

На правах рукописи

ШИБАНОВ

Алексей Михайлович

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА
В СОЧЕТАНИИ С ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
И ПНЕВМОЦИСТОЗОМ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор **Стаханов Владимир Анатольевич**

Научный консультант

Доктор биологических наук, профессор **Каражас Наталия Владимировна**

Официальные оппоненты:

Челнокова Ольга Германовна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Асеев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_26_» _11_ 2019 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на некоторую стабилизацию эпидемиологических показателей, проблема туберкулёза остаётся актуальной в России и в мире. Прогрессирующий туберкулёз с МЛУ МБТ, как и туберкулёз у больных с ВИЧ-инфекцией, требуют длительного дорогостоящего лечения коморбидной инфекционной патологии. Программа усиления мер по повышению эффективности лечения туберкулёза и сопутствующих заболеваний входит в приоритетные задачи для России (Литвинов В.И., 2012; WHO/ТВ, 2017; Нечаева О.Б., 2018).

В XXI веке актуальной является проблема как бактериальных, так и вирусных инфекций, включающих не только ВИЧ, но и другие патогены на фоне имеющихся в настоящее время возможностей в диагностике и лечении вирусных заболеваний (Ермак Т.Н., 2012). Современные данные о вирусных и грибковых инфекциях на молекулярном и клеточном уровне позволяют говорить об иммунопатогенезе сочетания нескольких инфекционных заболеваний, включающих туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз (Каражас Н.В., 2012; Пантелеев А.М., 2015). Латентные герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз, приобретая характер манифестных генерализованных прогрессирующих инфекций, приводят к гибели пациентов в состоянии иммунодефицита (Шахгильдян В.И., 2008).

В настоящее время имеется достаточное количество исследований, позволяющих судить о возможных перекрестных путях иммунопатогенеза вирусных и бактериальных инфекций, не только на фоне вирусиндуцированного клеточного иммунодефицита, но и за счёт особенностей межмолекулярных взаимодействий при активизации вирусных частиц из латентной инфекции или при первичном инфицировании (Aksoy E., 2012; Chackerian A., 2002). В условиях правильно сформированного иммунного ответа не исключено воздействие на течение основного заболевания латентной инфекции или её реактивации под воздействием основного заболевания (Elkington P., 2011; Kaufmann S., 2013; Ntama Z., 2015).

Вторичный иммунодефицит у больных с остро прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания повышает риск активации из латентной фазы оппортунистических инфекций у данной группы больных. В связи с этим проблема оппортунистических инфекций у больных туберкулёзом лёгких актуальна и требует дальнейшего изучения, как в группе больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без неё (Kirk O., 1999; MacMicking J. D., 2003; O'Garra A., 2013; Пантелеев А.М., 2015).

Степень разработанности темы. Туберкулёз часто сочетается с эндокринными нарушениями, иммунодефицитными состояниями различной природы, а также вирусными и бактериальными инфекциями. В последнее десятилетие в России и в мире накоплен богатый опыт диагностики и лечения вирусных инфекций. Своевременная диагностика и лечение сопутствующей патологии занимают важное место в лечении больных туберкулёзом как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Однако до настоящего времени проблема своевременной диагностики и лечения сочетанной вирусно-

бактериальной патологии не внедрена в практику врачей-фтизиатров. Необходимо дальнейшее совершенствование алгоритмов диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у больных туберкулёзом органов дыхания с последующим внедрением их в клиническую практику и коррекцией проводимого лечения сочетанной патологии.

Цель исследования: повысить эффективность комплексной диагностики туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинико-рентгенологических и лабораторных данных специфического процесса при выявлении маркеров оппортунистических инфекций у больных туберкулёзом органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции.

2. Оценить распространённость маркёров пневмоцистоза и герпесвирусных инфекций (*Герпесвирусы 1,2,6 типов, ЦМВ, ЭБВ*) в группе больных туберкулёзом органов дыхания (ТОД) в сравнении с группой пациентов, больных ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией и у здоровых лиц.

3. Провести анализ особенностей основных характеристик туберкулёзного процесса у больных с маркерами активных оппортунистических инфекций.

4. Определить группы больных туберкулёзом с повышенным риском развития ОИ.

5. Разработать алгоритмы диагностики ГВИ и пневмоцистоза у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые выявлены группы риска сочетания герпетических инфекций и пневмоцистоза с туберкулёзом лёгких как среди больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции, что важно для понимания причин прогрессирования туберкулёза и может способствовать повышению эффективности лечения.

Впервые проведена оценка иммунологических маркеров активности ОИ у больных туберкулёзом органов дыхания. Выделены группы пациентов с высоким риском развития активных герпетических инфекций.

Впервые сформированы алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у пациентов с распространённым остропрогрессирующим туберкулёзом органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость. Определены опорные диагностические критерии ГВИ и пневмоцистоза у больных туберкулёзом органов дыхания, которые могут быть использованы в практике работы противотуберкулёзных учреждений. Разработанные алгоритмы диагностики ОИ у

больных ТОД рекомендуются к применению при лечении больных распространённым остропрогрессирующим ТОД.

Выявлены группы риска развития активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза из числа больных ТОД, для которых своевременная диагностика ОИ и включение в схемы лечения противовирусных и противогрибковых препаратов могут способствовать оптимизации сроков и повышению эффективности лечения.

Разработанные алгоритмы диагностики ОИ у больных ТОД рекомендуются к применению при лечении больных распространённым остропрогрессирующим ТОД.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет из себя исследование, в котором решается задача диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у больных туберкулёзом органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без неё.

Объектом исследования являются больные распространённым туберкулёзом лёгких, в том числе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Предметом исследования послужили результаты стандартного и дополнительного иммунологического обследования, проводимого с целью выявления маркеров активности герпесвирусыных инфекций и пневмоцистоза. Гипотеза исследования предполагает возможное прогрессирующее течение туберкулёза лёгких под влиянием сочетанных оппортунистических инфекций, которые могут протекать бессимптомно у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции.

Для решения поставленных задач были использованы эмпирические методы (наблюдение, описание) и универсальные методы научного познания (анализ и синтез).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ EpiInfo версии 7.2.2.6. Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения данных использовалось отношение шансов. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,1$ (90%-й уровень значимости), $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Положения, выносимые на защиту

1. У больных туберкулёзом при отсутствии ВИЧ-инфекции специфический процесс характеризуется большей частотой развития деструкции лёгочной ткани и бактериовыделения с тенденцией к хроническому течению, что коррелирует с выявлением маркеров активной герпесвирусной инфекции и пневмоцистоза.

