madhavan H (2002): Diagnostic value of enzyme linked immunosorbent assay for cytomegalovirus disease. *J. Postgrad. Med.* 48:176-8. PMID:12432189

72. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004,86: 41-44.
73. Ziemann M, Unmack A, Steppat D, Juhl D, Gorg S, Hennig H: The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors. *Vox Sang* 2010,99: 24-33. 26.
74. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF: Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 1999,180: 702-707
75. Mocarski ES, Shenk T, Pass R: Cytomegaloviruses. In *Fields Virology*. Volume 2.. Fifth edition. Edited by: Knipe D, Howley P. Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 2701-2772.
76. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988–1994 Stephanie A. S. Staras,^{1,2} Sheila C. Dollard,² Kay W. Radford,² W. Dana Flanders,¹ Robert F. Pass,³ and Michael J. Cannon^{1,2} ¹ Department of Epidemiology, Emory University, and ² Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and ³ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Alabama, Birmingham, Alabama
77. Vaccine Development to Prevent Cytomegalovirus Disease: Report from the National Vaccine Advisory Committee Ann M. Arvin,¹ Patricia Fast,² Martin Myers,³ Stanley Plotkin,⁴ and Regina Rabinovich⁵ ¹ Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; ² International AIDS Vaccine Initiative, New York, New York; ³ Department of Pediatrics/Children's Hospital, Galveston, Texas; ⁴ Aventis Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania; and ⁵ Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
78. Ehab Abd et al. Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in High Risk Neonates, *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5; Open Journal System

Таблица

Характеристика туберкулёзного поражения у пациентов с активной ЦМВи с ВИЧ-инфекцией и без нее

ЦМВИ	1 группа ТОД + ВИЧ (N=38)	%	2 группа ТОД без ВИЧ (N=17)	%	ОШ, ДИ 95%	p
В зависимости от характера и распространенности туберкулёзного процесса						
Диссеминированная	24	63	8	47	1,93 (0,52-7,19)	0,205
Инфильтративная	4	11	5	29	0,28 (0,05-1,59)	0,091
ТВГЛУ с бронхолёгочным поражением	7	18	0	0	-	0,062
<i>Фиброзно-кавернозная</i>	0	0	4	24	-	0,007
Генерализованная	11	29	5	29	0,98 (0,24-4,41)	0,606
В зависимости от наличия полости распада, бактериовыделения и ТЛЧ						
<i>МБТ+</i>	21	55	16	94	0,08 (0,00-0,62)	0,004
<i>Наличие полостей распада</i>	7	18	11	65	0,12 (0,03-0,53)	0,010
Наличие устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину	14	37	4	24	1,9 (0,46-9,45)	0,257

Ответственный за переписку: Шибанов Алексей Михайлович
tel:8(916)1416529, e-mail: alexey.yuditskiy@gmail.com