2. Для больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией выявление маркеров активной герпесвирусной инфекции и пневмоцистоза сопряжено с остропрогрессирующим течением туберкулёза со склонностью к лимфогематогенному распространению и генерализации процесса при меньшей частоте развития деструкции лёгочной ткани и бактериовыделения.

3. У больных туберкулёзом органов дыхания как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции, несмотря на имеющиеся различия в течении туберкулёзного процесса, доказана высокая частота инфицирования герпесвирусами (98%) и пневмоцистами (55%).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом проведенного исследования, использованием методик, адекватных поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России и коллектива врачей ГБУЗ ТKB №3 ДЗМ им. проф. Г.А.Захарьина ДЗМ 13.02.2019 г.

Результаты диссертации обсуждались и были одобрены на III национальном конгрессе ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014 год), XXVI и XXVIII конгрессах Российского респираторного общества (Москва, 2016, 2018 гг.), конгрессах Европейского респираторного общества 2015 года (Амстердам) и 2018 года (Париж).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 14.01.16 «Фтизиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2 и 4 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия» (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная клиническая больница №3 имени профессора Г.А.Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы, учебно-методического процесса кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, а также учтены как часть проводимого эпидемиологического исследования лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично проведено клинико-инструментальное обследование пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, создание базы данных, а также статистическая обработка, анализ результатов исследования, подготовка материала для публикаций, оформление диссертации и автореферата.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в «Перечень

ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных работ результатов диссертации.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации: Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР, выполняемых на базе кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России и лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России в рамках договора о научном сотрудничестве.

Объем и структура диссертации: Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 195 страницах компьютерного текста, содержит 33 рисунка и 36 таблиц, 2 клинических примера. Библиографический указатель содержит 196 источников, из них 27 отечественных и 169 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В рамках проведенного исследования в дополнение к стандартным методам выполнено исследование сывороток и клеток крови 268 пациентов с целью выявления иммунологических маркеров герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза. При выявлении повышенного содержания специфических IgG инфекционный процесс расценивался как латентный. При сочетании диагностически значимых титров IgG с выявлением IgM и/или Ag вирусов или пневмоцист процесс расценивался как активная инфекция.

Основную группу исследования составили 89 пациентов, находившихся на лечении в стационаре по поводу распространенного остро прогрессирующего туберкулёза органов дыхания без ВИЧ инфекции.

I группу сравнения составили 144 пациента, находившихся на лечении в стационаре по поводу распространенного остро прогрессирующего туберкулёза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания.

II группу сравнения составили 35 человек – сотрудники ГБУЗ ТКБ№3 ДЗМ, у которых на момент обследования отсутствовали симптомы каких-либо заболеваний.

По итогам обследования на маркеры ОИ пациенты были разделены на 3 группы:

1. Отсутствие иммунологических маркеров ОИ;
2. Иммунологические маркеры латентной инфекции без признаков активации (отсутствие Ag класса IgM, репродукции вирусов в клеточной культуре, отсутствие Ag вируса при наличии сывороточных Ag класса IgG);
3. Иммунологические маркеры активной инфекции (наличие Ag класса IgM, репродукции вирусов в клеточной культуре, наличие Ag вирусов в том числе в

сочетании с диагностически значимыми титрами Ат класса IgG – оценка каждого из параметров и их сочетаний).

В дальнейшем уровень инфицирования определялся как совокупность пациентов с маркерами латентной и активной инфекции. Схема исследования представлена на рисунке 1.

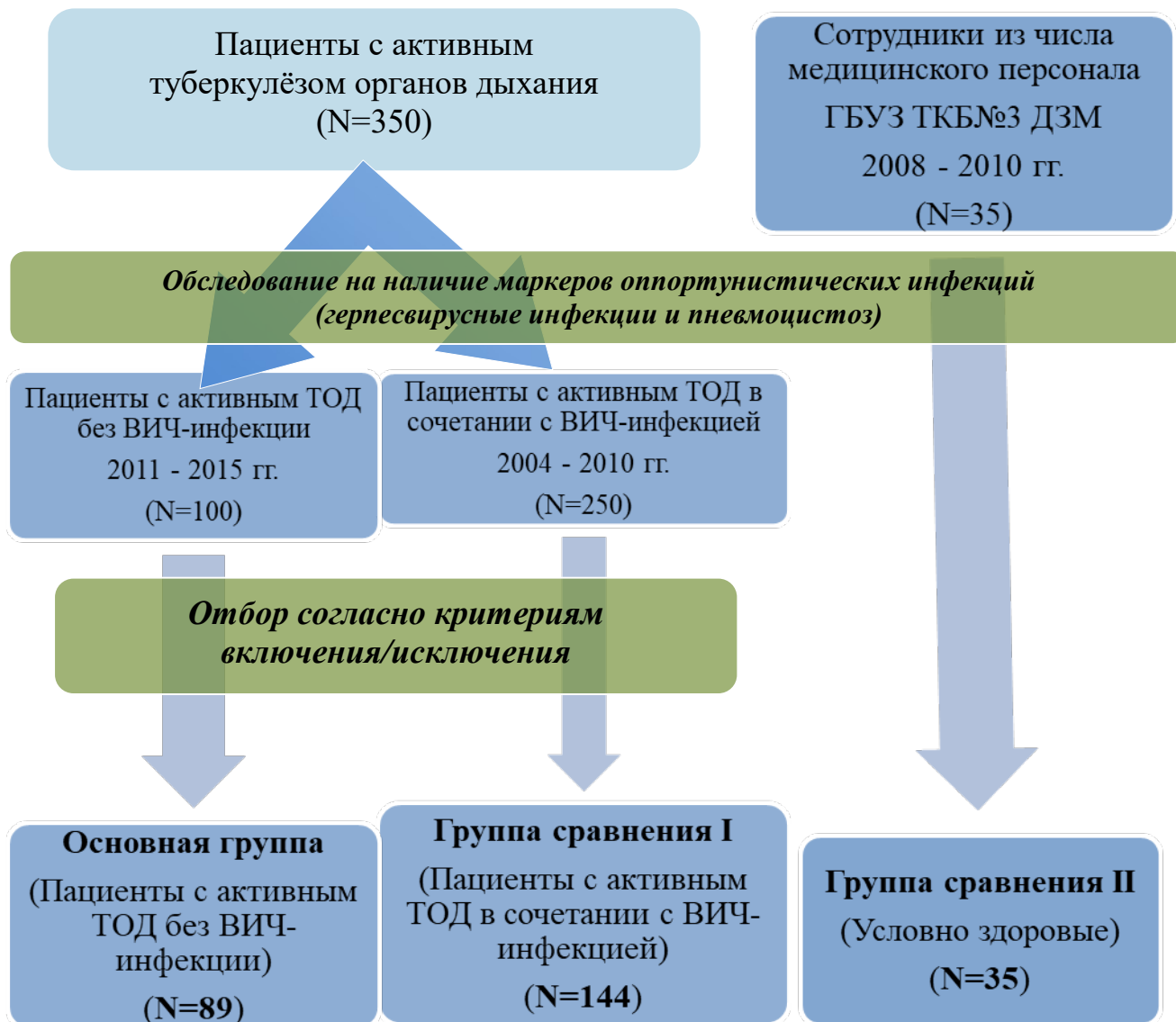


Рисунок 1 - Схема исследования

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведенный анализ показал высокий уровень инфицирования герпесвирусами (98%) и пневмоцистами (55%) у больных туберкулёзом в зависимости от основных характеристик специфического процесса в сравнении с группой здоровых лиц.

При анализе туберкулёзного процесса у пациентов были выявлены закономерные различия в зависимости от отсутствия или наличия ВИЧ-инфекции: в основной группе частота фиброзно-кавернозной формы ТОД была в 41,5 раз выше, чем группе сравнения I и составила 22,5% (20 пациентов) в сравнении с 0,7% в группе сравнения (1 пациент из 144). В то же время в группе сравнения I преобладали пациенты с милиарным туберкулёзом лёгких – 14,6% (21 из 144

пациентов), тогда как в основной группе его частота составила лишь 3,4% (3 из 89 пациентов). Необходимо обратить внимание на сопоставимую распространенность диссеминированной формы ТОД в основной группе и в I группе сравнения – 38% (34 из 89 пациентов) и 43,1% (62 из 144 пациентов) соответственно. Генерализованный туберкулёз чаще выявлялся в группе пациентов с сочетанием ТОД и ВИЧ-инфекции - 52,8% (76 пациентов из 144), чем в основной группе - 9 пациентов из 89 (10,1%), ($p < 0,01$).

По результатам проведенного анализа был выявлен высокий уровень инфицирования ГВИ в основной группе и в группах сравнения. В основной группе уровень инфицирования ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6 составил соответственно 96,6% (86 из 69 чел.), 94,4% (84 из 89 чел.), 94,4% и 72,2% (39 из 54 обследованных на ВГЧ6 типа в основной группе). В группе сравнения I аналогичные показатели составили соответственно 97,7% (125 из 128 чел.), 89,1% (122 из 137 чел.), 85,4% (123 из 144 чел.) и 65,1% (28 из 43 чел.). При оценке маркеров ОИ в группе сравнения II среди персонала туберкулёзного стационара были получены следующие результаты – для ВПГ 1 типа - 91,2% (31 из 34 чел.), ВЭБ – 85,7% (30 из 35 чел.), ЦМВ – 97,1% (34 из 35 чел.). Исследование на ВГЧ 6 типа в группе сравнения II не проводилось.

Частота выявления маркеров активной ГВИ в основной группе составила для ВПГИ - 42,7% (18 из 89 чел.), ВЭБИ – 27% (24 из 89 чел.), ЦМВИ – 19,1% (17 из 89 чел.), ВГБИ – 16,7% (9 из 54 чел.). В группе сравнения I соответствующие показатели составили 54,7% (70 из 125 чел.), 21,9% (30 из 122 чел.), 27,1% (39 из 123 чел.) и 30,2% (13 из 43 чел.). В группе сравнения II при сопоставимом с пациентами стационара уровне инфицирования ГВИ были получены значительно меньшие показатели маркеров активных ГВИ, составившие для ВПГИ 38,2% (13 из 34 чел.), ВЭБИ - 5,7% (2 из 35 чел.), ЦМВИ – 11,4% (4 из 35 чел.). Полученные результаты представлены в *таблице 1* и на *рисунках 2 и 3*.

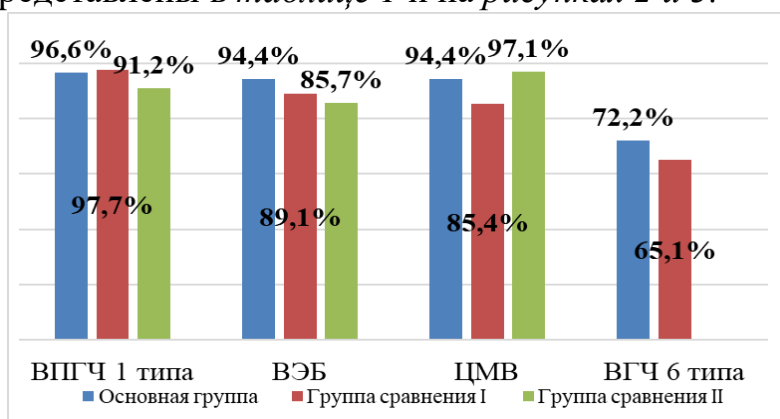


Рисунок 2 - Герпесвирусные инфекции в исследуемых группах

При анализе основных характеристик специфического процесса бактериовыделение было выявлено у 77 из 89 пациентов основной группы (86,5%) и у 83 из 144 пациентов группы сравнения I (57,6%), ($p < 0,01$). При анализе результатов ТЛЧ устойчивость МБТ к рифампицину была выявлена у 39 пациентов основной группы (50,7%), ШЛУ МБТ у 22 из 39 чел. (56,4%). У больных I группы сравнения устойчивость МБТ к рифампицину выявлялась в

56,6% (47 из 83 чел.), МЛУ МБТ составила 68,1% (32 из 47 чел.), а ШЛУ МБТ – 13 из 47 чел. (27,7%). Дальнейший анализ показал, что при выявлении ШЛУ МБТ у пациентов основной группы шансы на выявление маркеров активной ВПГИ оказались в 2,9 раз выше, чем у пациентов с сохранённой чувствительностью МБТ к рифампицину (95% ДИ 1,04-8,32, $p < 0,05$), в 2,8 раз выше, чем в группе сравнения II (90% ДИ 1,11-7,18, $p < 0,1$) и в 2,3 раза выше, чем в группе в целом (90% ДИ 1,1-5,3, $p < 0,1$).

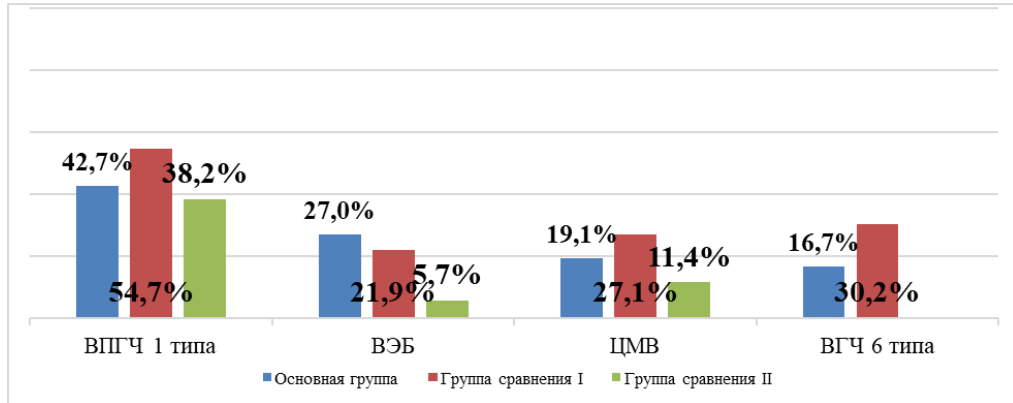


Рисунок 3 - Маркеры активных герпесвирусных инфекций в исследуемых группах

Для пневмоцистоза показатели инфицирования составили 60,7% (54 из 89 чел.) в основной группе, 51,4% (74 из 144 чел.) в группе сравнения I и 73,5% (25 из 34 обследованных) в группе сравнения II. Маркеры активной инфекции были выявлены у 29,2% (26 из 89 чел.), 22,2% (32 из 144 чел.) и 26,5% (9 из 34 чел.) соответственно. Показатели маркеров активности пневмоцистоза представлены в таблице 1 и на рисунке 4. Достоверных различий среди обследованных не выявлено, $p > 0,1$.

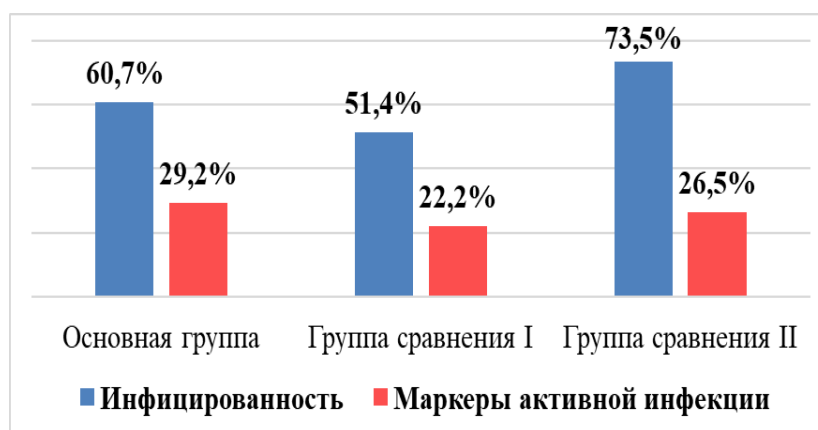


Рисунок 4 - Маркеры инфицирования и активности пневмоцистоза в исследуемых группах

В группе сравнения I шансы на выявления маркеров активной ВПГИ оказались в 2 раза выше у больных с МЛУ МБТ, чем в группе в целом (90% ДИ 1,01-3,9, $p < 0,1$). Основные специфические характеристики туберкулёзного процесса у пациентов в группах представлены в таблицах 2-4.

Таблица 1 - Показатели маркеров активности ГВИ в исследуемых группах

Возбудитель		Основная группа, n=89		Группа сравнения I, n=144		Группа сравнения II, n=35		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВПГ 1 типа	Отсутствие маркеров активной инфекции	3	3,4	3	2,3	3	8,8	-
	Маркеры активной инфекции	38	42,7	70	54,7 ¹	13	38,2 ¹	<0,1
	Носительство без признаков реактивации	48	53,9	55	43	18	52,9	-
	Инфицированы	86	96,6 ¹	125	97,7*	31	91,2* ¹	<0,05
	Всего обследовано	89	100	128	88,9	34	97,1	-
ВЭБ	Отсутствие маркеров активной инфекции	5	5,6	15	11	5	14,3	-
	Маркеры активной инфекции	24	27*	30	21,9*	2	5,7*	<0,01
	Носительство без признаков реактивации	60	67,4	92	67,2	28	80	-
	Инфицированы	84	94,4	122	89,1	30	85,7	-
	Всего обследовано	89	100	137	95,1	35	100	-
ЦМВ	Отсутствие маркеров активной инфекции	5	5,6	21	14,6	1	2,9	-
	Маркеры активной инфекции	17	19,1	39	27,1*	4	11,4*	<0,05
	Носительство без признаков реактивации	67	75,3*	84	58,3*	30	85,7	<0,05
	Инфицированы	84	94,4*	123	85,4*	34	97,1	<0,05
	Всего обследовано	89	100	144	100	35	100	-
ВГЧ 6 типа	Отсутствие маркеров активной инфекции	15	27,8	15	34,9	-	-	-
	Маркеры активной инфекции	9	16,7	13	30,2	-	-	-
	Носительство без признаков реактивации	30	55,6 ¹	15	34,9 ¹	-	-	<0,1
	Инфицированы	39	72,2	28	65,1	-	-	-
	Всего обследовано	54	60,7	43	29,9	0	-	-

Примечание: * - P<0,05, 1 - P<0,1

У пациентов из группы сравнения I маркеры активной ЭБВИ чаще выявлялись в сочетании с МЛУ МБТ (29%, 9 из 31 чел.), чем с ШЛУ МБТ (15,4%, 2 из 13 чел.), $p > 0,1$. Частота выявления маркеров активной ВГБИ была достоверно выше у пациентов с МЛУ МБТ в обеих группах (30%, 3 из 10 чел.; 33,3%, 3 из 9 чел.), тогда как при ШЛУ МБТ в основной группе данный показатель составил всего 10% (1 из 10 чел.), а в группе сравнения I у пациентов с ШЛУ маркеров активной ВГБИ выявлено не было.

Таблица 2 - Характеристика обследованных групп по гендерному и возрастному составу

	Основная группа n=89		Группа сравнения I n=144		Группа сравнения II n=35	
	<i>муж</i>	<i>жен</i>	<i>муж</i>	<i>жен</i>	<i>муж</i>	<i>жен</i>
Соотношение по гендерному составу, чел. (%)	80 (89,9)	9 (10,1)	117 (81,3)	27 (18,8)	4 (11,4)	31 (88,6)
Средний возраст в зависимости от гендерной принадлежности, лет (Me, верхн.-нижн.кварт.)	43 (34-57)	60 (58-71)	32 (28-37)	28 (25-32)	37,5 (28-47)	45 (40-53)
Средний возраст, лет (Me, верхн.-нижн.кварт.)	45 (34-59)		31 (27-35,5)		45 (40-52)	
Возрастные интервалы, лет	Средний возраст (лет, %)					
20-29	10 (11,2)		58 (40,3)		3 (8,6)	
30-39	23 (25,9)		69 (47,9)		5 (14,3)	
40-49	24 (27)		12 (8,3)		16 (45,7)	
50-59	10 (11,2)		5 (3,5)		5 (14,3)	
60-69	12 (13,5)		0		6 (17,1)	
70-79	8 (9)		0		0	
80-89	2 (2,2)		0		0	
<u>25-55</u>	56 (62,9)		137 (95,1)		29 (82,9)	

Шансы на выявление маркеров активной ЦМВИ у пациентов группы сравнения I оказались в 5,1 раз выше основной группы при наличии устойчивости МБТ к рифампицину (95% ДИ 1,34-19,31, $p < 0,05$) и сопоставимы с группой в целом и основной группой при сохранённой чувствительности МБТ к рифампицину (28%, 14 из 50).

Оценка маркеров активности пневмоцистоза в сочетании с ЛУ МБТ в основной группе показала результаты, сходные с группой в целом.

Таблица 3 - Социальный статус обследованных

Образование	Осн. группа n=89	Гр. сравн. I n=144	Гр. сравн. II n=35
Начальное, чел. (%)	10 (11,25)	15 (10,4)	-
Среднее, чел. (%)	73 (82)	120 (83,3)	22 (62,9)
Высшее, чел. (%)	6 (6,75)	9 (6,3)	13 (37,1)
Работающие, чел. (%)	17 (19,1)	29 (20,1)	35 (100)
Не работающие, чел. (%)	72 (80,9)	111 (77,1)	-
Учащиеся, чел. (%)	0	4 (2,8)	-
Пребывание в ИТУ, чел. (%)	18 (20,2)	40 (27,8)	-
Наркомания, чел. (%)	5 (5,6)	93 (64,6) ^{p<0,05}	-
Алкоголизм, чел. (%)	21 (23,6) ^{p<0,05}	3 (2,1)	-

Таблица 4 - Характеристика туберкулёзного процесса у пациентов в основной группе и I группе сравнения

Клинические формы туберкулёза органов дыхания	Осн. группа n=89	Гр. сравн. I n=144	p
Инфильтративная, чел. (%)	19 (21,3)	18 (12,5)	<0,1
Казеозная пневмония, чел. (%)	8 (9)	1 (0,7)	<0,01
Диссеминированная, чел. (%)	34 (38,2)	62 (43,1)	>0,1
Милиарная, чел. (%)	3 (3,4)	21 (14,6)	<0,05
Фиброзно-кавернозная, чел. (%)	20 (22,5)	1 (0,7)	<0,01
ТВГЛУ и бронхов, чел. (%)	0	32 (22,2)	<0,01
Прочее, чел. (%)	5 (5,6)	9 (6,2)	>0,1
Генерализованный туберкулёз, чел. (%)	9 (10,1)	76 (52,8)	<0,01
Контингентов, чел. (%)	37 (41,6)	35 (24,3)	<0,1
Впервые выявл. пациентов, чел. (%)	52 (58,4)	109 (75,7)	<0,1

При анализе рентгенологической картины поражение 3-х и более сегментов лёгочной ткани регистрировалось в 2,3 раза чаще у больных основной группы - 89,9% (80 из 89 пациентов), чем в группе сравнения I – 76,4% (110 из 144 пациентов), ($p<0,05$). Деструкция лёгочной ткани достоверно чаще выявлена у больных основной группы - 78,7% (70 из 89 пациентов) по сравнению с больными группы I - 13,2% (19 из 144 пациентов). Шансы на распад лёгочной ткани в 26,17 раз выше у больных ТОД без ВИЧ-инфекции, чем в группе сравнения I ($p<0,01$).

Проведена оценка уровня маркеров ВПГИ у пациентов с наличием полости распада в лёгочной ткани. Получены сопоставимые показатели в группах, в то же время для группы сравнения I при наличии полости деструкции было выявлено 100% инфицирование ВПГИ, при этом шансы на выявление маркеров активной ЭБВИ оказались в 5,7 раз выше при условии наличия полости распада, чем в группе сравнения II, где данный показатель составил 5,7% (2 из 35 чел.), (ОШ=5,7, 95% ДИ 1,24-26,24, $p<0,05$).

Оценка маркеров ВГБИ у пациентов с наличием полости распада в лёгочной ткани показала уровень маркеров активной ВГБИ в основной группе при наличии полости деструкции в лёгочной ткани 19,1% (8 из 42 чел.), а при отсутствии – 8,3% (1 из 12 чел.), $p > 0,1$. В то же время при оценке аналогичных параметров в группе сравнения I показатели составили соответственно 30,2%, 37,5% (3 из 8 чел.) и 28,6% (10 из 35 чел.), $p > 0,1$.

Шансы на выявление маркеров активной ЦМВИ у пациентов с наличием полости деструкции в лёгочной ткани в 2,8 раза выше при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции, чем в основной группе (ОШ=2,8, 90% ДИ 1,1-7,2, $p < 0,05$), при том, что частота выявления ЦМВИ в группе сравнения I при наличии полости распада составила 94,7% в сравнении с 84% у пациентов с ТОД без деструкции лёгочной ткани ($p > 0,1$).

При анализе частоты маркеров активного пневмоцистоза у пациентов с деструктивным туберкулёзом органов дыхания в основной группе и группе сравнения I статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,1$). Полученные результаты сопоставимы с показателями основной группы в целом.

Проведен анализ иммунологических показателей пациентов в исследуемых группах. В основной группе исследования инфильтративная и фиброзно-кавернозная формы туберкулёза органов дыхания характеризовались наибольшей долей положительных проб с 2 ТЕ ППД-Л (53,9% и 80% соответственно), тогда как для казеозной пневмонии и диссеминированной формы ТОД наиболее часто выявлялась отрицательная и сомнительная пробы с 2 ТЕ ППД-Л (60% в обоих случаях). Также высокая частота отрицательных и сомнительных результатов кожных проб (суммарно 83,3%) с 2 ТЕ ППД-Л была выявлена у пациентов с генерализованным туберкулёзом. Данный факт подтверждает высокую частоту отрицательной анергии на туберкулин у пациентов с распространенными деструктивными формами ТОД и косвенно доказывает иммунодефицит в данной группе пациентов. При анализе результатов проб с АТР Диаскинтест были получены аналогичные результаты.

Как и в основной группе у пациентов с ВИЧ-инфекцией положительная чувствительность к туберкулину в 50% (7 из 14 чел.) случаев была характерна для инфильтративной формы туберкулёза органов дыхания, тогда как диссеминированная, милиарная формы ТОД и туберкулёз ВГЛУ в большей степени характеризовались отрицательными и сомнительными реакциями на туберкулин, частота отрицательных и сомнительных результатов проб на туберкулин в совокупности для данных форм ТОД составили 75,6% (31 из 41 чел.), 84,6% (11 из 13 чел.) и 84,6% (22 из 26 чел.) соответственно.

Повышенный уровень лейкоцитов периферической крови был характерен для большинства пациентов основной группы, Ме лейкоцитов составила $9,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (6,8-11,7). В то же время у 34,7% (50 из 144 чел.) больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией выявлена лейкопения. Частота наличия лейкопении у обследованных в 47 раз была выше среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ, чем в основной группе (ОШ=46,8, 95% ДИ 6,3-346,1, $p < 0,01$). При оценке уровня лимфопении (72,2%, 104 из 144) в группе ко-инфекции ТОД

и ВИЧ выявлено, что частота лимфопении в 6,7 раз выше у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ, чем в основной группе (ОШ=6,7, 99% ДИ 3,7-12, $p<0,01$).

Определение концентрации субпопуляций Т-лимфоцитов было проведено у 9% пациентов основной группы (8 из 89 чел.). У пациентов с распространённым остро прогрессирующим ТОД значимых отличий в уровне CD4+, CD8+, а также иммунорегуляторного индекса в сравнении с общей популяцией не выявлено.

В группе пациентов с ТОД и ВИЧ-инфекцией определение концентрации субпопуляций Т-лимфоцитов проведено у 57,6% (83 из 144 чел.). Для всех обследованных пациентов, в подвергнутых анализу подгруппах, было характерно выраженное снижение концентрации CD 4+ Т-лимфоцитов менее 90 кл/мл, нормальные показатели содержания CD 8+ Т-лимфоцитов более 200 кл/мл и соответствующие резко сниженные показатели иммунорегуляторного индекса (менее 0,23). Полученные результаты доказывают глубокий уровень иммунодефицита в исследуемой группе пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и подтверждают наличие поздних стадий ВИЧ-инфекции.

При оценке тяжести состояния пациентов в исследуемых группах на основании совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных в основной группе состояние пациентов расценивалось как средней тяжести у 56,2% (50 из 89 чел.), тяжелое – у 21,4% (19 из 89 чел.). В то же время для группы сравнения I данные показатели составили 41,7% (60 из 144 чел.) и 36,1% (52 из 144 чел.). Тяжесть состояния пациентов группы сравнения I на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может быть обусловлена закономерным взаимоотношением течением туберкулёза и ВИЧ-инфекции и подтверждается полученными лабораторными данными (лейкопения, гипоальбуминемия в сочетании с дефицитом массы тела).

Проведен анализ летальности в зависимости от различных характеристик туберкулёзного процесса в основной группе и группе сравнения I. В основной группе летальность составила 12,4% (11 из 89 пациентов), в группе пациентов с туберкулёзом и ВИЧ – 29,9% (43 из 144 чел.). Риск летального исхода оказался в 3 раза выше на фоне ко-инфекции ВИЧ (95% ДИ 1,5-6,2, $p<0,05$). В основной группе наибольший уровень летальности был характерен для пациентов с фиброзно-кавернозной и диссеминированной формами ТОД (45,5%, 18,2% - 2 и 5 из 11 пациентов), тогда как в группе сравнения I преобладали диссеминированная и милиарная формы ТОД – 37,2% (16 из 43 чел.) и 30,2% (13 из 43 чел.).

В группе сравнения I риск смерти при диссеминированном туберкулёзе лёгких был в 4,4 раз выше, чем в основной группе (95% ДИ 1,07-17,9, $p<0,05$). В то же время необходимо отметить, что несмотря на отсутствие статистического подтверждения неблагоприятного исхода заболевания в сочетании с выявлением маркеров ОИ, доказано влияние ЛУ МБТ на неблагоприятный исход течения заболевания и связи маркеров активности ГВИ с устойчивостью МБТ к рифампицину, что может опосредованно влиять на исход заболевания.

Проведен анализ туберкулёзного процесса у пациентов с маркерами активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза. Наибольшая частота выявления маркеров активной ВПГИ была характерна в основной группе для пациентов с фиброзно-кавернозным, диссеминированным и инфильтративным туберкулёзом лёгких, а также казеозной пневмонией – 60% (12 из 20 чел.), 41,2% (14 из 34 чел.), 36,8% (7 из 19 чел.) и 37,5% (3 из 8 чел.). В то же время в группе сравнения I наибольшая частота выявления маркеров активной ВПГИ обнаруживалась у больных диссеминированным, инфильтративным, милиарным туберкулёзом лёгких и туберкулёзом ВГЛУ – 60% (33 из 55 чел.), 58,8% (10 из 17 чел.), 52,6% (10 из 18 чел.) и 50% (14 из 29 чел.) соответственно. В основной группе шансы на выявление маркеров активной ВПГИ были в 2,2 раза выше для пациентов, состоящих на ДУ более 1 года (90% ДИ 1,08-4,58, $p < 0,1$).

В структуре клинических форм ТОД у пациентов с маркерами активной ЭБВИ в основной группе преобладали диссеминированная (45,8%, 11 из 24 чел.), фиброзно-кавернозная (25%, 6 из 24 чел.) и инфильтративная (20,83%, 5 из 24 чел.). В то же время в группе сравнения I среди пациентов с маркерами активной ЭБВИ преобладал туберкулёз ВГЛУ (40%, 12 из 30 чел.), диссеминированная (26,7%, 8 из 30 чел.) и милиарная (20%, 6 из 30 чел.) формы туберкулёза. В то же время в основной группе шансы на выявление маркеров активной ЭБВИ были в 4,2 раз выше для пациентов, состоящих на ДУ более 1 года (95% ДИ 1,55-11,3, $p < 0,05$), тогда как в группе сравнения I достоверных различий между впервые выявленными пациентами и пациентами из контингентов выявлено не было.

Маркеры активной ЦМВИ были выявлены у 19,3% основной группы (17 из 89 чел.) и 27,1% группы сравнения I (39 из 144 чел.). При этом необходимо отметить, что, несмотря на большую частоту выявления маркеров активной ЦМВИ у пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, в основной группе достоверно чаще выявлялись маркеры инфицирования ЦМВ.

В структуре клинических форм ТОД в обеих группах преобладала диссеминированная форма, а наибольшая частота выявления маркеров активной ЦМВИ была характерна для пациентов инфильтративной и диссеминированной формами ТОД, а также с казеозной пневмонией – 21,1%, 20,6% и 25% соответственно. В то же время в группе пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией (группа сравнения I) данный показатель характеризовал туберкулёз ВГЛУ, инфильтративную, милиарную и диссеминированную формы ТОД - 21,9 % (7 из 32 чел.); 22,2 % (4 из 1 чел.); 28,6 % (6 из 21 чел.) и 30,7% (19 из 62 чел.) соответственно.

При анализе маркеров активности ЦМВИ в зависимости от длительности течения туберкулёзного процесса получены показатели, сходные с группами в целом.

При анализе полученных данных высокий уровень маркеров инфицирования ВГБИ был выявлен в обеих группах наблюдения и составил соответственно 72,2% (39 из 54 пациентов) в основной группе и 65,1% (28 из 43 чел.) в группе сравнения I ($p > 0,1$). В то же время уровень маркеров активной

ВГБИ был выше у пациентов с ТОД на фоне ВИЧ-инфекции, составив 30,3% (13 из 43 чел.), тогда как в основной группе данный показатель составил лишь 16,7% (9 из 54 чел.).

В структуре клинических форм ТОД у пациентов с маркерами активной ВГБИ в основной группе преобладали диссеминированная (44,4%, 4 из 9 чел.) и казеозная пневмония (33,3%, 3 из 9 чел.). В группе сравнения I среди пациентов с маркерами активной ВГБИ, как и в основной, преобладала диссеминированная форма (30,8%, 4 из 13 чел.), в то же время высокие показатели были получены для инфильтративной формы и ТВГЛУ – 23,1% (3 из 13 чел.).

Полученные данные о маркерах активного пневмоцистоза, сходные для всех исследуемых групп, позволяют предположить их сопоставимость с популяционным уровнем в целом, в то же время более низкие показатели инфицирования на фоне ВИЧ-инфекции, как и на примере с герпетическими инфекциями, могут говорить о сниженной иммунореактивности в условиях СПИДа. Высокая частота выявления маркеров инфицирования у сотрудников стационара требует дальнейшего изучения и может говорить о большей частоте инфицирования на фоне контакта с больными как острой, так и латентной пневмоцистной инфекцией.

В структуре клинических форм ТОД у пациентов с маркерами активного пневмоцистоза в обеих группах преобладали диссеминированная и инфильтративная формы, 38,5% (10 из 26 чел.) и 19,2 (5 из 26 чел.), 40,6% (13 из 32 чел.) и 15,6% (5 из 32 чел.) – для основной и I группы сравнения соответственно. В то же время для основной группы пациентов с маркерами активного пневмоцистоза у 7 из 26 пациентов форма ТОД определялась как ФКТЛ (26,9%), а в группе сравнения I у 6 из 32 как миллиарная (18,8%).

Проведенный анализ позволил выявить зависимость специфических характеристик туберкулёзного процесса от обнаружения маркеров активности герпесвирусов и пневмоцистоза как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Полученные результаты представлены в *таблице 5*.

Проведенное исследование позволило сформировать алгоритм диагностики герпесвирусных инфекций у больных туберкулёзом органов дыхания (*рисунок 5*)

Повышение маркеров активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза в исследовании было выявлено как у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, так и в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В тоже время дальнейший анализ показал различия в иммунологических параметрах обнаружения оппортунистических инфекций в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ, проявляющиеся в снижении показателей инфицирования при повышенном уровне маркеров активных инфекций у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.

Больные туберкулёзом с выявленными маркерами активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза представляют собой прогностически неблагоприятную группу, требующую особого внимания клиницистов, что подтверждается преобладанием диссеминированного



Рисунок 5 - Алгоритм диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у больных туберкулёзом

ВЫВОДЫ

1. Выявлены достоверные различия и зависимость обнаружения маркеров активных ГВИ и пневмоцистоза по отдельным клиническим формам ТОД у обследованных больных туберкулёзом в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции: без ВИЧ-инфекции фиброзно-кавернозная и инфильтративная - 22,5% 21,3% соответственно, тогда как на поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулёз ВГЛУ и бронхов и милиарная – 22,2% и 14,6%, $p < 0,1$. При сопоставимо высокой частоте выявления диссеминированной формы туберкулёза в обеих группах - 38,2% и 43,1% соответственно.

2. Имеются достоверные различия в частоте и особенностях бактериовыделения больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Бактериовыделители среди больных туберкулёзом лёгких без ВИЧ-инфекции составили 86,5%, а среди больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией - 57,6%, $p < 0,05$. При этом шансы на выявление МЛУ МБТ в 2,8 раз выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией $p < 0,1$, в то время как шансы на выявление ШЛУ МБТ в 3,4 раз выше у больных без ВИЧ-инфекции $p < 0,1$. Спектр лекарственной устойчивости МБТ коррелирует с выявлением маркеров активных ГВИ.

3. Выявлены достоверные различия в частоте выявления маркеров активной ВПГИ у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции в зависимости от данных ТЛЧ МБТ. Шансы на выявление маркеров активной ВПГИ в 2,9 раз выше при наличии ШЛУ МБТ, чем у пациентов с сохранённой чувствительностью к рифампицину (95% ДИ 1-8,3, $p < 0,05$).

4. Частота выявления ВПГИ достоверно выше среди больных туберкулёзом по сравнению с группой здоровых лиц (91,2%). При отсутствии ВИЧ-инфекции - 96,6%, при сочетании туберкулёза с ВИЧ-инфекцией - 97,7%. Шансы выявления латентной ВПГИ у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции в 3,7 раз выше ($p < 0,1$, 90% ДИ 1-13,6), а при сочетании туберкулёза с ВИЧ-инфекцией в 4 раза выше ($p < 0,1$, 90% ДИ 1-16), чем у здоровых лиц.

5. Показана высокая, сопоставимая с группой здоровых лиц, достигающая 94,4%, частота выявления ЭБВИ и ЦМВИ у больных туберкулёзом лёгких, как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без неё. Получены сходные данные о частоте выявления ВГВИ у больных туберкулёзом, составившие 65,1% у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и 72,2% у больных без ВИЧ-инфекции.

6. При сопоставимо высоком уровне латентной ЭБВИ в группах имеются достоверные различия в уровне маркеров активной ЭБВИ у больных туберкулёзом вне зависимости от наличия (21,9%) или отсутствия (27%) ВИЧ-инфекции в сравнении с группой здоровых лиц (5,7%). Шансы на выявление маркеров активной ЭБВИ в 5,2 раз выше у больных туберкулёзом, чем у здоровых лиц, $p < 0,05$, 95% ДИ 1,2-22,3.

7. Выявлено значимое преобладание маркеров активной пневмоцистной инфекции у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции среднего возраста - 37,5%, в сравнении с больными туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией - 21,9%.

(ОШ=2,1, 95% ДИ 1,1-4,2, $p<0,05$). Показатели инфицирования пневмоцистами у пациентов среднего возраста сопоставимы у больных туберкулёзом как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции и у здоровых лиц. Шансы на выявление маркеров активного пневмоцистоза у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции в 3,1 раз выше ($p<0,05$, 95% ДИ 1,1-8,5) у пациентов с нормальным уровнем лимфоцитов – 37%, чем при лимфопении – 16%. У больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией выявлен низкий уровень маркеров активного пневмоцистоза у пациентов с лимфопенией, составивший 16,8%, $p>0,1$.

8. По результатам иммунологического исследования частота выявления маркеров активной ЦМВИ у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией достоверно выше - 27,1%, чем у здоровых лиц – 11,4% ($p<0,05$). У больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции достоверных различий с группой здоровых лиц не выявлено.

Практические рекомендации

1. Обследование на герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз показано больным с распространённым остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких с наличием полости распада в лёгочной ткани, бактериовыделением, в том числе с устойчивостью МБТ к рифампицину, генерализацией туберкулёзного процесса и состоящим на диспансерном учёте у врача-фтизиатра более 1 года, не зависимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции.

2. Всем больным диссеминированным туберкулёзом лёгких показано обследование на герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз. Дополнительными факторами, повышающими вероятность и позволяющими предположить присоединение герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза к туберкулёзному процессу, являются повышенное содержание лейкоцитов периферической крови и гипоальбуминемия.

3. Учитывая возможное сочетание нескольких герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у одного и того же пациента, целесообразно проводить комплексное обследование с определением спектра возбудителей герпетических инфекций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Шибанов, А. М.** Герпетические инфекции и пневмоцистоз у больных диссеминированным туберкулезом легких / А. М. Шибанов, М. Ю. Калугина, М. Н. Корниенко // Туберкулез и болезни лёгких. – 2014. - № 9. - С. 80
2. Шилова, В. С. Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами / В. С. Шилова, Т. Н. Рыбалкина, Т. А. Семенов, Н. В. Каражас, Р. Е. Бошняк, С. О. Навольнев, С. Н. Кузин, **А. М. Шибанов** // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2014. -16. - № 3. - С.195-201
3. **Шибанов, А. М.** Клинический случай острой сочетанной герпетической инфекции и пневмоцистоза у пациента с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких / А. М. Шибанов, Н. В. Каражас, В. А. Стаханов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – 18. – С. 231-238
4. **Шибанов, А. М.** Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса человека I типа, у больных туберкулезом органов дыхания / В. А. Стаханов, Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина // Медицинский алфавит. – 2017. - №26(323). - том №3. - С.70-71
5. **Шибанов, А. М.** Оппортунистические инфекции у больных туберкулёзом органов дыхания на примере пневмоцистоза и герпесвирусной инфекции / М. Ю. Калугина, М. Н. Корниенко, Л. Д. Назарова // Материалы III Национального конгресса ассоциации фтизиатров. СПб: - 2014. - с. 224
6. **Шибанов, А. М.** Выявление маркеров оппортунистических инфекций у лиц с вторичными иммунодефицитами / **А. М. Шибанов**, М. Н. Корниенко, Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, Р. Е. Бошняк, М. Ю. Калугина и др. // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М. – 2015. – С. 168.
7. **Shibanov, A. M.** Opportunistic infections in patients with lung tuberculosis / **A. M. Shibanov**, V. A. Stakhanov, N. V. Karazhas, M. N. Kornienko, M. U. Kalugina, T. N. Rybalkina // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol.46. – Suppl.59. - PA2757 September 28, 2015 ERS congress 2015, Amsterdam
8. **Шибанов, А. М.** Роль герпетических инфекций и пневмоцистоза в патогенезе остро прогрессирующего туберкулёза лёгких у пациентов без ВИЧ инфекции / **А. М. Шибанов**, Т. И. Шаркова, М. Ю. Калугина, М. Н. Корниенко, Т. Н. Рыбалкина, А. Л. Собкин, В. А. Стаханов, Н. В. Каражас, // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы V межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием / под общей редакцией А.В. Асеева. — Тверь: 2016. - 260 с.
9. **Шибанов, А. М.** Эпштейна-барр вирус инфекция у больных туберкулёзом органов дыхания / **А. М. Шибанов**, В. А. Стаханов, Н. В. Каражас, Л. Е. Петрова, Т. И. Шаркова, М. Н. Корниенко, М. Ю. Калугина, Т. Н. Рыбалкина // Фтизиопульмонология: Тезисы к Международной конференции по интегрированному подходу к контролю за туберкулезом 26-27 сентября 2016 года в Казахстане. – Алматы: 2016. - №2(28). – С.103-104

10. **Шибанов, А. М.** Цитомегаловирусная инфекция у больных туберкулёзом органов дыхания / **А. М. Шибанов**, В. А. Стаханов, Н. В. Каражас // Научно-практический журнал „Фтизиатрия и пульмонология“: 2017. - №3(16). — С.176-202
11. **Shibanov, A. M.** Cytomegalovirus infection in patients with lung tuberculosis / **A. M. Shibanov**, V. A. Stakhanov, N. V. Karazhas, M. N. Kornienko, M. U. Kalugina, T. N. Rybalkina // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol.52. - Suppl.62. - PA2715 ERS congress 2018, Paris

Список сокращений

Аг	Антиген
Ат	Антитело
ВГЧ6	Вирус герпеса человека 6 типа
ВГБИ	Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВПГ	Вирус простого герпеса человека 1 и 2 типа
ВПГИ	Инфекция, вызванная вирус простого герпеса человека 1 и 2 типа
ГВИ	Герпесвирусные инфекции
ДИ	Доверительный интервал
ДУ	Диспансерный учёт
ЛУ	Лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерия туберкулёза
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
ОИ	Опportunистические инфекции
ОШ	Отношение шансов
ПТП	Противотуберкулёзные препараты
ТВГЛУ	Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
ТОД	Туберкулёз органов дыхания
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦМВИ	Инфекция, вызванная цитомегаловирусом
ШЛУ	Широкая лекарственная устойчивость
ЭБВИ	Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр